

11236
2e)
3



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.

FACULTAD DE MEDICINA

CURSO DE ESPECIALIZACION EN OTORRINOLARINGOLOGIA.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES I. M. S. S. PUEBLA.

Una Nueva Alternativa Terapeutica para la Papilomatosis Laringea.

TESIS DE POSTGRADO

QUE PRESENTA EL

DR. NOE ARMANDO GUERRERO RUIZ.

NOE
PROFR. TITULAR DEL CURSO:
DR. JAIME GARZON VILLANUEVA.

HOSPITAL ESP

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



NOVIEMBRE 1982.

Jefatura de
Enseñanza e Investigación
PUEBLA - PUI



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

P R E F A C I O

En el Hospital de Especialidades del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Puebla, Pue., se encuentra la Sede de uno de los cursos de Especialización en Otorrinolaringología auspiciados por la Universidad Nacional Autónoma de México. Dicho Hospital concentra pacientes de todo el sureste de la República Mexicana por lo que la afluencia de pacientes es enorme y la posibilidad de práctica hospitalaria es por tanto ilimitada. Este trabajo tiene como propósito reflejar la experiencia que en el servicio de Otorrinolaringología se tiene con enfermos que padecen Papilomatosis Laringea.

Deseo agradecer al Dr. José Antonio Bernal Cosme la dirección prestada en la elaboración de este trabajo y al Dr. Jaime Garzón Villanueva, Jefe del Departamento Clínico de Otorrinola

ringología del hospital mencionado por su respaldo ilimitado y sabias enseñanzas.

Dr. Noé Armando Guerrero Ruiz.

I N D I C E

INTRODUCCION.	
I. Planteamiento del problema.....	1
II. Papilomatosis Laringea.	
A. Etiologia.....	1
B. Frecuencia.....	4
C. Anatomia Patologica.....	5
D. Cuadro Clinico.....	7
E. Diagnostico.....	7
F. Pronostico.....	8
G. Tratamiento.....	10
III. Hipotesis.....	12
IV. Fluoruracilo.....	12
MATERIAL Y METODOS.....	14
RESULTADOS.....	19
DISCUSION.....	20
CONCLUSION.....	21
BIBLIOGRAFIA.....	23

INTRODUCCION

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La papilomatosis laríngea es una enfermedad de la cual se desconoce la causa. Por lo tanto, ninguno de los tratamientos hasta ahora instituidos ha resuelto satisfactoriamente este padecimiento laríngeo. El propósito de este trabajo es considerar una nueva alternativa en el tratamiento de ésta enfermedad hasta hoy insatisfactoriamente tratada.

II. PAPILOMATOSIS LARÍNGEA.

A. Etiología.

Ha sido considerada como una afección tumoral benigna de la laringe, aunque algunos autores la han catalogado como una lesión premaligna. Entre ellos Jackson y Jacson en 1937; Bjork y Their en 1957; Friedberg en 1971; Kleinsasser en 1973 y Scholshauer en 1976. También -

se ha esbozado la teoría de que es una enfermedad viral por autores como Von Eyke, Klos, -- Portmann y Webb. Meessen y Schulz en 1957 encontraron en los papilomas de dos pacientes, -- bajo microscopía electrónica, la presencia de unos corpusculos de inclusión de forma elíptica y ubicación intracelular, de un tamaño aproximado de 250 milimicras, que consideraron como el virus causal. Timmel recientemente confirmó estos resultados: las partículas halladas le parecen que pertenecen al grupo de los grandes virus. También Pinsker y Proud hallaron el virus intracelular en el tejido papilomatoso; además lograron aislar el virus, infectando con él a los animales de experimentación y observando papilomas laríngeos en las primeras camadas recién nacidas. Por medio de un test positivo de fijación del complemento de-

mostraron tambien que la afección papilomatosa inicia la formación de anticuerpos. La infecciosidad del virus del papiloma sería muy escasa, tal como se desprende de las experiencias de Ono y colaboradores.

Junto a la etiologia viral, se responsabiliza de los papilomas durante la infancia a factores hormonales desconocidos, pues es bien conocida la regresión que el padecimiento sufre en muchos pacientes cuando estos alcanzan la adolescencia.

Mattos Barretto basandose en los hallazgos logrados por sus investigaciones con el microscopio electronico, cree que la papilomatosis laríngea no es una afeccion limitada localmente, sino que se trata de una manifestación local de un déficit de vitamina A, sobre la base de las especiales condiciones mecánicas existentes en la laringe.

Todas las teorías anteriores no reflejan - sino un desconocimiento de la etiología real de la enfermedad lo que se traduce en la falta de un tratamiento realmente efectivo.

B. Frecuencia.

Constituyen los tumores laringeos más frecuentes en la niñez, aunque pueden presentarse en cualquier edad. En los niños son casi siempre múltiples, a diferencia del adulto, en -- quien pueden aparecer como masa única. Su sitio de implantación corriente es sobre las cuerdas vocales, de donde pueden extenderse a las estructuras vecinas y propagarse hasta el árbol - traqueobronquial. Su mayor frecuencia se observa entre los dos y los cuatro años de edad, pero se ha demostrado su existencia aún en el primer año de vida y de los casos de Hajek y Zalin puede presuponerse su aparición aun antes.

No existe predominio de los papilomas en -
alguno de los sexos.

C. Anatomía Patológica.

Los papilomas tienen aspecto macroscópico nodular, rosado o rojizo y de tamaño variable: desde uno a dos milímetros hasta ser tan grande que ocluya la glotis. Son friables ya que sangran fácilmente al manipularlos. En el estudio microscópico aparecen como masas de tejido conectivo vascularizado, cubiertos por epitelio escamoso estratificado y sin invadir la membrana basal. De su superficie surgen frecuentemente racimos de papiloma robustos, prominentes, a veces muy pediculados. A menudo se reconocen en el vértice de las vellosidades papilomatosas - translúcidas, rosa pálido o lechosas, los capilares parietales como puntos o ganchos rojos. - La cornificación de su superficie, cuando se -

presenta, generalmente es muy débil.

Según Von Albertini, entendemos bajo el nombre de papiloma, un segmento epitelial integrado por varias papilas, que presenta también pseudopapilas, es decir, ondulaciones epiteliales sin estroma por debajo.

Un engrosamiento especialmente intenso de la capa epitelial con múltiples pseudopapilas sólo se encuentra en los papilomas proliferativos, que muestran también un mayor número de mitosis y atipias celulares menos frecuentes. En el papiloma laríngeo infantil, el epitelio ofrece, sin embargo, un aspecto completamente normal, con escasa mitosis y coloración típica de los núcleos celulares. La membrana basal está intacta en todos los lugares y jamás se encuentra traspasada por las células epiteliales. El estroma muestra una rica vascularización.

D. Cuadro Clínico.

En los niños, el sintoma inicial es usualmente ronquera y llanto anormal. A medida que el tumor crece, aparecen tos, disnea y finalmente estridor respiratorio que puede desencadenar una insuficiencia respiratoria aguda que amerite traqueotomía de urgencia. En el adulto, la disfonía es usualmente la única evidencia de la enfermedad.

E. Diagnostico.

Clinicamente podemos sospechar que existe patología laringea, pero la única forma de evidenciar el problema es observando la laringe ya por medio de una laringoscopia indirecta o por medio de una laringoscopia directa cuando el paciente no coopera ó tecnicamente es difícil visualizar las estructuras laringeas por medio de el espejo laringeo. Aunque el aspecto de los pa

pilomas es característico, es necesario tomar una biopsia de la lesión para que el estudio histopatológico nos dé el diagnóstico de certeza.

F. Pronóstico.

La evolución que hará una papilomatosis en cada caso no es previsible en absoluto. A grandes rasgos puede valer la siguiente regla: el papiloma en los niños pequeños crece y recidiva especialmente rápido; en muchachos y adultos el curso, por el contrario, es más clemente. Sin embargo, las excepciones en muchos sentidos no son raras. Típico del papiloma es que no se reproduce exclusivamente solo en el lugar del cual se había extirpado antes, lo cual llamaríamos recidiva, sino que se puede implantar en otros lugares de la mucosa laríngea. Existen, sin duda, involuciones espontáneas de la papilo

matosis laríngea, independientes de la acción terapéutica. También existen pacientes en los cuales el papiloma, durante años, desapareció y un buen día, súbitamente se presenta de nuevo. En la mayoría de los casos un cierto día el papiloma desaparece o al menos no recidiva. Algunos autores afirman que con la pubertad muchos papilomas sufren regresión. Otros autores afirman que esto no es así e incluso en sus estadísticas, los papilomas permanecen hasta en el 20% de los casos.

También existe controversia acerca de la degeneración maligna de estos tumores, pues mientras algunos autores afirman que han encontrado casos de degeneración maligna, otros afirman que no hay evidencia real de que sea el papiloma el precursor del tumor maligno, el cual bien pudo surgir fortuitamente de un área llena

de papilomas laringeos.

G. Tratamiento.

La falta de evidencias precisas acerca de la etiología de esta enfermedad, así como su evolución imprevisible hace que no exista un tratamiento adecuado y universalmente aceptado para ésta enfermedad. Por ello es que se han intentado diversos esquemas de tratamientos sin que ninguno de ellos demuestre ser mejor que otro. Entre ellos se incluye: la aplicación tónica de causticos y podofilina; la administración de estrógenos, metales pesados, arsénico, yoduro potasico, componentes de bismuto, andrógenos, tetraciclina, electrocoagulación y vacunas autógenas.

Se ha tratado de lograr su erradicación mediante extirpaciones masivas, parciales y seriadas a través de laringoscopia directa.

Se ha intentado aplicar injertos de piel o de vena sobre las cuerdas vocales decorticadas sin resultado. Recientemente se ha utilizado la criocirugia y el ultrasonido. Tambien se ha ensayado la radioterapia la cual pronto fué abandonada pues se demostró la nula sensibilidad de estos tumores a las radiaciones y el peligro de carcinogenesis. Los metodos más recientes y prometedores incluyen el tratamiento médico con Levamisol y el quirurgico con rayo laser empleado por Jako y Vaughan desde 1976 en Estados Unidos de América y por Frieche en Francia.

Todos los tratamientos anteriormente mencionados nos hacen ver lo empirico de la terapeutica y el porque ninguno de ellos es realmente efectivo ya que al no poder atacar al agente etiologico desconocido, no podemos resolver adecuadamente el problema.

III. HIPOTESIS.

Por todo lo anterior, el presente trabajo de investigación clinica pretende demostrar que el uso de un antimetabolito, el fluoruracilo, a plicado topicamente despues de la extirpación - quirurgica de los papilomas laringeos es un recurso terapeutico de utilidad y facil acceso pa ra el médico tratante.

IV. FLUORURACILO.

El fluoruracilo es un antimetabolito pirimidinico que ha demostrado ser de utilidad en - el tratamiento de carcinomas de colon, mama, ovario, pancreas e higado. Tambien se ha comprobado su accion tónica sobre lesiones premalignas y malignas iniciales en piel.

Su mecanismo de accion es inhibir la actividad enzimatica biosintetica critica para la -

viabilidad y función celular, al incorporarse al RNA. Las células tumorales incorporan uracilo al RNA más fácilmente que los tejidos normales y el fluoruracilo es incorporado al RNA para producir RNA espurio. También interfiere en la síntesis de ácido timidílico esencial para la producción de DNA.

Aunque no se recomienda su uso sobre mucosas, algunos autores han tratado diversas tumores benignas uretrales con aplicación topica de fluoruracilo con buenos resultados, por lo que ante la poca utilidad de los diversos tratamientos instituidos contra la papilomatosis laríngea, decidimos utilizar dicha sustancia sobre el área de extirpación de los papilomas laríngeos y valorar la respuesta a dicho tratamiento, motivo del presente trabajo.

MATERIAL Y METODOS

En el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Especialidades del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Puebla, - Puebla, se seleccionaron a 12 pacientes: 11 de los cuales tenían el diagnóstico de papilomas laringeos y uno de ellos tenía el diagnóstico de papilomas en paladar blando.

Once pacientes son del sexo masculino y solo uno es del sexo femenino. Sus edades fluctúan entre 3 y 62 años. El número de extirpaciones quirúrgicas de los papilomas varió entre una y 16 ocasiones.

Se manejaron con traqueotomía previa, excepto tres pacientes: dos con papiloma laríngeo único y el paciente con papilomas del velo del paladar, en los cuales no había compromiso de la vía aérea.

El tratamiento fue bajo neuroleptoanest-

sia por microcirugía laríngea, utilizando el la
ringoscopio de Kleinsasser y soporte de suspen-
sion torácico. Los papilomas fueron extirpados
con pinzas gubias para laringe. Una vez extirpa-
dos los tumores se procedió a efectuar hemosta-
sia con aplicación topica de adrenalina al 1 -
por 1000 y una vez lograda la detención del san-
grado en la base de implantación de los papilo-
mas, se aplicó sobre dicha superficie, una pe-
queña cantidad de pomada de 5-fluoruracilo al -
5% en una pequeña torunda de algodón en el ex-
tremo de una de las pinzas laríngeas. Una vez -
aplicada la pomada se observa como el area tra-
tada cambia de color y se edematiza ligeramente.

Se recomienda tratar un solo lado de la la
ringe para evitar formación de sinequias o gran-
des areas de cicatrización con la consiguiente
formación de tejido de fibrosis que puede oca-
sionar estenosis de la región.

La siguiente tabla detalla las características de cada uno de los pacientes estudiados.

Edad (años)	Tiempo de Tratamiento	Número de Extirpaciones	Número de Aplicaciones
+11	7 años	16	4
62	4 años	4	4
6	2 años	3	2
8	2 años	4	3
8	1 año	4	1
4 ::	1 año	3	3
46 ::	6 meses	2	2
+ 6	6 meses	4	3
33	4 meses	2	2
3 ::	3 meses	1	1
47 ::	3 meses	1	1
3 ::	2 meses	2	2

Nota: + casos con siembra intrabronquial.

:: casos curados sin recidiva en 4 años.

Como se demuestra en la tabla anterior, el número de resecciones y aplicaciones de la pomada han sido variables. Algunos de los pacientes tienen múltiples extirpaciones y pocas aplicaciones de pomada de fluoruracilo debido a que inicialmente esos pacientes solo se trataban con resecciones seriadas de los tumores y solo hasta las últimas ocasiones se inició el tratamiento tópico con pomada de fluoruracilo. En algunos pacientes se ha tenido que volver a extirpar los papilomas y nuevamente aplicar pomada al presentarse recidiva de la papilomatosis. En los dos pacientes con siembra intrabronquial ha sido necesario efectuar broncoscopia para extirpar los papilomas de dicha región y aplicar a ese nivel la pomada de fluoruracilo.

En los pacientes que se consideran curados se ha vigilado durante 4 años su evolución sin evidencia de recidiva de los papilomas después

de la aplicación tónica de la pomada de fluoru-
racilo.

RESULTADOS

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Con el metodo anterior los resultados han sido que en 5 de los 12 pacientes tratados se ha obtenido remision definitiva del tejido papilomatoso por un lapso que alcanza ya los cuatro años, lo cual constituye un 41.6% de exito en esta estadistica.

El resto de los pacientes aún se encuentran bajo vigilancia y tratamiento, observando tendencia a la mejoría en todos ellos, aún cuando no se puede hablar de curación ya que han tenido recidivas, las que han sido de menor cuantía que antes del inicio del tratamiento que asocia reseccion quirurgica y aplicacion topica de pomada de fluoruracilo.

DISCUSSION

Consideramos que un 41.6% de éxito en nuestro estudio es un buen parametro para recomendar el uso de la pomada de 5-fluoruracilo en el control y eventual curación de un padecimiento que se caracteriza por ser altamente refractario a diversos tratamientos instituidos, algunos de ellos muy sofisticados y que no se encuentran al alcance de la mayoría de los médicos, incluyendo a la mayoría de los otorrinolaringólogos.

Por el contrario, la extirpación bajo microlaringoscopia de tumores laríngeos es un procedimiento de rutina al cual hay solo que añadir la aplicación postoperatoria inmediata del medicamento, para lograr mejoría importante en los pacientes y en algunos de ellos incluso la curación definitiva.

C O N C L U S I O N

Ante un problema terapeutico tan importante como es el tratamiento de la papilomatosis laringea, de la cual se desconoce su verdadera etiologia y por lo tanto no hay una adecuada base para atacar dicha enfermedad, se presenta el manejo de once pacientes con diagnostico de papilomatosis laringea y uno con papilomas en paladar blando, a los cuales, despues de extirpar quirurgicamente el tejido papilomatoso bajo cirugía microscopica, se aplicó tópicamente en el sitio de la extirpación, pomada de 5-fluoruracilo al 5%, un antimetabolito de probada eficacia en el control de algunas lesiones premalignas y de algunos tumores malignos, lograndose la curación completa en 5 pacientes durante un periodo que alcanza ya los 4 años sin evidencia de recidivas, lo que constituye un 41.6% de exitos en nuestra estadística. El resto de los pacientes

muestra tendencia a la disminucion en el tamaño y area de mucosa afectada por los papilomas laringeos.

BIBLIOGRAFIA

1. De Rosa, E.: Laryngeal papillomas: new treatment with levamisole. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 8 (1): 75-77, 1977.
2. Bone, R. C.; Feren, A. P.; Nahum, A. M. y Windelhake, B. G.: Laryngeal papillomatosis: immunologic and viral basis for therapy. *Laryngoscope* 86: 341-348, 1976.
3. Gross, C. W. y Hubbard, R.: Management of juvenile laryngeal papilloma: further observations. *Laryngoscope* 84: 1090-1097, 1974.
4. Lyons, G. D.; Lousteau, R. J. y Mouney, D. F.: CO2 laser laryngoscopy in a variety of lesions. *Laryngoscope* 86: 1658-1662, 1976.
5. Holinger, P. H.; Shipkowitz, N. L.; Holper, J. C. y Worland, M. S.: Studies of etiology of laryngeal papilloma and an autogenous laryngeal papilloma vaccine. *Acta Otolaryng.* 65: 63, 1968.

6. Kirchner, F. R. y Toledo, P. S.: Microcauterization in otolaryngology. Arch. Otolaryngol. 99: 198-202, 1974.
7. Arslan, M. y Ricci, V.: Traitment de la papillomatose juvénile laryngic avec application directe d'ultrasonic. Rev. Laryng. (Bordeaux) 87: 797, 1966.
8. Ricci, V.: Ultrasound therapy of laryngo-tracheal papillomatosis. J. Franc. Oto;-rhinolaryng. 23: 173-174, 1974.
9. Wehmer, W.: Beitrag zur endolaryngealen ultraschallanwendung bei der therapie juveniler kehlkopfpapillomatosen. H. N. O. (Berl.) 18: 168-170, 1970.
10. Strong, M. S. y Jako, G. J.: Laser surgery in the larynx. Early clinical experience with continuos CO2 laser. Ann. Otol. 81: 791-798, 1972.

11. Guerrier, Y. y Dejean, Y.: La papillomatose laryngée de l'enfant et son traitement cryo thérapeutique par l'azote liquide á propos de 9 observations. Ann. Oto-laryng. (Paris)83: 202-211, 1966.
12. Kirchen, F. R.; Smith, S. A. y Toledo, P. - S.: Micro cryocauterization of papillomas - of the larynx. Trans. Amer. Acad. Ophtal. Otolaryng. 75: 513-518, 1971.
13. Barta, T.: Microlaryngosurgical management of laryngeal papillomas in adults. Cesk Oto laryngol. 27 (6): 337-339, 1978.
14. Paparella, M. M. y Shumrick, D. A.: Cysts - and tumors of the larynx. En: Otolaryngology. 2a. ed. W. B. Saunders Co., Filadelfia, 1980, pp. 2507-2508.
15. Kleinsasser, O.: Alteraciones disfonicas benignas. En: Microlaringoscopia y Microciru-

- gia Endolaríngea. 2a. ed. Editorial Científico-Médica., Barcelona, 1978, pp. 128-134.
16. Levy-Pinto, S.: Laringología y broncoesofagología. En: Otorrinolaringología Pediátrica. 1a. ed. Nueva Editorial Interamericana. México, 1979, pp. 234-235.
17. Adams, G. L.; Boies, L. R. y Paparella, M. M.: Enfermedades benignas de la laringe. - En: Otorrinolaringología de Boies. 5a. Ed. Nueva Editorial Interamericana., México, - 1981, pp. 423-426.
18. Holinger, P. N.; Schild, J. A. y Mauriz, D. C.: Laryngeal papilloma: Review of etiology and therapy. Laryngoscope 79: 1462-1474, - 1968.
19. Zur Hausen, H.: Papilloma viruses and squamous-cell carcinomas in man. Perspect Virol 10: 93-102, 1978.

20. Bryle, W. F.: Electron microscopic identification of papova virus in laryngeal papilloma. Laryngoscope 83: 1102-1108, 1973.
21. Haglund, S.; Lundquist, P.; Cantell, K. y - Strander, H.: Interferon therapy in juvenile laryngeal papillomatosis. Arch. Otolaryngol 107: 327-332, 1981.