

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LA PAPILOMATOSIS LARÍNGEA RECURRENTE. ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL PERIODO 2012 A 2017

Clinical and epidemiological characteristics of recurrent larynx papillomatosis. Retrospective study from 2012 to 2017

Edgar ÁVILA-SUÁREZ; Vicky NARANJO-CHILUIZA

Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Guayaquil. Ecuador.

Correspondencia: edgaravila18@hotmail.com

Fecha de recepción: 25 de noviembre de 2019

Fecha de aceptación: 16 de diciembre de 2019

Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2019

Fecha de publicación del fascículo: 1 de junio de 2020

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción y objetivo: La papilomatosis laríngea representa la neoplasia benigna de laringe más común, siendo la papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) su presentación clínica más compleja. Esta entidad, de baja prevalencia mundial, se asocia a un importante impacto económico y en la calidad de vida de los pacientes. Existen limitados datos sobre su perfil epidemiológico en latinoamérica. Los objetivos del estudio son identificar las características clínicas, epidemiológicas, de tratamiento y seguimiento propios de esta entidad y específicos para nuestra región. Método: Estudio observacional retrospectivo que describe a los pacientes con PRR atendidos en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo (Guayaquil-Ecuador), en un periodo de 5 años. Resultados: Se identificaron 34 pacientes con PRR. El 88,24% fue de inicio en el adulto. La relación hombre/mujer fue 2,09:1. La edad de diagnóstico varió entre 3-75 años con promedio de 45,41 años. El síntoma predominante fue la disfonía con 97,06%. El principal sitio anatómico de lesión fue las cuerdas vocales en el 85,29%. 23 pacientes fueron intervenidos en el hospital (67,65%). 15 pacientes presentaron papiloma escamoso sin displasia (65,21%). Se identificaron 5 pacientes en remisión, 5 con persistencias y 13 con recurrencias postquirúrgica. Discusión: La

frecuencia anual de PRR fue mayor que lo reportado en la bibliografía internacional. Existieron variaciones con respecto a la distribución según edad y sexo, y porcentaje de displasia y malignización. No se observó diferencias en la frecuencia de los síntomas, tiempo de evolución, localización anatómica, número de cirugías previas o recurrencias post quirúrgicas. Conclusiones: La PRR de inicio en el adulto fue la presentación más frecuente con predilección por el sexo masculino y distribución etaria bimodal. El principal síntoma al diagnóstico fue la disfonía, asociada a evolución crónica y compromiso de las cuerdas vocales. La edad de diagnóstico fue inversamente proporcional al número de cirugías previas, pero no se relacionó con la severidad prequirúrgica o diagnóstico histopatológico. La prevalencia de recurrencias postquirúrgicas dominó en ambos grupos denotando la agresividad de la infección, así como la limitación del tratamiento unimodal.

PALABRAS CLAVE: papilomatosis respiratoria recurrente; papilomatosis laríngea; VPH; epidemiología; ORL; tratamiento.

SUMMARY: Introduction and objective: Laryngeal papillomatosis represent the most frequent benign tumor of the larynx, with recurrent respiratory papillomatosis (RRP) being its most complex clinical presentation. This entity, with low worldwide prevalence, is associated with a significant impact on the patients' economy and quality of life. There is limited data on its epidemiological profile in Latin America. The objectives of this study are to identify the clinical, epidemiological, treatment and follow-up characteristics proper to this entity and specific for our region. Method: A retrospective observational study that describes all patients with RRP attended in the ENT department of Teodoro Maldonado Carbo Specialty Hospital (Guayaquil-Ecuador), over a period of 5 years. Results: 34 patients with RRP were identified. 88,24% were adult onset RRP. Male/female ratio was 2,09:1. The age of diagnosis varied from 3-75 years with an average of 45,41 years. The predominant symptom was dysphonia in 97,06%. The main anatomical site of injury was the vocal cords in 85,29%. 23 patients had a surgery in our institution (67,65%). 15 patients presented squamous papilloma without dysplasia (65,21%). We identified 5 patients in remission, 5 with persistence and 13 with post-surgical recurrences. Discussion: Annual frequency of RRP was higher than reported in international literature. There were variations regarding age and sex distribution, and percentages of dysplasia and malignancy. No differences were observed in the frequency of symptoms, time of evolution, anatomical location, number of previous surgeries, or post-surgical recurrences. Conclusions: Adult onset RRP was the most frequent presentation, with male sex predilection and a bimodal age distribution. The main symptom at diagnosis was dysphonia associated with a chronic evolution and vocal cords involvement. The age of diagnosis was inversely proportional to the number of previous surgeries but was not related to pre-surgical severity or histopathological diagnosis. The prevalence of post-surgical recurrences dominated in both groups, denoting the aggressiveness of the infection as well as the limitations of unimodal treatment.

KEYWORDS: recurrent respiratory papillomatosis; laryngeal papillomatosis; HPV; epidemiology; ENT; treatment.

INTRODUCCIÓN

La papilomatosis laríngea representa la neoplasia benigna de laringe más común en población pediátrica y adulta [1,2]. Es además la forma de presentación inicial casi exclusiva de papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) [3,4], una entidad

clínica de baja prevalencia a nivel mundial, pero de importante impacto económico y en la calidad de vida de los pacientes [3,5,6].

La papilomatosis respiratoria recurrente se caracteriza por el desarrollo de lesiones verrucosas exofíticas en vías aéreas superiores que tienden a reaparecer posterior al tratamiento, conservando

su potencial de diseminación y malignizante [3]. Es causada por la infección del virus del papiloma humano (HPV), cuyos serotipos 6 y 11 «de bajo grado» tradicionalmente se han relacionado con la mayoría de los casos [4,6].

Los papilomas pueden afectar cualquier parte del tracto respiratorio, desde la nariz hasta los pulmones, sin embargo, en más del 95% de los casos comprometen la laringe [1,4]. Los sitios anatómicos de predilección a lo largo del epitelio laringotraqueal por orden de frecuencia suelen ser las cuerdas vocales, región subglótica, y la superficie epiglótica [7,5].

La PRR presenta una distribución etaria bimodal la cual define dos grupos con evolución y características clínico-epidemiológicas distintas [5]. La PRR de inicio juvenil (JORRP, por sus siglas en inglés), comprendida desde el periodo postnatal inmediato hasta los 14 años [6], presenta un carácter más agresivo con menor respuesta al tratamiento. Dentro de la población pediátrica la edad de instauración de la enfermedad se correlaciona inversamente con la morbimortalidad, pudiendo desaparecer por completo al inicio de la pubertad [4,5]. La PRR de inicio en el adulto (AORRP), presente usualmente entre la tercera y quinta década de la vida, suele asociarse a una evolución más indolente [1,3]. Se cree que el 25% de los casos son diagnosticados durante la infancia [5].

Por tal motivo la PRR exhibe un curso variable en el cual ciertos pacientes presentan regresión espontánea y requieren conducta expectante, mientras que otros desarrollan papilomas de crecimiento agresivo, sometiéndose a múltiples intervenciones para su control. La resección quirúrgica es hasta el momento el tratamiento más efectivo teniendo como objetivos principales el mantenimiento de la fonación, la permeabilidad de la vía aérea y la prolongación los de periodos de remisión [8,9].

Sin embargo, debido al habitual curso crónico de la enfermedad, cuyos síntomas iniciales suelen ser relativamente banales (siendo la disfonía el más frecuente) [1], y ante la necesidad de observación

directa mediante laringoscopia, su diagnóstico inicial suele realizarse aproximadamente un año después de instaurado el cuadro [4,5]. Además, al presentar una alta tasa de recurrencia, se requieren múltiples controles postquirúrgicos en plazos relativamente cortos que van desde varias veces al mes hasta varios meses al año. Un paciente promedio puede llegar a requerir hasta 4,4 procedimientos quirúrgicos al año o una media de 20 intervenciones a lo largo de su vida [2,3,5].

Este retraso diagnóstico y tendencia a la recurrencia conlleva a amplias repercusiones, tanto desde el punto de vista clínico (con la probabilidad de diseminación periférica o malignización); económico, en términos de salud pública [3]; y social al interferir en la calidad y estilo de vida del paciente y su familia, favoreciendo el ausentismo laboral y escolar según el caso [1,2].

Por tal motivo resulta importante identificar las características epidemiológicas, clínicas, de tratamiento y seguimiento propios de esta entidad y específicos para nuestro medio, permitiendo de esta manera lograr un abordaje más directo y eficaz. Esperando así reducir el amplio periodo de latencia que existe actualmente para su diagnóstico, optimizando el uso de recursos terapéuticos y facilitando un manejo y seguimiento oportuno con menores tasas de recidiva a largo plazo.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional retrospectivo realizado en pacientes que acudieron a consulta externa de Otorrinolaringología del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo en Guayaquil-Ecuador, perteneciente al Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, desde 1 enero de 2012 hasta 31 enero de 2017.

Para el estudio se seleccionó a todos los pacientes que, dentro de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE10), contaran con diagnóstico de papilomatosis laríngea aislada o recurrente (CIE10: D14.1) o demás términos relacionados a

«infección laríngea por virus del papiloma humano» (CIE10: B97.7), realizado mediante observación por laringoscopia óptica flexible, estudio histopatológico, o con antecedentes patológicos personales de tal condición, sin límite de edad, con o sin tratamiento médico o quirúrgico, con un seguimiento mínimo de un mes y registro medico completo en la institución. Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor maligno de laringe u otros trastornos no laríngeos.

Se realizó un muestreo no aleatorizado para la elección de pacientes debido al tamaño reducido de los casos. La recolección de datos se ejecutó mediante la revisión de registros médicos y parte operatorio disponibles en el Sistema AS400 (IBM 2009), recabando información sobre variables demográficas y variables clínicas. Se incorporó los datos en hojas de cálculo en *Microsoft Excel 2010*.

Las variables de estudio fueron edad de atención, edad de diagnóstico, sexo, hábitos, profesión, comorbilidades, síntomas prequirúrgicos, síntomas postquirúrgicos, tiempo de evolución, número de cirugías previas, intervalo entre cirugías, localización anatómica prequirúrgica y postquirúrgica (primera y última laringoscopia), tipo de cirugía, duración de la cirugía, tratamiento medicó adyuvante, complicaciones transquirúrgicas e intrahospitalarias, estancia hospitalaria, tiempo de incapacidad, estudio histopatológico, número de controles, intervalo entre consultas, tiempo de seguimiento postquirúrgico, remisión, aclaramiento, curación, recurrencias o persistencia postratamiento, intervalo entre recurrencias, secuelas.

Los expedientes médicos fueron registrados con confidencialidad, mediante la designación de códigos de identificación en función a la historia clínica, sin hacer uso de nombres propios en ningún caso.

Para definir la severidad de la papilomatosis laríngea pre y post quirúrgica (según el caso) se empleó una escala empírica propuesta por Soto-Posada et al. (2014) [7]: Grado 1 (enfermedad

leve): pequeños papilomas exclusivos de una sola cuerda vocal o región glótica, Grado 2 (enfermedad moderada): afectación de ambas cuerdas vocales o papilomas extensos unilaterales, Grado 3 (enfermedad severa): papilomas extensos en ambas cuerdas vocales.

De igual manera, los resultados del tratamiento quirúrgico fueron clasificados mediante la nomenclatura propuesta por Dedo et al. [10]: 1) PRR en Remisión: ausencia de papilomas observables mediante laringoscopia indirecta o endoscopia laríngea durante los primeros 2 meses o más desde la última intervención; 2) PRR en Aclaramiento: ausencia de lesión 3 años después de la última operación; y 3) PRR en Curación: ausencia de papilomas 5 años desde la última resección.

Se realizó un análisis descriptivo de tendencia central, determinando la normalidad las variables. Aquellas variables cuantitativas con distribución normal se representaron con promedio y desviación standard, las no paramétricas con mediana y rango intercuartílico y a las variables cualitativas con frecuencia y porcentaje. El análisis comparativo se realizó aplicando fórmulas de Chi2 y U de Mann-Whitney para las variables cualitativas y T Student y ANOVA para las variables cuantitativas, con nivel de significación del 5%. Para determinar correlaciones entre variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y para correlacionar variables aleatorias cualitativas y cuantitativas se empleó la fórmula de Spearman. Se analizó relación de dependencia entre variables mediante el uso de fórmulas de regresión lineal y ordinal simple, con intervalo de confianza del 95%.

Se solicitó autorización a la Coordinación General de Investigación y al jefe de la Unidad Técnica de Otorrinolaringología del hospital.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS Statistics 23.0 (IBM) comparando los resultados con la bibliografía internacional.

RESULTADOS

Durante un periodo de 5 años comprendido entre enero de 2012 y enero de 2017 se identificaron 179 registros válidos de pacientes con tumores benignos de laringe después de aplicar criterios de exclusión a 99 pacientes. Se identificaron 44 pacientes con papilomatosis laríngea de los cuales 34 correspondían a papilomatosis respiratoria recurrente (PRR). 33 pacientes fueron diagnosticados por estudio histopatológico, mientras que el restante fue identificado mediante laringoscopia directa y en el caso de PRR, verificado además por antecedentes de una o más cirugías previas o una recurrencia post quirúrgica dentro o fuera de la institución. 135 pacientes fueron clasificados como «otros tumores benignos de laringe» dentro de los cuales los pólipos representaron el 56,42% de la muestra total de registros válidos (Figura 1).

De los 34 pacientes con PRR, 11 fueron de sexo femenino (32,35%) y 23 de sexo masculino (67,65%), con proporción de 1:2,09. Las edades de atención variaron de 14-83 años con promedio de $52,70 \pm 18,66$ años. Las edades de diagnóstico inicial variaron de 3-75 años con promedio de $45,41 \pm 20,71$ años.

La frecuencia anual de pacientes con PRR en el hospital osciló entre 2 en 2014 y 11 en 2015 con un promedio de 6,8 pacientes al año (Figura 2).

De acuerdo con la clasificación etaria, 4 pacientes (11,76%) presentaron papilomatosis respiratoria recurrente de inicio juvenil (JORRP) y 30 pacientes (88,24%) presentaron PRR de inicio en el adulto (AORRP), con una proporción de 1:7,5. Entre los casos de JORRP, 3 eran mujeres (75%) y 1 hombre (25%), con proporción de 3:1. Entre los casos de AORRP, 8 eran mujeres (26,67%) y 22 hombres (73,33%), con proporción de 1:2,75. No se observó diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.052$) entre ambos grupos.

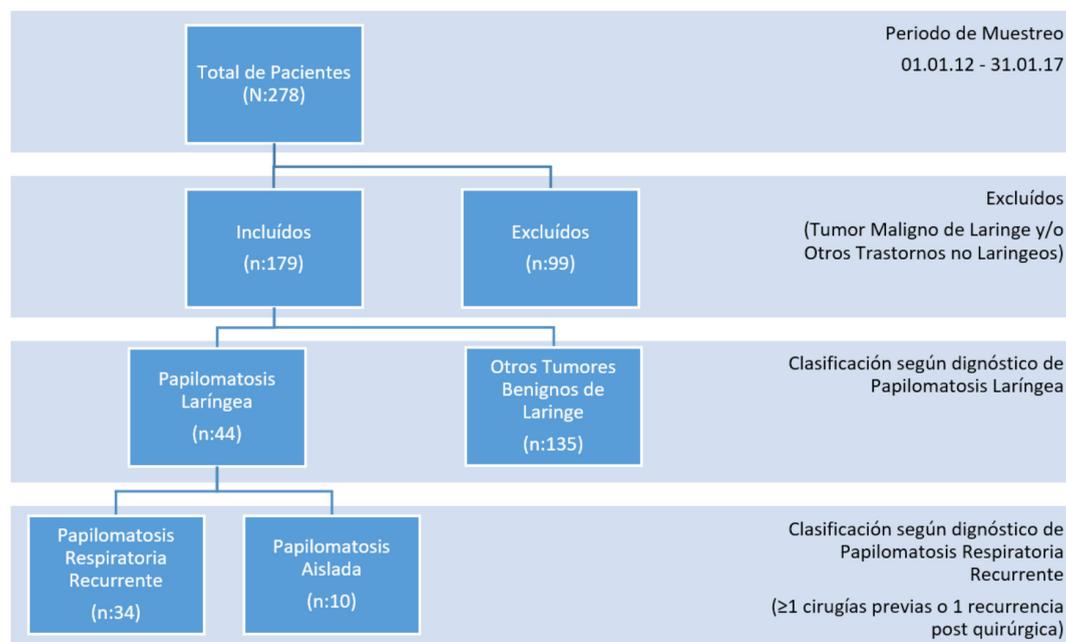


Figura 1. Flujograma de selección de pacientes.

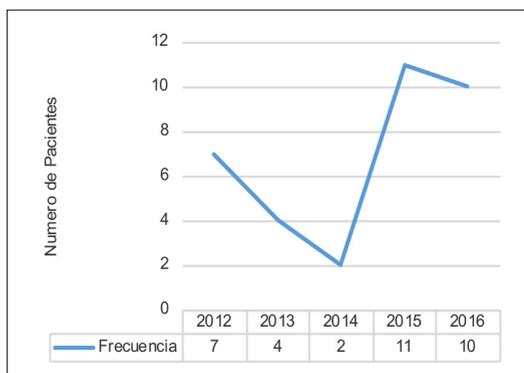


Figura 2. Frecuencia anual de pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente.

Las edades de diagnóstico de JORRP fluctuaron entre 3 y 14 años con promedio de $6,75 \pm 4,92$ años y mediana y moda de 5 años. Entre los casos de AORRP la edad varió entre 21 y 75 años con promedio de $50,56 \pm 15,88$ años, mediana de 51 y moda de 35 años.

Entre los 34 casos de PRR, 28 tuvieron cirugías previas (82,35%). El número de intervenciones fluctuó entre 1 y 11 cirugías con una media de 2,38 por paciente. El intervalo entre cirugías se estimó entre 5 y 120 meses con un promedio de $46,98 \pm 33,73$ meses y una mediana de 47,28 meses (3 años 11 meses). El número de cirugías fue mayor en la población pediátrica, entre 5 y 11 intervenciones, con un promedio de 8,33 por paciente, sin embargo, no se obtuvo un contraste estadísticamente significativo ($p:0,065$). Sólo 1 paciente de 14 años fue diagnosticado con PRR juvenil durante el periodo de estudio, presentando recurrencia postquirúrgica a los 30 meses del seguimiento (2 años 6 meses).

34 pacientes (100%) fueron sintomáticos en el momento del diagnóstico. Los principales síntomas durante la consulta inicial fueron: disfonía en 33 pacientes (97,06%), odinofagia en 8 (23,53%), disnea en 6 (17,65%), tos en 6 (17,65%), carraspeo en 3 (8,82%), espasmo laríngeo en 2 (5,88%), ronquera en 2 (5,88%), y prurito, globus y dificultad

respiratoria en 1 paciente respectivamente (2,94%) (Figura 3).

El inicio de los síntomas fue súbito (< 1 año de evolución) en 13 pacientes (38,24%) y crónico en 21 pacientes (61,76%). El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de PRR varió entre 27 días hasta 300 meses, media de 56,99 meses, mediana de 24 meses y moda de 2 meses.

Del total de pacientes con PRR, 23 (67,65%) fueron intervenidos en el hospital. Sin embargo al 100% se les realizó laringoscopias pre-quirúrgicas cuyo número varió entre 1 y 4 procedimientos, con promedio de $1,76 \pm 0,85$. La localización de las lesiones papilomatosas pre-quirúrgicas en orden de frecuencia fue: cuerda vocal derecha 21 (61,76%), cuerda vocal izquierda 20 (58,82%), comisura anterior 4 (11,76%), epiglotis 3 (8,82%), supraglotis 1 (2,94%), subglotis 1 (2,94%), cartilago aritenoides y comisura posterior 0 casos (0%). Dentro de los casos de compromiso de las cuerdas vocales, la localización más frecuente fue: tercio anterior 19 (55,88%), tercio medio 9 (26,47%), dos tercios anteriores 9 (26,47%), toda la cuerda vocal 2 (5,88%), y tercio posterior 1 (2,94%).

De igual forma, los hallazgos asociados prequirúrgicos en orden decreciente fueron: ninguno en 17 pacientes (50,00%), signos de reflujo gastroesofágico (RGE) 14 (41,18%), engrosamiento de cuerdas vocales 1 (2,94%), aquinesia de cuerdas vocales 1 (2,94%) y disminución espacio glótico 1 (2,27%). La severidad prequirúrgica fue en 6 pacientes Grado 1 (26,08%), en 11 Grado 2 (47,82%) y en 6 Grado 3 (26,08%).

Todos los pacientes fueron intervenidos mediante técnica al frío con pinzas de copa. El tiempo quirúrgico varió entre 70 y 225 minutos, promedio de 117 ± 58 minutos. Durante la cirugía 8 pacientes (24,24%) recibieron tratamiento médico con mitomicina C intralesional. No se reportaron complicaciones trans-quirúrgicas. Ningún paciente requirió traqueostomía. Los síntomas en el postoperatorio inmediato fueron en orden de

frecuencia: asintomático 14 pacientes (60,86%), odinofagia 5 (21,73%), dolor 2 (8,69%), y disfonía 2 (8,69%). El tiempo de estancia hospitalaria vario entre 1 y 3 días con promedio de $1,47 \pm 0,59$. No se presentaron complicaciones intrahospitalarias. El tiempo de incapacidad o permiso médico vario entre 10 y 30 días con promedio de $16,33 \pm 4,80$.

El estudio histopatológico demostró que 15 pacientes presentaron papiloma escamoso sin displasia (65,21%), 1 con displasia leve (4,34%), 5 con displasia severa (21,73%), 1 con carcinoma in situ bien diferenciado (4,34%), 1 con carcinoma in situ moderadamente diferenciado (4,34%). Un paciente con JORRP presentó además 1 granuloma laríngeo asociado al papiloma escamoso sin displasia (Figura 4).

Los 3 pacientes con PRR de inicio juvenil intervenidos presentaron papiloma escamoso sin displasia (p:0,159). El único paciente con antecedentes de consumo de tabaco presentó papiloma con displasia severa (LIE de alto grado), mientras que los 3 pacientes con antecedente de consumo de alcohol presentaron papilomas escamosos sin displasias. Entre los 4 pacientes cuyas profesiones requieren uso extensivo de la voz (profesores, vendedores, etc.), 1 presentó ca in situ bien diferenciado. De los 3 pacientes con antecedentes laborales de exposición a químicos o polvos volátiles, 1 presentó papilomas con displasia severa.

El intervalo de tiempo hasta el primer control posquirúrgico varió entre 2 a 120 días, con promedio de 29,34, mediana de 15 y moda de 2 días. El tiempo de seguimiento de los pacientes tratados quirúrgicamente fluctuó entre 1 a 34 meses, con mediana de 4,6 meses. El intervalo entre las consultas vario entre 0,4 a 11,33 meses, con promedio de 2,47 meses. El número de consultas varía entre 1 y 10, con promedio de $3,73 \pm 2,07$ y mediana y moda de 3. Los síntomas en la primera consulta posquirúrgica fueron: asintomático 10 (43,48%), disfonía 11 (47,82%), odinofagia 3 (13,04%), carraspeo 1 (4,35%), disnea 1 (4,35%), y espasmo laríngeo 1 (4,35%).

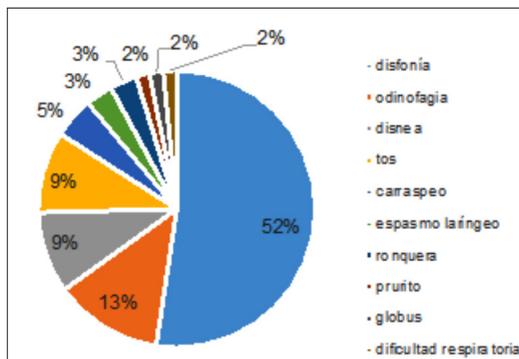


Figura 3. Frecuencia de síntomas prequirúrgicos general.

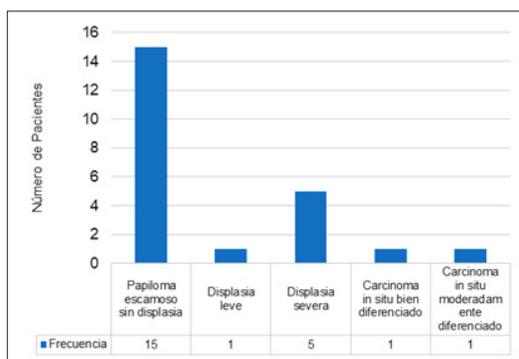


Figura 4. Frecuencia de diagnóstico histopatológico general.

El número de laringoscopias post quirúrgicas osciló entre 1 y 4 con promedio de $1,69 \pm 0,92$. De los 23 pacientes operados 8 presentaron papilomas en su primera laringoscopia posquirúrgica. El rango de tiempo hasta el primer control por laringoscopia fluctuó entre 3 y 248 días post cirugía, mediana 40 días. Tomando en consideración el tiempo transcurrido desde la cirugía al primer control, 3 casos pudieron tratarse de persistencias (≤ 2 meses), y 5 de recurrencias. La localización de las recurrencias/persistencias fue en 5 casos la cuerda vocal derecha (62,50%), 2 en cuerda vocal izquierda (18,18%), y 1 comisura anterior (27,27%). La severidad posquirúrgica de aquellos pacientes en el primer control fue: 6 pacientes Grado 1 (71,42%), 1 paciente Grado 2 (14,28%), y 1 paciente Grado 3 (14,28%). Los hallazgos en la primera laringoscopia posquirúrgica

fueron: ninguno en 10 pacientes (43,47%), signos de RGE en 11 (47,82%), y sinequias en 2 (8,69 %).

Con respecto al último control post quirúrgico los síntomas presentes fueron: asintomático en 9 pacientes (39,13%), disfonía 13 (56,52%), odinofagia 5 (21,74%), y faringodinea 1 (4,35%). 18 de 23 pacientes intervenidos presentaron papilomas en su última laringoscopia de control, 5 de los cuales eran persistencias y 13 recurrencias probablemente. La localización de estas lesiones se limitó a cuerdas vocales con 14 casos en cuerda vocal derecha (77,77%) y 6 en cuerda vocal izquierda (33,33%), excepto en 1 paciente que presentó afectación en comisura anterior. La severidad posquirúrgica según la última laringoscopia en 18 pacientes con recurrencias/persistencia fue: 14 pacientes con Grado 1 (75%) y 4 pacientes con Grado 3 (15 %). El tiempo de desarrollo de recurrencias vario entre 2,45 y 34 meses, con promedio de 8 meses 2 días, mediana de 4 meses 24 días y moda 2 meses 15 días.

Los hallazgos de la última laringoscopia posquirúrgica fueron: ninguno 17 (73,91%), signos RGE 5 (21,75%), y sinequias 1 (4,34%). Como complicación postquirúrgica tardía se reportó 1 paciente con parálisis de cuerda vocales con seguimiento de 1 año 2 meses.

Los resultados diagnósticos finales fueron: 5 (21,73%) pacientes en remisión (> 2 meses), 5 pacientes con persistencias (21,73%) y 13 con recurrencias (56,52%). (Figura 5).

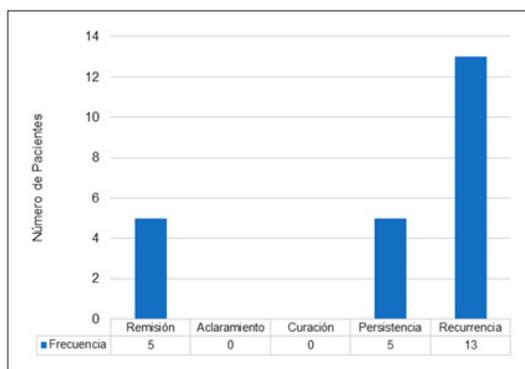


Figura 5. Frecuencia de resultados de último control postquirúrgico general.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) se realizó en el 77,27% de los pacientes con papilomas laríngeos atendidos en el periodo de estudio, con una frecuencia promedio de 6,8 pacientes al año.

Según la clasificación etaria, 88,24% de los casos de PRR fueron de inicio en el adulto, con una proporción de 1:7,5. Estos resultados difieren de la bibliografía internacional que tradicionalmente establece una mayor predilección por la población juvenil (ratio 4:1) [1] con una incidencia anual de 4,3 cada 100000 habitantes (JORRP) vs 1,8 cada 100000 habitantes (AORRP) [2]. Esta discrepancia probablemente obedece a que el hospital, al no ser un centro de referencia pediátrico, recibe mayor población adulta (afiliados a la seguridad social). Sin embargo, se debe notar que sólo el 25% de los casos de PRR son diagnosticados durante la infancia [5] y existen diversos estudios que reportan incidencias pediátricas más discretas con prevalencias similares entre ambos grupos [6,11,12].

En cuanto a la distribución según el sexo, la población masculina representó el 67,65% del total de pacientes, con una proporción global de 2,09:1. Entre los casos de AORRP el predominio hombre/mujer fue más marcado (ratio 2,75:1), concordado con la literatura, la cual reporta invariable predilección por el sexo masculino (ratio 2:1) [1,3,13]. A pesar de ello, nuestro análisis estadístico careció de significancia ($p:0,052$), probablemente secundario a su limitada población. Entre los casos de JORRP la relación se invirtió a favor del sexo femenino (1:3), al contrario de la bibliografía internacional la cual no reporta diferencia significativa (1:1) [1,3,4].

En nuestro estudio las edades de diagnóstico de AORRP variaron entre 21 y 75 años con mediana de 51 años. Esta distribución discrepa moderadamente de la bibliografía la cual reporta una mayor frecuencia entre la tercera y quinta década de vida, de forma extemporánea sobrepasando los 60 años [3,4]. Observamos que el 41,17% de los

pacientes (n=14) corresponden con este rango de edad, mientras que el 47,05% (n=16) son mayores de 50 años. La presencia de valores atípicos como el caso de 6 pacientes mayores de 70 años nos demuestran el carácter larvado de la enfermedad, así como un posible retraso considerable en el diagnóstico inicial.

Las edades de diagnóstico de JORRP fluctuaron entre 3 y 14 años con un promedio de 6,75 años y una mediana y moda de 5 años. Estos resultados coinciden con el hecho de que aproximadamente el 75% de los pacientes pediátricos son diagnosticados antes de los 5 años, entre los 2 y 4 años [3]. Debido a que en la población pediátrica la incidencia de PRR disminuye progresivamente con respecto a la edad, pudiendo desaparecer por completo al inicio de la pubertad, se ha propuesto la implicación de factores hormonales en la génesis y mantenimiento de esta patología, marcando así el punto de corte entre sus dos variantes etarias [4,5].

El 100% de los pacientes fueron sintomáticos al momento del diagnóstico, siendo la disfonía el síntoma predominante tanto en la serie de inicio juvenil como adulta con 97,06% (n: 33). El tiempo de desarrolló de los síntomas fue mayor a 1 año en el 61,76% de los pacientes (n: 21), con una mediana de 24 meses de evolución. Durante la laringoscopia prequirúrgica, la principal localización de los papilomas fue las cuerdas vocales con el 85,29% (n: 29) con predominio en el tercio anterior en 55,88% de los casos (n: 19). Todos los resultados coinciden con la literatura, denotando la predilección del virus por el epitelio escamoso estratificado de las cuerdas vocales (próximo a las zonas de transición) [14], caracterizado a demás por un lento crecimiento y afectación progresiva de la mecánica fonatoria en la mayoría de los casos [1,4,5].

Resulta importante resaltar que el principal hallazgo asociado en la laringoscopia prequirúrgica fue estigmas de reflujo gastroesofágico (evidenciados como edema/eritema aritenoidal o de

cuerdas vocales) en el 41,18% de los casos. Varios autores han manifestado el potencial rol del reflujo gastroesofágico en el desarrollo de esta enfermedad, pues la generación de tejido metaplásico reactivo se correlaciona con mayor predisposición a la infección activa del virus del papiloma humano [3,8, 15]. Por ende, se ha propuesto que su correcto control se asocia a periodos más prolongados de remisión, particularmente en la población pediátrica [4,5]. A pesar de ello, ninguno de los pacientes con diagnóstico de PRR tuvo antecedentes patológicos personales de enfermedad por reflujo gastroesofágico, denotándose el desarrollo indolente de esta comorbilidad.

La literatura describe a la variante juvenil como la más agresiva, con lesiones extensas y tendencia a múltiples recurrencias y resecciones durante su desarrollo [16,17,18]. A pesar de que en nuestra serie el número de cirugías previas del grupo con PRR inicio juvenil presentó un promedio mayor con 8,33 intervenciones por paciente (3, 5 y 11) con relación a la serie adulta con 2 cirugías promedio, los resultados no fueron estadísticamente significativos (p:0,065), discrepando con lo antes expuesto. De igual manera, pese a que la media del intervalo quirúrgico (tiempo entre la última cirugía y la nueva recidiva) fue menor entre la categoría juvenil con 43,76 meses vs 47,48 meses en adultos, esta careció de significancia (p:0,912).

Mediante un análisis de correlación y regresión lineal simple se determinó una relación inversamente proporcional entre la edad de diagnóstico y la cantidad de cirugías previas (coeficiente -0.059, IC 95% -0,099 -0,020; p 0.004). Estos resultados concuerdan con la bibliografía la cual establece que la edad de instauración se correlaciona inversamente con la morbimortalidad [16]. De acuerdo con Armstrong et al. [12] los niños diagnosticados antes de los 4 años tienen 3.6 veces mayor riesgo de requerir más de 4 procedimientos endoscópicos para resección quirúrgica de papilomas, así como 2.1 veces mayor probabilidad de aparición sincrónica de 2 o más lesiones anatómicas

laringotraqueales independientes. A pesar de ello la correlación entre edad de diagnóstico y severidad prequirúrgica/diagnóstico histopatológico no presentó significación estadística ($p:0,50$; $p:0,40$).

El 67,65% de los pacientes con PRR fue intervenido en el hospital durante el periodo de estudio. Todas las cirugías se realizaron mediante técnica fría. 8 pacientes (24,24%) recibieron además tratamiento médico coadyuvante con mitomicina C (0,5-1 cc intralesional). No se reportaron complicaciones trans-quirúrgicas o intrahospitalarias. El 60,86% de los pacientes permaneció asintomático en el postoperatorio inmediato, con una estancia hospitalaria media $1,47 \pm 0,59$ días. Existen limitados estudios que sugieren la administración local de mitomicina C como terapia adyuvante a la cirugía láser CO2 en PRR o en prevención de estenosis glótica anterior postquirúrgica, sin embargo, nuestro estudio no observó diferencia estadística ni clínicamente significativa ($p:0,567$, Eficacia: 44% NNT:9) [19,20].

Los resultados del estudio histopatológico reportaron 15 pacientes con papiloma escamoso sin displasia (65,21%), 1 con displasia leve (4,34%), 5 con displasia severa (21,73%), 1 con carcinoma epidermoide in situ bien diferenciado (4,34%) y 1 con carcinoma epidermoide in situ moderadamente diferenciado (4,34%). Las edades de los pacientes con carcinoma fueron 44 y 73 años, ambas de sexo femenino. A pesar de que los 3 pacientes con JORRP presentaron papiloma escamoso sin displasia, no existió diferencia estadística con respecto al grupo adulto ($p:0,159$). El porcentaje de displasia representó el 26,07% de las muestras, acorde con la bibliografía [21]. Un metanálisis reporta que la displasia incrementa 14% (IC 95%: 8-22%) el riesgo de malignidad en neoplasias laríngeas, con un promedio de 5,4 años de evolución [22].

La frecuencia de malignización en nuestra serie fue del 8,69%, superior a la estadística internacional que reporta valores entre 1-5%, particularmente tomando en consideración el reducido tamaño de la muestra [3,4]. Tradicionalmente la

bibliografía establece que entre el 50 al 100% de los casos de PRR se asocian a los subtipos denominados «de bajo riesgo» HPV-6 y HPV-11 [4,6,13]. Sin embargo, estudios de genotipo viral en poblaciones latinoamericanas han reportado variedades distintas como HPV-16, HPV-33 y HPV-35 con frecuencias superiores y una mayor tendencia a la coinfección [23]. Estos cambios en teoría modificarían la evolución de la enfermedad, requiriéndose en la actualidad revisiones más exhaustivas sobre su etiología según la región.

El diagnóstico final de los pacientes tratados quirúrgicamente determinó una eficacia inferior al 50%, observándose 5 pacientes (21,73%) en remisión (> 2 meses), 5 con persistencias (21,73%) y 13 con recurrencias (56,52%). Debido a que el periodo máximo de seguimiento postquirúrgico no excedió los 2 años 9 meses, no fue posible identificar pacientes en aclaramiento o curación (Figura 3). Se observó que 2 de los 3 pacientes intervenidos con JORRP presentaron recurrencias sin significancia estadística ($p:0,919$). En la actualidad, la microdebridación representa el tratamiento quirúrgico de elección, debido a su mayor precisión, limitando el daño del tejido subyacente y preservando el epitelio normal [8].

El intervalo entre recurrencias posquirúrgico varió entre 2,45 y 34 meses, con promedio de 8 meses 2 días y mediana de 4 meses 24 días. En nuestra serie el tiempo de recurrencia de pacientes con JORRP fue mayor que en AORRP con promedios de 18,22 meses vs 6,25 meses respectivamente. El tiempo de seguimiento presentó una mediana de 4,6 meses y un promedio de consultas de 3,73 por paciente. Guías terapéuticas recomiendan un seguimiento individualizado dependiendo las características de la enfermedad, el riesgo de malignidad y la duración promedio de los periodos de remisión, además de la facilidad de acceso a un centro de salud adecuado. Se proponen controles periódicos mediante laringoscopia directa inicialmente cada 3 semanas por 6 meses y posteriormente cada año hasta los 5 años [24]. En caso de tratarse de

JORRP se recomienda un seguimiento cada 3 meses durante 5 años por el riesgo de malignización y potencial evolución tórpida [24]. Otros autores recomiendan controles rutinarios en relación con la sintomatología mediante laringoscopia directa o indirecta para diagnosticar brotes precozmente [17].

El presente estudio busca proporcionar los primeros datos para el desarrollo de un perfil clínico-epidemiológico sobre la papilomatosis respiratoria recurrente en nuestro país. La variación de resultados con respecto a la bibliografía internacional pudo estar influenciada por la falta de representatividad de la población, incluyendo únicamente pacientes con cobertura de seguridad social atendidos en nuestra institución. El número de casos, el predominio de atenciones en adultos y la variación del tiempo de seguimiento posquirúrgico también deben ser considerados. Resulta fundamental ampliar la población de estudio e incorporar procedimientos de determinación genómica en futuras investigaciones.

CONCLUSIONES

La papilomatosis respiratoria recurrente de inicio en el adulto fue más frecuente que la presentación juvenil. Existe aparente predilección por el sexo masculino con una distribución etaria bimodal entre la población adulta. El principal síntoma al diagnóstico fue la disfonía asociada a una evolución crónica, con compromiso predominante de las cuerdas vocales y estigmas de reflujo gastroesofágico. La edad de diagnóstico es inversamente proporcional al número de cirugías previas requeridas, pero no se relaciona con la severidad quirúrgica o diagnóstico histopatológico. El porcentaje de malignización fue elevado sin presentar predilección por sexo, edad, o hábitos. La tasa de recurrencia post quirúrgica dominó en ambos grupos denotando la agresividad de la infección, así como la limitación del tratamiento unimodal predominante.

DECLARACIÓN DE INTERESES

El presente estudio forma parte del Trabajo de Titulación presentado por los autores en la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil (UCSG), el 2 de marzo del 2018.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leahy K, Friedman O, Thayer R. Laryngeal Papilloma. En: Thayer Sataloff R. *Clinical Assessment of Voice*. 2ª ed. San Diego, CA: Plural Publishing; 2017. p.387-95.
2. Derkay CS. Task Force on Recurrent Respiratory Papillomas: A Preliminary Report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121(12):1386-91. DOI: <https://doi.org/10.1001/archotol.1995.01890120044008>
3. Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS*. Jun,2010;118(6-7):450-4. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02619.x>
4. Harman E. Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Medscape*. Mosenifar Z. (Ed), Updated: Dec 31, 2015. Disponible en:<http://emedicine.medscape.com/article/302648-overview>
5. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Longitudinal Study Comparing Severity Associated With Human Papilloma Viral Types 6 and 11 and Other Risk Factors in a Large Pediatric Population. *Laryngoscope*. Nov,2004;114(S104):1-23. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mlg.000148224.83491.0f>
6. Campisi P, Hawkes M, Simpson K, Canadian Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Working Group. The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis derived from a population level national database. *Laryngoscope*. Jun,2010;120(6):1233-45. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.20901>
7. Soto-Posada MI, Tamez-Velarde M, Domínguez-Sosa FR. Papilomatosis respiratoria recurrente, resultados del tratamiento con láser de CO2 en un centro de referencia; experiencia de seis años. *An Orl Mex*. 2014;59(2):92-101.

8. Carifi M, Napolitano D, Morandi M, Dall'Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* May,2015;11:731-8. DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S81825>
9. Fusconi M, Grasso M, Greco A, Gallo A, Campo F, Remacle M, et al. Recurrent respiratory papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of cidofovir. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* Dec,2014;34(6):375-81. PMID:25762828
10. Dedo HH, Yu KC. CO2 laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas. *Laryngoscope.* 2001;111(9): 1639-44. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005537-200109000-00028>
11. Lindeberg H, Elbrønd O. Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965–1984. *Clin. Otolaryngol. Apr*,1990;15(2):125-31. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1990.tb00444.x>
12. Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC, RRP Task Force. Initial Results From the National Registry for Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* Jul, 1999;125(7):743-8. DOI: <https://doi.org/10.1001/archotol.125.7.743>
13. Gutiérrez C, Monerris E, Duran M, Sancho M, Gras J. Papillomas & laryngeal papillomatosis. Treatment with CO2 laser surgery. Our experience over 15 years. *Acta Otorrinolaringol Esp (English Edition).* 2010;61(6):422-27. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2173-5735\(10\)70078-8](https://doi.org/10.1016/S2173-5735(10)70078-8)
14. Donne AJ, Hampson L, Homer JJ, Hampson IN. The role of HPV type in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* Jan, 2010;74(1):7-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.09.004>
15. McKenna M, Brodsky L. Extraesophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* May,2005;69(5):597-605. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2004.11.021>
16. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Ahdieh-Grant L, Shah KV. Clinical Course of Recurrent Respiratory Papillomatosis in Danish Children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* Jun, 2004;130(6):711-6. DOI: <https://doi.org/10.1001/archotol.130.6.711>
17. Omland T, Akre H, Lie KA, Jebsen P, Sandvik L, Brøndbo K. Risk Factors for Aggressive Recurrent Respiratory Papillomatosis in Adults and Juveniles. *PLoS One.* Nov,2014;9(11):1-13. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113584>
18. Pachar J, Rodríguez G, Barraza M, Trejos D. Asfixia por papilomatosis respiratoria recurrente. *Rev Esp Med Legal.*2015;42(1):37-40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reml.2015.07.002>
19. Hamza AH, Nasr MM, Deghady AA. The use of mitomycin-C for respiratory papillomas: clinical, histologic and biochemical correlation. *Saudi Med J.* 2005;26(11):1737-45. PMID:16311658
20. Roh J-L, Yoon Y-H. Prevention of Anterior Glottic Stenosis after Transoral Microresection of Glottic Lesions Involving the Anterior Commissure with Mitomycin C. *Laryngoscope.* 2005; 115:1055–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000163341.67553.B9>
21. Davids T, Muller S, Wise JC, Johns MM, Klein A. Laryngeal Papillomatosis Associated Dysplasia in the Adult Population: An Update on Prevalence and HPV Subtyping. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* Jun, 2014;123(6):402-8. DOI: <https://doi.org/10.1177/0003489414526848>
22. Weller MD, Nankivell PC, McConkey C, Paleri V, Mehanna HM. The risk and interval to malignancy of patients with laryngeal dysplasia: a systematic review of case series and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.*2010;35(5):364-72. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2010.02181.x>
23. Peñaloza M, Montoya H, Flores SE, Fierro FJ, Peñaloza JM, Sánchez J. Molecular Identification of 7 Human Papillomavirus Types in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* Sep, 2000;126(9):1119-23. DOI: <https://doi.org/10.1001/archotol.126.9.1119>
24. Cortés F, Ascencio M, González E. GPC. Diagnóstico y Tratamiento quirúrgico de Papilomatosis Laríngea Juvenil. México: 2010. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/557_GPC_Papilomatosislarxngea/GER_Papilomatosis.pdf