



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE PEDIATRÍA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

“PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE JUVENIL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN EN UN HOSPITAL DE CONCENTRACIÓN DEL CENTRO DE MÉXICO”.

TITULACION OPORTUNA

TÉSIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

“OTORRINOLARINGOLOGÍA PEDIÁTRICA”

PRESENTA:

DRA. CRISTINA ROCIO PEREZ ESPEJO¹

ASESOR: DRA NURIA ESPERANZA BORONAT ECHEVERRÍA¹

¹ Departamento de Otorrinolaringología Pediátrica, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI. IMSS México D.F.

LUGAR DONDE SE DESARROLLO EL ESTUDIO: DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS.

MEXICO D.F. NOVIEMBRE DEL 2013.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TÍTULO DE LA TESIS: "PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE JUVENIL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN EN UN HOSPITAL DE CONCENTRACIÓN DEL CENTRO DE MÉXICO"

TESISTA:

DRA. CRISTINA ROCÍO PEREZ ESPINO
MÉDICO RESIDENTE DE OTORRINOLARINGOLOGÍA PEDIÁTRICA

ASESORA:

DRA. NURIA ESPERANZA BORONAT ECHEVERRÍA
PROFESOR ADJUNTO DE LA SUBESPECIALIDAD DE OTORRINOLARINGOLOGÍA PEDIÁTRICA

COMITÉ DE EXAMEN:

DRA. YOLANDA BEATRIZ SEVILLA DELGADO (PRESIDENTA)
JEFE DE SERVICIO Y PROFESOR TITULAR DE OTORRINOLARINGOLOGÍA PEDIÁTRICA

DR. HECTOR AGUIRRE MARISCAL
PROFESOR ADJUNTO DE LA SUBESPECIALIDAD DE OTORRINOLARINGOLOGÍA PEDIÁTRICA

DRA. ABDEL PÉREZ HOUQUIN
PROFESOR ADJUNTO DE LA SUBESPECIALIDAD DE OTORRINOLARINGOLOGÍA PEDIÁTRICA

DR. JUAN MANUEL MEJÍA ARANQUE
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

DRA. ANA CAROLINA SEPULVEDA VILDOZA
JEFE DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 21/11/2012

DRA. NURIA ESPERANZA BORONAT ECHEVERRÍA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE JUVENIL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN EN UN HOSPITAL DE CONCENTRACIÓN DEL CENTRO DE MÉXICO".

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2012-3603-69

ATENTAMENTE

DR. HERMELO DE LA CRUZ YÁÑEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Agradecimientos

A Dios, que nueva y repentinamente de maneras inesperadas fue guiándome en mi camino, permitiéndome vivir mi sueño, un maravilloso sueño lleno de grandes satisfacciones y alegrías. Porque a pesar de las difíciles pruebas que puso ante mí, me permitió salir triunfante ante las adversidades, con vida y salud para continuar haciendo su voluntad.

A mi familia; a mi padre Héctor Alejandro Pérez Torres; a mi madre María Magdalena Espejo Miranda, Pérez Torres, a mis hermanos Héctor Alejandro Pérez Espejo y Pamela Pérez Espejo, a mis sobrinos Alex y Sofí, a mis abuelitos, a mis tíos y tías, a mis primos y primas. A cada uno de ellos los llevo en mi corazón y agradezco su apoyo incondicional durante toda mi vida y carrera profesional, por soportar mis ausencias, por apoyar mis decisiones, por darme ánimo y cariño día a día, por escuchar mis angustias, por su silencio en mi estudio, por su compañía, por su respeto y admiración, por cuidarme en mi enfermedad, por su felicidad en mis triunfos y alegrías, a todos los amo muchísimo y sin ustedes no sería quién soy.

A mis amigos, los cuales afortunadamente son muchísimos que no cabrían aquí para mencionarlos pero que saben que son clave en mi vida. A esos ángeles que dios puso en mi camino y que se convirtieron en parte de mi familia, en quienes encontré verdaderos hermanos que estuvieron para mí en todo momento. Y que aunque entran y salen de mi vida siempre están ahí. Los amo muchísimo y espero ser para ustedes lo que ustedes son para mí.

A mis profesores y amigos Yolanda Sevilla Delgado, Héctor Aguirre Mariscal y Nuria Boronat Echeverría que me transmitieron sus conocimientos, tuvieron la paciencia de enseñarme y guiarme durante estos dos años, que me apoyaron durante mi formación, que me enseñaron y me permitieron ser crítica, que me trataron de una manera digna y como toda una profesional de la salud. Por ser más que mis profesores, ser mis amigos y mi familia fuera de casa.

A mis pacientitos, porque a través de ellos me permitieron adquirir gran conocimiento, quienes a pesar de sus enfermedades tenían una sonrisa y un beso para mí, quienes me enseñaron no solo a tratar enfermedades si no a personas; a cada uno de ellos, Gracias.

A todas las personas que se cruzaron en mi camino durante estos años, por que de una u otra forma contribuyeron en mí.

A mí, porque a pesar de las duras pruebas que tuve que pasar en estos años, tuve la voluntad, la persistencia, el entusiasmo y la perspicacia para seguir adelante en mi camino.

A todos mis más sinceros agradecimientos.

Índice

1. Resumen Estructurado.....	5
2. Antecedentes.....	6
3. Justificación.....	12
4. Planteamiento del problema.....	13
5. Objetivos.....	14
6. Material y Métodos.....	15
7. Definición de variables.....	18
8. Descripción general del estudio.....	26
9. Análisis de datos.....	27
10. Aspectos éticos.....	28
11. Resultados.....	29
12. Discusión.....	32
13. Conclusión.....	39
14. Bibliografía.....	41
15. Anexos.....	50

Resumen Estructurado

“PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE JUVENIL: CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA POBLACIÓN EN UN HOSPITAL DE CONCENTRACIÓN DEL CENTRO DE MÉXICO”.

Pérez-Espejo CR¹, Boronat-Echeverría NE.¹

¹ Departamento de Otorrinolaringología Pediátrica, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI. IMSS México D.F.

Antecedentes: La Papilomatosis Respiratoria Recurrente Juvenil (PRRJ) es la neoplasia benigna más común en la infancia y la segunda causa de disfonía en este grupo. Es causada por el Virus de Papiloma Humano (VPH) principalmente los tipos 6 y 11. Es de curso impredecible desde la remisión espontánea hasta su permanencia en la edad adulta.

Objetivo: Determinar las características sociodemográficas y el comportamiento clínico-epidemiológico de los pacientes con PRRJ adscritos al Hospital de pediatría del CMN siglo XXI.

Material y Métodos: Diseño del estudio: Observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal. Criterios de selección: Pacientes con diagnóstico de PRRJ sometidos a laringoscopia directa con toma de biopsia entre el 1 de enero del 2008 y 31 de diciembre de 2012 con información completa en los expedientes. Análisis descriptivo: Medidas de frecuencia, de dispersión y de tendencia central.

Resultados: Se encontró información de 28 pacientes con una relación masculino-femenino de 1:1, el 80% fueron diagnosticados antes de los 5 años de edad y el número total de cirugías estuvo en rangos entre 2-67 (mediana 11.5). El 60% fueron producto de la gesta 1 y el 90% obtenidos por parto. El 75% presento enfermedad agresiva y en 1 caso se requirió de traqueotomía por obstrucción aguda de la vía aérea. El 50% de los pacientes tuvieron por lo menos 1 reporte histopatológico con displasia.

Conclusión. Se encontró que la relación hombre mujer es 1:1, el 80% de los pacientes son diagnosticados antes de los 5 años de vida, el 90% de los pacientes requirieron 5 o más procedimientos en el transcurso de la enfermedad, el 75% de los pacientes presento enfermedad agresiva, el 50% ha tenido por lo menos un reporte positivo para displasia y la mayoría son productos de la primera gesta obtenidos por parto.

Antecedentes

La Papilomatosis Respiratoria Recurrente (PRR) es una enfermedad de etiología viral la cual se caracteriza por proliferaciones recurrentes de papilomas escamosos benignos en el tracto respiratorio, es denominada como recurrente debido a su propensión a presentar recidivas después de la remoción quirúrgica. Esta patología es la neoplasia benigna más común de la laringe y la segunda causa de disfonía en la infancia ¹⁻⁹. Esta enfermedad es causada por el Virus del Papiloma Humano (VPH) principalmente por los tipos 6 y 11, aunque se han encontrado una gran variedad de tipos de VPH implicados en esta enfermedad, en Guadalajara se describieron los VPH tipo 6,11,16, 31, 33, 35 y 39 y en Monterrey el VPH 6, 11 y 16, así como la presencia de uno o más VPH (por ejemplo coinfección con VPH 6, 11,16, 33, 35, 39 en Guadalajara y VPH 6, 11 y 16 en Monterrey) ^{4,6, 9-23}. Fue descrita en 1800 por Sir Morrel Mackenzie como lesiones faringolaríngeas en niños y el término de papilomatosis respiratoria recurrente juvenil es introducido en 1940 por Chevalier Jakson ^{22,24,25}.

Epidemiología:

En Estados Unidos la incidencia estimada de PRR es de 4.3 por 100,000 habitantes (habs.) por año en niños y 1.8 por 100,000 habs. en adultos, con una prevalencia de 1.7-2.6 por 100,000 habitantes ^{1,7-8, 26-28}. En Dinamarca se estima la incidencia de PRR en 3.84 por 100,000 habs. (3.62 en niños y 3.94 en adultos) ^{7, 20, 22}. En México se ha reportado una frecuencia de 3870 casos en niños sin

distinción por sexo (esta la calcularon los autores traspolando la frecuencia descrita en los E.U. a la población mexicana reportada por el INEGI en el 2000)¹⁴. En un estudio multicéntrico realizado en el Distrito Federal se determinó la prevalencia de PRRJ en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en 1.06%, en el Centro Médico Nacional La Raza en 0.38% y en el Hospital Infantil Federico Gómez en 1.44%.²⁴ En Canadá la incidencia de PRR en niños es de 0.24 por 100,000 hab. con una prevalencia de 1.11 por 100,000 hab.²².

La PRR es una enfermedad de alto costo. Se estima que en EU se realizan alrededor de 15,000 procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de PRR por año, con un costo de alrededor de 150 millones de dólares (109 millones en la edad pediátrica y 41 en la edad adulta)¹. El costo individual promedio de la atención médica desde el nacimiento es de 201,724 dólares (rangos entre 61,822-474,334 dólares). Anualmente se erogan por esta patología en los Estados Unidos entre 40 y 123 millones³⁰.

Aunque millones de personas son expuestas al VPH, adultos y niños, solo algunos desarrollaran PRR. La afección de hombre y mujer se estima de 1:1 en la infancia, con ligera predilección por el sexo masculino en la edad adulta^{7, 20, 22-25}. Los niños con PRR requieren aproximadamente 19.7 (n=1193) en E.U. vs. 27.4 (n=80) en el D.F. procedimientos quirúrgicos en su vida, con una frecuencia promedio de 4.4 (E.U) y 5.4 (México) procedimientos por año^{7, 22, 24}.

El 75% de los niños con PRR son diagnosticados antes de los 5 años de edad. Los niños que son diagnosticados antes de los 3 años tienen 3.6 más

probabilidades de requerir 4 o más procedimientos por año y 2.1 más probabilidades de tener involucro de 2 o más sitios. El 75% de los pacientes con PRR con inicio en la niñez requieren 5 o más resecciones en su vida y solo el 50% de los pacientes con inicio en la edad adulta requieren 5 o más resecciones. Es más común que se haga traqueotomía en pacientes diagnosticados antes de los 3 años de vida y esto incrementa la posibilidad de diseminación⁷.

Manifestaciones Clínicas

La PRR es una enfermedad rara de curso impredecible desde severa con múltiples resecciones a remisión espontánea^{3, 5, 18, 19, 22, 31}. En niños puede cursar con períodos de estabilización alternados con períodos de agresividad con obstrucción aguda de la vía aérea. La localización más frecuente es en la laringe (90%), aunque se puede localizar en cualquier sitio de la vía aérea y tracto aerodigestivo superior. La mayoría de los pacientes suelen iniciar en la infancia pero pueden iniciar a cualquier edad¹⁸. Las principales manifestaciones clínicas son disfonía, estridor (inicialmente inspiratorio, luego bifásico) y dificultad respiratoria^{7, 31}. Es una enfermedad benigna con alta morbilidad por su tendencia a la obstrucción de la vía aérea²².

Según la edad del diagnóstico la PRR se clasifica de manera arbitraria de la siguiente manera:

1. Papilomatosis Respiratoria Recurrente Juvenil (PRRJ), cuando es diagnosticada antes de los 12 años de edad.

2. Papilomatosis Respiratoria Recurrente de inicio en la adultez (PRRA), cuando es diagnosticada después de los 12 años de edad.
3. Papilomatosis Respiratoria Recurrente Juvenil con persistencia en la adultez (PRRJA), cuando la enfermedad es diagnosticada antes de los 12 años de edad y que persiste en la edad adulta^{7, 19, 22,33}.

La diseminación extralaríngea de la enfermedad se ha identificado en el 13 a 36% de los pacientes^{2, 34-36}, siendo más frecuente en los niños (aproximadamente 30% vs. 16% respectivamente)^{7,19}, donde el compromiso hacia la tráquea es el patrón de extensión más frecuente^{22, 28}. Nuevamente el VPH 11 se ha encontrado, como ya se menciona relacionado con mayor compromiso distal y mayor necesidad de traqueotomía^{4, 10, 13,17, 22, 27, 33,35}. También se ha implicado a este subtipo de virus mayormente relacionado con PRRJ que con PRRA²⁸. Sin embargo el curso clínico de la enfermedad parece asociarse más a la edad del diagnóstico, siendo más severa en pacientes diagnosticados antes de los 3 años de vida^{17, 22}. Se piensa en la actualidad que la identificación de marcadores genéticos, a futuro, pudiera tener mayor significancia en el pronóstico de los pacientes¹⁹.

Transmisión.

La transmisión madre a hijo se ha asociado a mujeres con infecciones por VPH genital, comprobándose una transmisión vertical en las mismas^{3,7,25}, en pacientes adultos se ha asociado al contacto oral-genital²⁵.

Se estima que el riesgo de transmisión de VPH de madres con condilomas a niños puede ser del 1 al 3% y tan alto como el 8% en mujeres adolescentes primigestas²⁶. Se estima que el riesgo de transmisión al producto al obtenerse por parto de madres con condilomas es de 1 en 400^{7,22}. La mayoría de los pacientes con PRRJ son producto de la primera gesta de una madre adolescente de nivel socioeconómico bajo^{1, 7-8,22,24}.

Diagnóstico

Macroscópicamente los papilomas son lesiones exofíticas, blancas o rosadas, pediculadas o sésiles⁷. El diagnóstico se realiza mediante la toma de biopsia, con su posterior estudio mediante la microscopia de luz la cual demuestra lesiones con presencia epitelio escamoso estratificado queratinizado que recubre un tallo fibrovascular, además de coilocitosis^{7,9,26,36-38}. El estándar de oro para el diagnóstico es la exploración microscópica de la vía aérea con toma de biopsia para confirmación histopatológica²⁵.

Tratamiento

Se describen múltiples tratamientos para PRR, ninguno es curativo.²⁷ El principal objetivo del tratamiento es la remoción de los papilomas y la conservación de las estructuras laríngeas¹⁹. El tratamiento de elección es la excisión quirúrgica completa mediante microcirugía endoscópica, pudiéndose utilizar el laser de CO₂, microdebridador o pinzas^{32,38,39}. Las lesiones papilomatosas tienden a recurrir y en casos muy severos es necesario realizar resecciones hasta cada 2 semanas durante varios años^{18, 39}. Se pueden utilizar una gran variedad de coadyuvantes

en el tratamiento de esta enfermedad para reducir la tasa de recurrencia, pueden ser inmunomoduladores, interrumpir la cascada de señalización molecular o impedir la replicación viral (como ejemplos tenemos al interferón, ribavirina, aciclovir, cidofovir, terapia fotodinámica, indol-3-carbinol, celecoxib, retinoides, terapia antireflujo)^{7-8, 11, 18, 20, 25, 26, 28, 31, 39-41}. La vacuna cuadrivalente (Gardasil®) para el VPH tipos 6, 11, 16 y 18, puede prevenir las nuevas infecciones sin embargo, no tiene acción contra las lesiones preexistentes y promete ser una oportunidad para la prevención primaria de la enfermedad^{27, 38,42}. Se ha propuesto que puede ayudar a evitar la diseminación de esta enfermedad, sin embargo su acción en pacientes portadores de PRRJ debe ser estudiada de manera multicéntrica^{39, 43}.

Justificación

La PRRJ es la neoplasia benigna más común de laringe en la infancia. Presenta alta morbilidad por su tendencia a la recurrencia y obstrucción aguda de la vía aérea, representando por sus características un reto para el Otorrinolaringólogo, además de constituir un problema de salud pública por su alto costo individual, hospitalario. Se estima que en México hay alrededor de 3570 casos en México, con una incidencia de 4.3/100,000 hab. por año y que su frecuencia de adquisición a través de parto en madres con verrugas genitales es de 1 en 400. Es sabido que la mejor manera de conocer una enfermedad es determinar sus características: sociodemográficas, comportamiento clínico-epidemiológico. En Guadalajara se describe una serie de casos de 47 pacientes en donde el 23% de los casos presentaron enfermedad agresiva y se describen cambios displásicos en los resultados histopatológicos pero no su frecuencia¹⁴ y en Monterrey en un trabajo de tesis (2011) se describe una serie de 30 pacientes, 14 de ellos tenían PRRJA, se encontró displasia en el 43.4% de los pacientes y en el 30% de los casos se requirió traqueotomía, no se determinó la agresividad^{23,43}. En un estudio multicéntrico realizado en el D.F. se describieron variables sociodemográficas y clínico-epidemiológicas pero no se determinó la agresividad clínica.²⁴ El hospital de pediatría del CMN Siglo XXI es uno de los más grandes centros de concentración de tercer nivel en el país por lo que se destaca la importancia de obtener la mayor información disponible de la población de pacientes con PRRJ afiliados a la unidad para poder contrastarla con la información que ya existe en el país y en el mundo y conocer mejor la evolución de la enfermedad.

Planteamiento del problema

1. ¿Cuáles son las variables sociodemográficas de la población estudiada?
2. ¿Cuál es el comportamiento clínico-epidemiológico de los pacientes con PRRJ afiliados al Hospital de pediatría del CMN siglo XXI?
3. ¿Cuál es el riesgo estimado en función de razón de momios de que los pacientes menores de 3 años tengan más de 4 cirugías por año o involucro de dos sitios en la vía respiratoria?

Objetivos

- Describir las variables sociodemográficas de la población con PRRJ.
- Analizar el comportamiento clínico-epidemiológico de los pacientes con PRRJ afiliados al Hospital de pediatría del CMN siglo XXI.
- Calcular el riesgo estimado en función de razón de momios de que los pacientes menores de 3 años tengan más de 4 cirugías por año o involucro de dos sitios en la vía respiratoria.

Material y Métodos

Lugar de estudio

Se realizó en el departamento de Otorrinolaringología Pediátrica del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI. Hospital de tercer nivel que recibe pacientes de todo el país.

Diseño del estudio

Serie de casos

Grupo de estudio

Todos los pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de PRRJ, que hayan sido sometidos a resección de papilomas y toma de biopsia en el período comprendido entre el 1 de enero del 2008 y el 31 de diciembre del 2012, con información demográfica completa en los expedientes clínicos (físico y electrónico).

Criterios de Selección

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de PRRJ sometidos a laringoscopia directa con toma de biopsia durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2008 y el 31 de diciembre del 2012.
- Ambos sexos.
- Edad al momento del diagnóstico: Menores de 12 años.
- Información en el expediente electrónico y físico que contenga la información acerca de: edad actual, genero, vía de nacimiento, número de gesta, edad de la madre al nacimiento del paciente, papilomatosis genital materna, edad al momento del diagnóstico, tiempo de enfermedad activa, número de procedimientos quirúrgicos totales, extensión de la enfermedad en la última resección, presencia de traqueotomía, reportes histopatológicos.

Criterios de exclusión

- Expedientes con información incompleta.

Criterios de eliminación

- Ninguno.

Tamaño de muestra

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de PRRJ que fueron sometidos a resección y toma de biopsia en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2008 y el 31 de diciembre del 2012 que cumplieron con los criterios de inclusión. Al tratarse de una enfermedad de baja frecuencia y al ser un estudio descriptivo no existió la necesidad de un cálculo formal de tamaño de muestra.

Definición de variables

Edad actual. *Definición conceptual y operacional:* Tiempo que ha vivido una persona desde el día de su nacimiento hasta el día en que se realizó el estudio expresado en unidades de tiempo, en este caso años. Tipo de variable: Cuantitativa. Escala de medición: de intervalo. Indicador: años y meses.

Genero. *Definición conceptual:* Diferencia biológica entre sujetos de una misma especie caracterizada por la presencia de gónadas o células reproductoras masculinas o femeninas. *Definición operacional:* Descrito según sus características fenotípicas como masculino o femenino. Tipo de variable: Cualitativa. Escala de medición Nominal. Indicador: masculino o femenino.

Vía de nacimiento: *Definición conceptual:* Es la vía por la el producto fue obtenido del útero materno. *Definición operacional:* Vía por la que el producto fue obtenido del útero materno: parto (vaginal) o cesárea (abdominal). Tipo de variable: Cualitativa. Escala de medición: Nominal. Indicador: parto o cesárea.

Número de gesta. *Definición conceptual:* Es el número de embarazos que la madre del paciente ha tenido, tomando en cuenta abortos. *Definición operacional:* Es el número de embarazo materno del cual el paciente fue obtenido. Tipo de variable: cualitativa. Escala de medición. De razón. Indicador: número de gesta del que fue producto el paciente.

Edad de la madre al nacimiento del paciente: *Definición conceptual y operacional:* Tiempo que ha vivido la madre del paciente desde su nacimiento hasta el

nacimiento del paciente expresada en unidades de tiempo, años y meses. Tipo de variable: cuantitativa. Escala de medición. De intervalo. Indicador edad de la madre al nacimiento del paciente en años y meses.

Papilomatosis Genital Materna: *Definición conceptual.* Enfermedad genital infectocontagiosa de etiología viral (VPH), caracterizada por tumoraciones verrucosas. *Definición operacional:* Enfermedad genital caracterizada por tumoraciones verrucosas presentes en el momento del nacimiento del paciente o papanicolau con reporte de papilomatosis durante el embarazo. Tipo de variable: Cualitativa. Escala de medición. Nominal. Indicador. Presente, ausente o desconocida.

Edad al momento del diagnóstico: *Definición operacional.* Edad cumplida en años al momento del diagnóstico de la enfermedad. Tipo de variable cuantitativa continua. Escala de medición: de intervalo. Indicador: años y meses.

Tiempo de enfermedad activa: *Definición operacional.* Número de años en que el paciente haya tenido por lo menos 2 resecciones en periodos de 12 meses. Tipo de variable cuantitativa discreta. Escala de medición: de razón. Indicador: Número de años.

Número de procedimientos quirúrgicos totales: *Definición operacional.* Es la cantidad de intervenciones quirúrgicas requeridas desde el diagnóstico de los pacientes hasta el momento del estudio. Tipo de variable cuantitativa discreta. Escala de medición: de razón. Indicador: número de procedimientos quirúrgicos totales.

Promedio de número de procedimientos quirúrgicos año: *Definición operacional*. Es la suma de las intervenciones quirúrgicas requeridas durante un período de 12 meses durante todos los años de enfermedad activa dividida entre el número de años de enfermedad activa multiplicada por 100. Tipo de variable cuantitativa discreta. Escala de medición: de razón. Indicador: promedio de número de procedimientos quirúrgicos año.

Extensión de la enfermedad en la última resección: *Definición conceptual*. espacio abarcado por la presencia de lesiones papilomatosas desde la laringe hasta los pulmones. *Definición operacional*. Presencia de lesiones papilomatosas en la última resección limitados a cuerdas vocales, con invasión a subglotis, traquea, bronquios o parénquima pulmonar. Tipo de variable: cualitativa. Escala de medición: Ordinal. Indicador: Limitado a cuerdas vocales (1); invasión subglótica (2); invasión supraglótica (3); invasión orofaríngea (4); invasión traqueal (5); invasión bronquial (6); afectación del parénquima pulmonar (7); invasión transglótica –Glottis, supra y subglottis- (8).

Traqueotomía. *Definición conceptual*: Procedimiento quirúrgico cuyo objetivo es formar un estoma traqueocutáneo para el manejo de la vía aérea. *Definición operativa*: Que el paciente haya sido sometido a este procedimiento quirúrgico con motivo de su enfermedad mientras esta se encontrase activa. Tipo de variable Cualitativo. Escala de medición: dicotómica. Indicador: Positivo o Negativo.

Agresividad Clínica. *Definición conceptual*: comportamiento clínico severo de la enfermedad a lo largo del tiempo. *Definición operacional*: Se denominará

enfermedad agresiva aquella que haya requerido más de tres resecciones por año y/o más de 50 resecciones en el curso de la enfermedad y/o presente extensión extra laríngea (subglótica, traqueal o pulmonar) y/ o que en algún momento de la enfermedad haya sido sometido a traqueotomía por la enfermedad^{14,19,35}. Tipo de variable: Cualitativa. Escala de medición: dicotómica. Indicador: Agresiva o No agresiva.

Displasia Laríngea. *Definición conceptual*: trastorno en la maduración de las células epiteliales con cambios citológicos (atipia, pérdida de la relación núcleo-citoplasma, hipercromasia e irregularidad nuclear y mitosis atípicas) y arquitectónicos (pérdida de su orientación estructural). *Definición operacional*: Se clasificará de acuerdo a los criterios de la OMS para las lesiones premalignas de laringe del 2005: Hiperplasia escamosa, Displasia Grado I (leve). Displasia grado II (moderada), Displasia grado III (severa), Carcinoma in situ. Tipo de variable: Cualitativa Escala de medición: Ordinal.

Indicador:

- 1) Sin displasia (0)
- 1) Hiperplasia escamosa simple (1). Incremento del número de células en la capa espinosa (acantosis) o en la capa basal, parabasal (compartimento progenitor). Desde el punto de vista arquitectónico la estratificación regular esta presente sin atipia celular.
- 2) Displasia. Alteraciones de la arquitectura acompañadas de atipia celular.
 - a. Displasia Leve (2). Alteraciones arquitectónicas limitas al tercio inferior del epitelio con atipia celular.

- b. Displasia moderada (3). El diagnóstico se hace en los casos en los cuales las alteraciones arquitectónicas están presentes en el tercio medio del epitelio.
 - c. Displasia severa (4). Más de dos tercios del epitelio presentan anormalidades arquitectónicas.
- 3) Carcinoma in situ (5). Ha ocurrido transformación maligna, pero no hay invasión. Las alteraciones arquitectónicas están presentes en todo el epitelio y se asocia a marcada atipia citológica. Se encuentran frecuentemente figuras mitóticas atípicas y mitosis superficial anormal^{36,45}.

Tabla 1. Tabla de variables

Variable	Tipo de variable	Indicador	Escala de medición	Prueba estadística
Edad Actual	Cuantitativa	Años y meses	De intervalo	Media o mediana, desviación estándar o valores mínimo o máximo
Genero	Cualitativa	Masculino o femenino	Nominal	Frecuencia y porcentaje.
Vía de nacimiento	Cualitativa	Parto o Cesárea	Nominal	Frecuencia y porcentaje
Número de gesta	Cualitativa	Número de gesta del que fue obtenido el paciente	Ordinal	Frecuencia y porcentaje
Edad de la madre al nacimiento del paciente	Cuantitativa	Años	De intervalo	Media o mediana, desviación estándar o valores mínimo o máximo
Papilomatosis Genital Materna	Cualitativa	Presente, Ausente o desconocida	Nominal	Frecuencia y porcentaje
Edad al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Años y meses	De intervalo	Media o mediana, desviación estándar o valores mínimo o máximo
Tiempo de enfermedad	Cuantitativa	Promedio de años y meses	Continua	Media o mediana, desviación estándar o

activa				valores mínimo o máximo
Número de procedimientos quirúrgicos totales	Cuantitativa	Número de procedimientos quirúrgicos totales	De intervalo	Media o mediana, desviación estándar o valores mínimo o máximo
Promedio de número de procedimientos quirúrgicos por año	Cuantitativa	Promedio de número de procedimientos quirúrgicos por año	Continua	Media o mediana, desviación estándar o valores mínimo o máximo
Extensión de la enfermedad en la última resección	Cualitativa	Limitado a cuerdas vocales (1); invasión subglótica (2); invasión supraglótica (3); invasión orofaríngea (4); invasión traqueal (5); invasión bronquial (6); afectación del parénquima pulmonar (7); invasión transglótica – Glotis, supra y subglotis- (8).	Nominal	Frecuencia y Porcentajes
Traqueotomía	Cualitativa	Presente o Ausente	Dicotómica	Frecuencias y porcentajes
Agresividad Clínica	Cualitativa	Agresiva o No agresiva	Dicotómica	Frecuencias y porcentajes
Displasia Laríngea	Cualitativa	Sin displasia (0), Hiperplasia	Ordinal	Frecuencias y porcentajes

		escamosa simple (1), Displasia Leve (2), Displasia moderada (3), Displasia severa (4), Carcinoma in situ (5)		
--	--	--	--	--

Descripción general del estudio

Se identificaron a todos los pacientes con PRRJ en manejo médico en el Departamento de Otorrinolaringología Pediátrica del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI que fueron sometidos a resección y biopsia en el período comprendido entre el 1 de enero del 2008 y el 31 de diciembre del 2012 mediante la búsqueda de los mismo en los diarios quirúrgicos del departamento. Se acudió al archivo clínico y electrónico de donde se extrajeron los datos sociodemográficos y el comportamiento de la enfermedad de los pacientes y se plasmó en la hoja de recolección de datos, la información se capturó en una base de datos en SPSS v. 20 donde se realizó el análisis de la información y posteriormente se plasmaron los resultados en este manuscrito para tesis.

Análisis de datos

Estadística descriptiva: se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS v.20.0 y se calcularon riesgos por medio de razón de momios para las variables que en la literatura han mostrado ser factores de riesgo para enfermedad más agresiva.

Aspectos éticos

El proyecto fue sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación y ética el cual fue aprobado y se le otorgo el folio R-2012-3603-69.

Este estudio se apega a las normas que dicta el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. Acorde con este reglamento pertenece al grupo de estudios sin riesgo (título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo único, artículo 17 apartado I), De acuerdo con la Declaración de Helsinki y sus posteriores modificaciones para los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos, y al Instructivo para la Operación de la Comisión de Investigación Científica y de los Comités de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social quien lo ubica como un estudio tipo A, sin riesgo, en su apartado 17 capítulo I. Los autores de este protocolo se comprometen a mantener la confidencialidad de la información obtenida durante este estudio.

Resultados

En el análisis de los registros quirúrgicos se encontraron 39 pacientes, en el periodo de tiempo comprendido entre 1º de Enero de 2008 al 31 de diciembre de 2012. De estos, se encontró información en forma de expediente electrónico y/o físico en solo 28 casos, solo 20 de los cuales tenían la información completa.

El grupo de 20 pacientes descrito, está conformado por 9 pacientes de género masculino y 11 femeninos (1:1 Masculino-femenino). Las edades al diagnóstico de la patología oscilaron entre 6 meses y 9 años con una mediana de 3 años. El 80% de los pacientes fueron diagnosticados antes de los 5 años. Seis de los pacientes eran originarios del distrito federal, seis del estado de Chiapas, cuatro de Guerrero, dos de Morelos, uno de Querétaro y uno de Sinaloa.

El número total de cirugías varió entre rangos de 2 hasta 67 procedimientos durante todos los años de enfermedad activa o el seguimiento del paciente con una mediana de 11.5. En cuanto al promedio de procedimientos quirúrgicos por año de enfermedad activa, el mínimo observado fue de 0.43 procedimiento a 15.3, con una mediana de 3.5 procedimientos. El número de años de enfermedad activa, fue de mínimo 6 meses hasta 13 años 5 meses, con mediana de 5 años.

En cuanto a la agresividad, observamos que 15 (75%) pacientes cumplieron los criterios para entrar en el grupo de enfermedad agresiva mientras que 5 (25%) pertenecieron al grupo de enfermedad no agresiva. Doce pacientes presentaban enfermedad activa al momento del estudio y 7 no activa. En 1 paciente este parámetro no se conoce.

Del total de 20 pacientes, 12 (60%) aún continúan en seguimiento con enfermedad activa, 7(35%) se dieron de alta por remisión, 1 (5%) paciente se perdió durante el seguimiento en el hospital. Los niños que fueron diagnosticados antes de los 3 años tuvieron un O.R. de 1.0 (IC 95%: 0.148-6.7) en relación a requerir 4 o más procedimientos por año. El 90% de los pacientes ha requerido más de 5 procedimientos quirúrgicos en su vida.

En lo tocante a la extensión, 2 pacientes presentaban lesiones limitadas a la glotis, 1 invasión subglótica, 8 supraglótica, 9 transglótica. Ningún paciente tuvo afección extralaríngea.

Dieciocho (90%) fueron obtenidos por parto, 2 (10%) por cesárea. Doce pacientes fueron productos de la primera gesta, seis de la segunda y dos de la tercera. La edad de la madre al nacimiento del paciente oscilo en rangos de 17 años como mínimo y 34 como máximo con una mediana de 25. En cuanto a los antecedentes de papilomatosis genital materna, en 6 madres este era negativo, 14 desconocían si eran portadoras o no de la enfermedad.

En cuanto a las complicaciones, solo 2 pacientes presentaron estenosis glótica. y solo en 1 caso fue necesario hubo necesidad de realizar traqueotomía por estenosis glótica(con decanulación posterior a la liberación de la misma).

De los 20 pacientes los cuales contaban con reportes histopatológicos de sus resecciones, se encontró que 10 (50%) pacientes presentaban negatividad para displasia y 10 (50%) de los paciente presentaba por lo menor un reporte positivo para displasia (leve, moderada o severa) en algunas de sus resecciones. De los

20 pacientes se lograron recabar un total de 111 reportes; 15 (13.5%) reportes positivos para displasia leve, 2 (1.8%) para moderada y 1 (0.9%) para severa. Todos los pacientes fueron tratados en esta unidad por microlaringoscopia directa de suspensión con resección de papilomas con técnica fría (pinzas de copas). Solo 1 de los pacientes recibió tratamiento coadyuvante con cidofovir.

En el 2008 se hizo el diagnóstico y se inició el tratamiento en esta unidad de un paciente, en el 2009 de dos, en el 2010 de uno, en el 2011 de cuatro y en el 2012 de dos.

No se cuenta con información suficiente para determinar el nivel socioeconómico de los pacientes según las clasificaciones internacionales definidas por la Organización Mundial de las Naciones Unidas y adaptada a México por la AMAI (las cuales incluyen número de habitaciones, número de baños, regadera, número de focos, piso de tierra o cemento, número de autos, estufa, educación del principal proveedor del hogar)⁴⁶, en las cuales se basa el INEGI para establecer el nivel socioeconómico de la población mexicana.

Ver resultados individuales en tabla 1.

Discusión

El hospital de pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, es uno de los centros de concentración de tercer nivel más grandes para la población pediátrica mexicana, es centro de referencia para los estados de Chiapas, Guerrero, Morelos, Querétaro, Puebla, Oaxaca, Tlaxcala y Distrito Federal Sur, y en casos excepcionales de otros estados del país. Aunque la papilomatosis respiratoria recurrente juvenil es la neoplasia benigna más común dentro de los pacientes pediátricos, en el período de enero del 2008 a diciembre del 2009 se identificaron únicamente a 28 pacientes con esta patología (con expedientes completos o incompletos) y de los cuales solo logramos obtener información completa de los expedientes de 20 pacientes. En el servicio de Otorrinolaringología Pediátrica del Hospital de Pediatría del siglo XXI durante el 2012 se atendieron 1200 pacientes de los cuales 14 (1.16%) eran portadores de PRRJ y en ese mismo año se dieron de alta a dos pacientes con PRRJ por remisión. Asimismo en ese año se otorgaron un total de 3300 consultas siendo 48 (1.4%) a pacientes con PRRJ.

En el presente estudio se encontró que la relación masculino-femenino fue de 1:1, lo cual coincide con otros estudios como los realizados por Gaboot³⁵ en Australia, Derkay en Estados Unidos (E.U.)⁷ y Armstrong²⁹ en Atlanta. La mediana de edad al diagnóstico en este estudio fue de 3 años al igual que la reportada en Seattle²⁹, de 4 años en Australia³⁵ y de 4.6 en Atlanta²⁹. El 80% de los pacientes fueron diagnosticados antes de los 5 años en este estudio

muy parecido a lo reportado por Derkay (75%) en los Estados Unidos⁷, esto debido probablemente a que cada vez se conoce y sospecha más esta enfermedad. El número total de cirugías varió entre rangos de 2 hasta 67 procedimientos durante todos los años de enfermedad activa con una mediana de 11.5, en Australia se reportaron rangos de 1 a 168 procedimientos por año con una mediana de 19³⁵. En cuanto al promedio de procedimientos quirúrgicos por año de enfermedad activa, el mínimo observado fue de 0.43 vs. 15.3 procedimientos, con una mediana de 3.5 procedimientos por año, el número de años de enfermedad activa, fue de mínimo 6 meses hasta 13 años 5 meses, con mediana de 5 años, encontramos tanta variabilidad debido a que la enfermedad tiene un comportamiento muy distinto en cada paciente llegando a ser desde una enfermedad autolimitada hasta persistir en la edad adulta. Esta gran variabilidad puede ser debida a varios motivos: 1. El tiempo de evolución de la enfermedad es diferente en cada paciente 2. La agresividad es distinta en cada paciente y 3. El comportamiento clínico-epidemiológico es muy variable de manera individual. El punto que se desconoce es si esta variabilidad es debida a una expresión genética diferente del virus en cada individuo debido a ciertas características propias del huésped y a cierta susceptibilidad mediada genéticamente que permite al virus expresarse de manera más o menos agresiva, preguntas que no han sido contestadas aún.

En cuanto a la agresividad, observamos que 15 (75%) de los pacientes cumplieron los criterios para entrar en el grupo de enfermedad agresiva (definida por nuestro equipo de trabajo como: tres o más resecciones por año y/o más de 50

procedimiento quirúrgicos durante el transcurso de la enfermedad y/o la necesidad de realizarse traqueotomía y/o extensión extralaríngea, realizando una combinación de la información encontrada en la literatura), Peñaloza-Plascencia en Guadalajara describe enfermedad agresiva (más de 10 resecciones, más de 5 años de evolución, más de 3 resecciones por año y presencia de papilomatosis extralaríngea) en el 23% de los casos (n=47)¹⁴, en el estudio realizado por Gabbott en Australia categorizaron a la enfermedad como agresiva cuando tuviera más de 10 resecciones en el curso de la enfermedad, tres o más resecciones por año o que tuvieran extensión bronquial o traqueal, encontrando en el 60% (n=47) de su población enfermedad agresiva³⁵ y en el estudio reportado por Derkay de Estados Unidos reporta un 19% de enfermedad agresiva (definida como cuando requirieran 40 o más procedimientos en su vida)¹. Como podemos ver los pacientes con PRRJ suelen presentar un curso agresivo de su enfermedad, encontrándose en nuestra serie un porcentaje más alto que lo descrito por otros autores. Aún no existe un consenso ni una definición precisa sobre agresividad clínica.

En este estudio los niños que fueron diagnosticados antes de los 3 años de vida tuvieron un O.R. 1.0 (IC 95% 0.148-6.7) en relación a requerir 4 o más procedimientos por año, el cual no es significativo. Comparado con esto Derkay¹ calcula un O.R. de 3.6 en relación a este mismo parámetro; cabe mencionar que en su serie Derkay cuenta con 1193 casos de PRRJ (información recabada de manera indirecta por medio de cuestionarios enviados a otorrinolaringólogos de EU) y nuestra serie cuenta con 20 pacientes y por ser nuestra serie de pocos

casos no fue posible demostrar esta asociación (la falta de tamaño de muestra se refleja en el intervalo de confianza). En esta serie el 90% de los pacientes requirió 5 o más procedimientos quirúrgicos durante el transcurso de su enfermedad vs. 75% reportado en los E.U.^{1,7}

Se describe que los pacientes con enfermedad agresiva son portadores de VPH 11 principalmente, el cual también se encuentra ligado a transformación maligna¹⁹. En una serie de 135 pacientes se detectó que los pacientes que estaban infectados por VPH 11 tenían un curso más agresivo de la enfermedad (definido por el número total de resecciones, la frecuencia de cirugías, la diseminación distal y la necesidad de traqueotomía), con un O.R. VPH 11 vs. 6 de 2.6 para número total de cirugías, para estado de traqueotomía de 3.4 y para diseminación distal de 3.7. Del total 81% tuvieron enfermedad agresiva. El 73% de los pacientes con VPH 6 tuvieron enfermedad agresiva vs. 91 con VPH 11 (O.R 3.9), compromiso distal en el 25%, estado de traqueotomía 10%.¹⁷ Debido a que la información encontrada en la literatura respalda que el tipo de VPH se asocia al curso clínico de la enfermedad (más agresivo en el caso de VPH 11), consideramos que se debería realizar la tipificación del VPH en todos los pacientes con PRRJ. Una de las limitaciones de nuestro estudio es no contar con la tipificación del VPH, motivo por el cual no podemos analizar esta relación tan importantemente señalada en la literatura.

Respecto a la extensión de la enfermedad, todos (n=20) presentaban la enfermedad limitada a la laringe. Carvalho encontró que la invasión subglótica es

más frecuente en pacientes con PRRJ que en PRRA²⁷. A diferencia de lo expuesto por otros estudios, no encontramos a ningún paciente con extensión extralaríngea, vs.36%(n=47) en australia³⁵ y 31% en E.U.¹ La diseminación extralaríngea se reporta entre el 13 y el 30% por Derkay.⁷ Peñaloza-Plascencia en su serie de 47 pacientes con PRRJ en Guadalajara reporta 1 caso de papilomatosis bronquial y 1 esofágica¹⁴. La ausencia de diseminación extralaríngea en nuestra serie no es el denominador común en la población con PRRJ, aunque como mencionamos antes todos los pacientes se comportan de manera distinta y no descartamos que posteriormente podamos encontrarla en el seguimiento de los pacientes. En pacientes menores de 3 años se describe 2.1 más probabilidades de tener extensión a 2 o más sitios⁷; en este estudio se calculó un O.R. de 0.385 (IC 95% 0.02-7.4), el cual no es estadísticamente significativo, nuevamente debido al tamaño de muestra de nuestro estudio 20 vs. 1193 por Derkay^{1,7}.

Al igual que en lo publicado en la literatura en este estudio se encontró que la mayoría de los pacientes eran producto de la primera gesta (60%), obtenidos por parto (90%), sin embargo la mediana de la edad de las madres fue de 25 años (solo una madre menor de 18 años al momento de su parto), en E.U se describe que el 50% fueron producto de la primera gesta y 56% de madres adolescentes.¹ Descrito como la mayoría de los pacientes son obtenidos por parto de madres primigestas jóvenes, de estatus socioeconómico bajo por Derkay en el 2006.⁷ La media de edad de las madres de nuestra serie fue de 25 años y no contamos con la información del estatus socioeconómico de los pacientes. En cuanto a los antecedentes de papilomatosis genital materna no se encontró ninguno positivo,

tal vez sea porque este antecedente no se interrogó de manera intencionada en la historia clínica del paciente, a que la madre lo negó o a que lo desconoce. En esta serie, solo en 1(5%) caso hubo necesidad de realizar traqueotomía por estenosis glótica. En su serie Derkay¹ describe que el 16% requirió traqueotomía, Peñaloza-Plascencia encontró que 6 (n=47) requirieron traqueotomía.¹⁴ En nuestro estudio de los 20 pacientes que contaban con reportes histopatológicos, 10 pacientes (50%) tuvieron por lo menos un reporte de displasia (leve, moderada o severa). Se lograron recabar un total de 111 reportes, de los cuales fueron 15 reportes positivos para displasia leve, 2 para moderada y 1 para severa. Estos resultados contrastan con los encontrados por Lindsay en San Diego, en donde se revisaron 95 muestras de 17 pacientes (10 con tratamiento coadyuvante con cidofovir y 7 sin tratamiento coadyuvante), en donde no encontró ningún caso de displasia.⁸ Carvalho en Francia encontró 2 casos de displasia (n=24) y de los cuales en el 91% de los casos se utilizó tratamiento coadyuvante con cidofovir,²⁷ en Monterrey se describe la presencia de displasia en el 43.4% de los pacientes(n=30)⁴⁴. Se encuentran reportes de casos de pacientes con PRRJ con Carcinoma laríngeo. Uno de ellos una paciente con PRRJ con múltiples resecciones, que presentó CA escamoso de laringe a los 20 años (in situ), con tabaquismo negativo ni radiación y a los 29 años presentó un T4N0M0.⁴⁷ Asimismo se reporta a un paciente masculino que cursó desde la infancia con PRRJ agresiva y con invasión pulmonar desde los 10 años, el cual requirió múltiples traqueotomías, a los 22 años se le detectó CA pulmonar (como antecedente con uso de coadyuvantes como cidofovir, interferón alfa e indol-3-carbinol, además de tabaquismo con

menos de 10 paquetes año), en la autopsia se encontró displasia leve a moderada en la mayoría de los papilomas y se detectó tanto en los papilomas como en el CA pulmonar el VPH 11⁴⁸. Go en Houston, reporta 5 casos de CA de laringe en pacientes con PRRJ⁴⁹. El cáncer de laringe cada vez se ha asociado más a la presencia de infección por VPH, existen estudios en el cual se demuestra la infección por VPH en alrededor del 50% de las muestras de los pacientes con CA escamoso de laringe. Se reporta la presencia de VPH en el 16% de las laringes normales⁵⁰. Debido a lo encontrado en este estudio y a lo reportado en la literatura consideramos necesario una vigilancia estrecha de los pacientes con PRRJ, los cuales tienen un riesgo más elevado que la población en general de desarrollar CA de laringe, más si son portadores de VPH 11 y con enfermedad agresiva.

El número de nuevos pacientes con PRRJ por año fue de uno en el 2008, dos en el 2009, uno en el 2010, cuatro en el 2011 y dos en el 2012 por lo que a pesar de haberse implementado la vacunación contra VPH en las mujeres de entre 9 y 13 años de edad en México desde el 2008 esta medida aún no parece impactar en la PRRJ, aunque este estudio no es el adecuado para medir este tipo de asociaciones.

Conclusiones

- Las variables sociodemográficas encontradas en nuestra población que concuerdan con lo descrito en la población mundial: el 80% de los pacientes son diagnosticados antes de los 5 años de edad, relación hombre-mujer 1:1, productos de la mayor parte de la primera gesta obtenidos por parto.
- En nuestra población encontramos algunas variantes de las variables sociodemográficas descritas en la literatura mundial: la mayor parte de las madres no son adolescentes y no fue posible determinar el nivel socioeconómico de las mismas.
- Encontramos que la enfermedad en nuestro medio se comporta de manera más agresiva que en el resto de lo reportado en la literatura mundial (definiendo la agresividad en razón del número de resecciones por año, la extensión extralaríngea, el número de resecciones totales o la presencia de traqueotomía). Esto medido en cifras crudas (porcentajes) ya que nuestro estudio tiene un tamaño de muestra muy pequeño que no permite establecer asociaciones estadísticas.
- El mismo tamaño de muestra pequeño no nos permite establecer riesgos o asociaciones entre la edad y el número de resecciones o la extensión.
- Es prioritario realizar la tipificación del VPH en los pacientes con PRRJ. Debe ser parte del protocolo de estudio de todos y cada uno de los pacientes con esta enfermedad en todas y cada una de las instituciones donde estos se tratan.

- El seguimiento de los pacientes con PRRJ debe ser estrecho y debe de tenerse en cuenta la probabilidad de presentación de displasia durante el transcurso de la enfermedad e incluso la posterior presentación de un carcinoma laríngeo. Por este motivo nosotros consideramos que, aunque el paciente no presente lesiones en tal cantidad que ocasionen dificultad respiratoria, es necesario, reseca dichas lesiones cada cierto número de meses (6 meses) para verificar desarrollo de displasias.

- Consideramos necesario crear una red de información interinstitucional en el país con la información acerca de los pacientes con PRRJ para tener un mejor seguimiento y conocimiento de los pacientes de manera individual.

Bibliografía

1. Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1995;121(1):1386-1391.
2. Derkay CS, Malis DJ, Zalzal G, Wiatrak BJ, Kashima HK, Coltrera MD. A staging system for assessing severity of disease and response to therapy in recurrent respiratory papillomatosis. Laryngoscope 1998; 108(6):935-937.
3. Derkay C. Recurrent Respiratory Papillomatosis. Bailey B, Johnson T. Head and Neck surgery Otolaryngology. 4th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 1167-1182.
4. Draganov P, Todorov S, Todorov I, Karchev T, Kalvatchev Z. Identification of HPV DNA in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis using SYBR Green real-time PCR. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006; 70(3):469-473.
5. Stamataki S, Nikolopoulos TP, Korres S, Felekis D, Tzangaroulakis A, Ferekidis E. Juvenile recurrent respiratory papillomatosis: still a mystery disease with difficult management. Head Neck 2007; 29(2):155-162.
6. Kim KM, Cho NH, Choi HS, Kim YH, Byeon HK, Min HJ, Kim SH. Effect of human papilloma virus expression on clinical course of laryngeal papilloma. Acta Otolaryngol. 2008; 128(10):1138-1144.

7. Derkay CS, Darrow DH. Recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006; 115(1):1-11.
8. Lindsay F, Bloom D, Pransky S, Stabley R, Shick P. Histologic Review of Cidofovir-Treated Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008; 117(2):113-117.
9. Martins RH, Dias NH, Gregório EA, Marques MA, Silva MG, Candeias JM. Laryngeal papillomatosis: morphological study by light and electron microscopy of the HPV-6. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008; 74(4):539-543.
10. Seedat RY, Thukane M, Jansen AC, Rossouw I, Goedhals D, Burt FJ. HPV types causing juvenile recurrent laryngeal papillomatosis in South Africa. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74(3):255-259.
11. Gallagher TQ, Derkay CS. Pharmacotherapy of recurrent respiratory papillomatosis: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10(4):645-655.
12. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine* 2008; 19(10):17-28.
13. Obchinnikov IuM, Kiselev VI, Soldatskiĭ IuL, Artem'ev MI, Onufrieva EK, Baranovskiĭ PM, et al. Prevalence of human papilloma virus types and their influence on the course of the disease in children suffering from recurrent respiratory papillomatosis. *Vestn Otorinolaringol* 2004;(3):29-33.

14. Peñaloza-Plascencia M, Montoya-Fuentes H, Flores-Martínez SE, Fierro-Velasco FJ, Peñaloza-González JM, Sánchez-Corona J. Molecular identification of 7 human papillomavirus types in recurrent respiratory papillomatosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126(9):1119-1123.
15. Nurmukhametov RKh, Onufrieva EK, Soldatskiĭ IuL, Brodskiĭ Mlu. Effects of human papilloma virus types on course of juvenile respiratory papillomatosis and effectiveness of interferon therapy in children. Vestn Otorinolaringol 2000 ;(2):37-40.
16. Muenscher A, Feucht HH, Kutta H, Tesche S, Wenzel S. Integration of human papilloma virus type 26 in laryngeal cancer of a child. Auris Nasus Larynx 2009; 36(2):232-234.
17. Buchinsky FJ, Donfack J, Derkay CS, Choi SS, Conley SF, Myer CM 3rd, *et al.* Age of Child, More than HPV Type, Is Associated with Clinical Course in Recurrent Respiratory Papillomatosis. PLoS One. 2008; 28;3(5):e2263.
18. Snoeck R, Wellens W, Desloovere C, Van Ranst M, Naesens L, De Clercq E, *et al.* Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intralesional injections of cidofovir [(S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine]. J Med Virol. 1998; 54(3):219-225.
19. Pou AM, Weems J, Deskin RW, Nason R, Payne DA. Molecular characterization of mutations in patients with benign and aggressive recurrent

respiratory papillomatosis: a preliminary study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004; 113(3;1):180-186.

20. Auburn KJ. Therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Antivir Ther.* 2002; 7(1):1-9.

21. Broekeman FI, Dikkers FG. Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265(8):871-879.

22. Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS.* 2010; 118(6-7):450-454.

23. Espíndola-Salgado Erika. Evaluación de las características clínicas y del genotipo del Virus de Papiloma Humano en pacientes con Papilomatosis Laríngea Recurrente Juvenil en un Hospital de tercer nivel de atención del Noreste de México. Director: Julio Cesar Serna Hernández. Universidad de Monterrey. Centro Médico Nacional Noreste. Departamento de Otorrinolaringología. 2011.

24. Luna-Sánchez Mónica Ivonne. Papilomatosis Respiratoria Recurrente. Prevalencia de la enfermedad y asociación entre características generales de la población y agresividad. Estudio multicéntrico. Director. Héctor Aguirre Mariscal. Universidad Autónoma de México. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Departamento de Otorrinolaringología Pediátrica. 2005.

25. Horhat D, Horhat R, Poenaru M, Cotulbea S, Panaitescu C, Balica N, *et al.* Juvenile Laryngeal Papillomatosis: From etiology to treatment. *Studia Universitatis "Vasile Goldis", Seria Stiintele Vietii* 2009; 19(2): 235-239.
26. Horhat D, Mocanu R, Poenaru M, Cotulbea S, Toma O, Fara L, *et al.* Laryngeal Papillomatosis Management. *Fiziologia – Physiology* 2009;19(2):31-36.
27. Carvalho CM, Huot L, Charlois AL, Khalfallah SA, Chapuis F, Froehlich P. Prognostic factors of recurrent respiratory papillomatosis from a registry of 72 patients. *Acta Otolaryngol.* 2009; 129(4):462-470.
28. McMurray JS, Connor N, Ford CN. Cidofovir efficacy in recurrent respiratory papillomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008; 117(7):477-483.
29. Armstrong LR, Preston EJ, Reichert M, Phillips DL, Nisenbaum R, Todd NW, *et al.* Incidence and Prevalence of Recurrent Respiratory Papillomatosis among Children in Atlanta and Seattle. *Clin Infect Dis.* 2000;31(1):107-109.
30. Bishai D, Kashima H, Shah K. The cost of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126(8):935-939.
31. Bielecki I, Mniszek J, Cofala M. Intralesional injection of cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis in children. *Int j Ped* 2009; 73(5): 681-684.

32. Andratschke M, Betz C, Leunig A. Laryngeal papillomatosis: etiology, diagnostics and therapy. HNO 2008; 56(12):1190-1196.
33. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. RRP: a longitudinal study comparing severity associated with HPV types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. Laryngoscope 2004; 114(11):1-23.
34. Schraff S, Derkay CS, Burke B, Lawson L. American Society of Pediatric Otolaryngology members' experience with recurrent respiratory papillomatosis and the use of adjuvant therapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130(9):1039-1042.
35. Gabbott M, Cossart YE, Kan A, Konopka M, Chan R, Rose BR. Human papillomavirus and host variables as predictors of clinical course in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. J Clin Microbiol. 1997; 35(12):3098-3103.
36. Horhat R, Horhat D, Poenaru M, Cotulbea S, Panaitescu C, Balica N, *et al.* Histopathological aspects in laryngeal precancerous lesions. Studia Universitatis "Vasile Goldis", Seria Stiintele Vietii 2009; 19(2): 241-245.
37. Thompson L., Laryngeal squamous papilloma. Ear Nose Throat J. 2007; 86(7):379.

38. Preuss SF, Klusmann JP, Jungehulsing M, Eckel HE, Guntinas-Lichius O, Damm M. Long-term results of surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis. *Acta Otolaryngol* 2007; 127(11):1196-1201.
39. Naiman AN, Ayari S, Nicollas R, Landry G, Colombeau B, Froehlich P. Intermediate-term and long term results after treatment by cidofovir and excision in juvenile laryngeal papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006; 115(9):667-672.
40. Pawlita M, Gissmann L. Recurrent respiratory papillomatosis: indication for HPV vaccination?. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134(2):100-102.
41. Pluzhnikov MS, Katinas EB, Riabova MA, Karpishchenko SA, Totolian AA. Efficacy of local use of recombinant interferon alpha-2 preparations in combined treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Vestn Otorinolaringol* 2008;4:57-61.
42. Ramet J, van Esso D, Meszner Z; European Academy of Paediatrics Scientific Working Group on Vaccination. Position paper-HPV and the primary prevention of cancer; improving vaccine uptake by paediatrician. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(3):309-321.
43. Förster G, Boltze C, Seidel J, Pawlita M, Müller A. Juvenile laryngeal papillomatosis--immunisation with the polyvalent vaccine gardasil. *Laryngorhinootologie* 2008; 87(11):796-799.

44. Pérez-Espejo Cristina Rocío. Frecuencia de displasia laríngea en pacientes con Papilomatosis Laríngea Recurrente Juvenil en un hospital de Tercer Nivel del Noreste de México. Director: Julio Cesar Serna Hernández. Universidad de Monterrey. Departamento de Otorrinolaringología. 2011.
45. Sadri M, McMahon J, Parker A. Management of laryngeal dysplasia: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006; 263(9):843-852.
46. <http://www.amai.org/niveles.php>
47. Hakeem A., Tubachi J., Kumar R., Pawar S. Malignant Transformation of Nonirradiated Recurrent Juvenile Laryngeal Papillomatosis. *Otorhinolaryngology Clinics: An International Journal*, 2010; 2(3):259-261.
48. Cook JR, Hill DA, Humphrey PA, Pfeifer JD, El-Mofty SK. Squamous cell carcinoma arising in recurrent respiratory papillomatosis with pulmonary involvement: emerging common pattern of clinical features and human papillomavirus serotype association. *Mod Pathol*. 2000; 13(8):914-918
49. Go C, Schwartz MR, Donovan DT. Molecular transformation of recurrent respiratory papillomatosis: viral typing and p53 overexpression. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003; 112(4):298-302.
50. García-Milián R, Hernández H, Panadé L, Rodríguez C, González N, Valenzuela C, et al. Detection and Typing of Human Papillomavirus DNA in

Benign and Malignant Tumours of Laryngeal Epithelium. *Acta Otolaryngol.* 1998;
118(5):754-758.

Anexo1

Hoja de recolección de datos

Nombre _____ Número de ID _____

No. Seguridad Social _____

Edad Actual _____ años _____ meses. Masculino _____ Femenino _____

1. Vía de nacimiento: Parto () Cesárea ()
2. Número de gesta. _____
3. Edad de la madre al nacimiento del paciente: _____ años
4. Papilomatosis Genital Materna: Ausente (0) Presente (1) Desconocida (2)
5. Edad al momento del diagnóstico: _____ años _____ meses
6. Tiempo de enfermedad activa: _____ años
7. Número de procedimientos quirúrgicos totales: _____
8. Promedio de número de procedimientos quirúrgicos año: _____
9. Extensión en la última resección:
 - a. Limitado a cuerdas vocales (1)
 - b. Invasión subglótica (2)
 - c. Invasión supraglótica (3)
 - d. Invasión orofaríngea (4)
 - e. Invasión traqueal (5)
 - f. Invasión bronquial (6)
 - g. Afectación del parénquima pulmonar (7)
 - h. Invasión transglótica –Glottis, supra y subglottis- (8).
10. Traqueotomía: Negativa (0) Positiva (1)
11. Agresividad Clínica. No Agresiva (0) Agresiva (1)
12. Reportes Histopatológicos _____
Negativos _____ Hiperplasia escamosa _____ Displasia leve _____ Displasia moderada _____ Displasia Severa _____ Ca in situ _____
Complicaciones _____

Tabla 1. Descripción de las características sociodemográficas y comportamiento clínico-epidemiológico de los pacientes con PRRJ del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI.

ID	Edad Diagnóstico (años/meses)	Sexo	Tiempo Evolución (años/meses)	Total cirugías	Promedio Cirugías/ Año	Agresividad	Vía De Nacimiento	# Gesta	Edad Materna	Complicaciones	Displasia*	Tratamiento Coadyuvante
2	3/0	F	11/5	67	5.8	Agresiva	Cesárea	2	25	No	Si	Cidofovir
4	3/0	M	8/0	22	2.7	Agresiva	Parto	2	--	No	Si	No
8	3/0	M	9/0	16	1.7	Agresiva	Parto	2	17	No	Si	No
14	3/0	M	7/0	7	1.0	No agresiva	Parto	1	29	No	No	No
17	9/0	F	6/0	11	1.8	Agresiva	Parto	1	18	No	Si	No
18	1/0	M	9/0	10	1.1	Agresiva	Parto	2	19	Si (Estenosis glótica)	Si	No
19	6/0	M	3/0	17	5.6	Agresiva	Parto	3	27	No	Si	No
21	6/11	F	5/0	15	3	Agresiva	Cesárea	1	--	No	No	No
22	3/0	F	7/0	3	0.4	No Agresiva	Parto	1	--	No	No	No
25	3/7	F	5/0	7	1.4	No agresiva	Parto	1	27	No	Si	No
28	0/7	M	5/0	29	6	Agresiva	Parto	1	22	No	Si	No
29	1/0	F	2/0	6	3	No Agresiva	Parto	1	23	No	No	No
32	1/3	M	2/6	12	4.8	Agresiva	Parto	1	34	No	No	No
33	4/0	F	2/3	13	5.8	Agresiva	Parto	1	18	No	No	No
34	2/11	M	1/6	9	5.6	Agresiva	Parto	1	19	No	No	No
35	1/5	F	1/3	19	15.2	Agresiva	Parto	2	27	No	Si	No
36	2/4	F	1/9	7	4	Agresiva	Parto	3	28	No	No	No
37	1/3	F	0/8	6	9	Agresiva	Parto	1	28	No	Si	No
38	5/11	M	0/6	2	4	Agresiva	Parto	2	20	No	No	No
39	1/8	F	13/5	14	1	No agresiva	Parto	1	25	Si (Estenosis glótica)	No	No

(ID)Número de Identificación. (F) Femenino, (M) Masculino. (*)Por lo menos un reporte histopatológico con displasia; leve, moderada o severa. (--)No se cuenta con información.