

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y TERAPÉUTICA DE LA
PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Gabriela Alejandra Calderón Villagrán

Carlos Alberto Urizar Soto

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre 2022



**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que los estudiantes:

- | | | | |
|----|---------------------------------------|-----------|----------------|
| 1. | GABRIELA ALEJANDRA CALDERÓN VILLAGRÁN | 201400134 | 272859133 0101 |
| 2. | CARLOS ALBERTO URIZAR SOTO | 201500552 | 304773220 0116 |

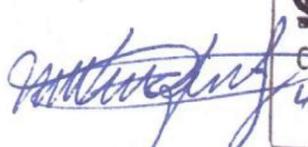
Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y TERAPÉUTICA
DE LA PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**

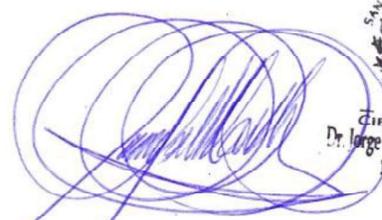
Trabajo asesorado por el Dr. Carlos Roberto Rizo Fajardo y revisado por la Dra. Xochitl Guadalupe Donis Barrera, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el cuatro de octubre del año dos mil veintidós




Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. GABRIELA ALEJANDRA CALDERÓN VILLAGRÁN 201400134 272859133 0101
2. CARLOS ALBERTO URIZAR SOTO 201500552 304773220 0116

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulada:

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y TERAPÉUTICA
DE LA PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**

El cuál ha sido revisado y aprobado por el **Dr. César Oswaldo García García**, profesor de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el cuatro de octubre del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



USAC
TRICENTENARIA
COORDINACIÓN DE TRABAJOS
DE GRADUACIÓN
-COTRAG-

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



USAC
TRICENTENARIA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO GUATEMALTECO DE INVESTIGACIONES

**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



Guatemala, 4 de octubre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informo que nosotros:

1. GABRIELA ALEJANDRA CALDERÓN VILLAGRÁN
2. CARLOS ALBERTO URIZAR SOTO



Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y TERAPÉUTICA
DE LA PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**

Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor:
Dr. Carlos Roberto Rizo Fajardo

Revisora:
Dra. Xochitl Guadalupe Donis Barrera
Registro de personal: 20140457



Dr. Carlos R. Rizo Fajardo
Pediatra-Rosario
Col. 13, 05

Dra. Xochitl Guadalupe Donis Barrera
Maestría en Pediatría
Col. 14, 916



RESPONSABILIDAD DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación.

Su aprobación en ningún momento o de manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala -USAC-.

Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes involucradas.

DEDICATORIA

A Dios

Este triunfo se lo dedico principalmente a Dios, por ser el centro, luz y sostén de mi vida. Le agradezco por la sabiduría que me ha brindado a lo largo de los años de estudio y por no soltarme de la mano en ningún momento.

A mis padres

Leonel Calderón, por regalarme la oportunidad de estudiar y enseñarme la importancia del esfuerzo en el trabajo. Gracias por demostrarme constantemente lo orgulloso que estabas de mí. A mi madre, Aura Villagrán, por acompañarme a lo largo de mi vida, apoyándome e inculcándome los mejores valores. Gracias por estar presente en todos estos años de mi carrera, brindándome tu apoyo y amor constantemente. Gracias por cada abrazo que me brindaste cuando más lo necesitaba. Gracias a ambos por confiar en mí.

A mis hermanos

Lizzie, Lorena y Leonel, por ser mis ejemplos y demostrarme lo importante que es luchar por alcanzar las metas. Gracias por su apoyo y compañía durante mi carrera, por siempre brindarme su amor. Principalmente este triunfo es dedicado a mi ángel Lizzie, la persona que más confiaba en mí y me brindaba las palabras correctas cuando no tenía más fuerzas por el cansancio. Gracias porque siempre han estado presentes.

A mis sobrinos

Valentina, André, Camila, Damián y Dylan, por ser los motores de mi vida, por demostrarme el amor puro e incondicional. Todos mis triunfos van dedicados a ustedes; deseo ser un ejemplo para sus vidas.

A mi familia

A mis abuelos Mino y Lili (Q.E.P.D) porque sé que desde el cielo me han enviado sus bendiciones y facilitado el camino. A mi abuela Naty, por siempre tenerme en sus oraciones y estar orgullosa de mí. A mi tío, César Calderón, por apoyarme desde el primer día y constantemente expresar su orgullo y admiración por mí. A mis tías, Yuri, Norma y Hania, por siempre estar al pendiente y brindarme su cariño.

Gabriela Alejandra Calderón Villagrán

DEDICATORIA

A Dios

Este triunfo es dedicado principalmente a Él por llenar de paz mi alma en los momentos más difíciles y mandar luz en los días más oscuros.

A Henry

Por ser un padre ejemplar, por inculcarme responsabilidad, puntualidad, disciplina, honradez y darme todas las herramientas para ser un profesional intachable como él.

A Karly

Por ser la madre más amorosa del mundo, por enseñarme a servir al prójimo, por madrugar cada día y desvelarse cada noche a mi lado. Por ser un ejemplo de bondad, entrega, empatía y solidaridad.

A Ana Lucía

Por ser un ejemplo de liderazgo, una amiga y mi hermana mayor. Por ser la primera en cruzar la tormenta y dejar una luz en el camino para quienes la seguíamos. Por escucharme y aconsejarme en todo momento, por siempre confiar en mí.

A Stephany

Por ser la pequeña de la familia, por enseñarme a dar sin esperar nada a cambio, a ser un mejor ser humano. Por demostrarme que existen personas con un corazón puro, llenos de bondad, carisma y pasión.

A mi familia

Por arroparme cuando más lo necesité, por ser una red de apoyo incondicional. Especialmente dedicada para mis abuelitos Nilda, José Bernardo, Condy y Salvador, por llenar de abrazos y bendiciones mi vida. Espero que desde el cielo o en la Tierra se sientan orgullosos de mí.

A Gaby, coautora de este trabajo de graduación

Por ser mi mejor amiga, novia y colega. Por cada muestra de amor que ha tenido conmigo, por confiar en mi potencial y por ayudarme a cumplir el sueño que aquel niño de 5 años tenía.

Carlos Alberto Urizar Soto

AGRADECIMIENTO

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

Por ser nuestra alma mater, brindarnos educación pública de calidad y ofrecernos la oportunidad de desarrollarnos como profesionales para servir a todos los guatemaltecos y guatemaltecas que nos necesiten.

A la Facultad de Ciencias Médicas

Por prepararnos y ofrecernos todas las herramientas necesarias en el ámbito de la medicina para desarrollar todas las capacidades que, como profesionales, son indispensables. A todos aquellos catedráticos que se tomaron el tiempo para transmitir su conocimiento con paciencia y dedicación.

Al Hospital San Juan de Dios y Hospital Roosevelt

Por abrirnos las puertas de sus instalaciones, permitirnos aprender por medio de la práctica, darnos la oportunidad de relacionarnos con colegas de otras ramas de la medicina y aprender por medio de la experiencia, tanto propia como ajena, para ayudar a los más necesitados.

A los doctores Xochitl Guadalupe Donis Barrera de Santos, Carlos Roberto Rizo Fajardo y César Oswaldo García García

Por ser parte fundamental de este trabajo de graduación, dedicar su valioso tiempo y siempre estar disponibles para la resolución de dudas. Por orientarnos y apoyarnos en la ardua investigación documental.

Gabriela Alejandra Calderón Villagrán

Carlos Alberto Urizar Soto

ÍNDICE

Prólogo

Introducción	i
Objetivos	iii
Métodos y técnicas	iv
Contenido temático	
Capítulo 1. Virus del Papiloma Humano	1
Capítulo 2. Papilomatosis Respiratoria Recurrente	10
Capítulo 3. Tratamiento de la Papilomatosis Respiratoria Recurrente	27
Capítulo 4. Análisis	34
Conclusiones	41
Recomendaciones	42
Referencias bibliográficas	43
Anexos	55

PRÓLOGO

Las siguientes líneas presentan el trabajo monográfico de compilación con diseño descriptivo, que se realizó con el objetivo de presentar la caracterización clínica, epidemiológica y terapéutica de la papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) en pacientes pediátricos. Está dividido en cuatro capítulos: en el capítulo 1, se presentan las generalidades del virus del papiloma humano (VPH) y sus características microbiológicas, las cuales son de importancia ya que permiten conocer al virus, su replicación, serotipos y mecanismo de infección. Con frecuencia se asocia al VPH con infecciones en la mujer sexualmente activa, pudiendo causar infección en la población infantil, presentándose como PRR.

El capítulo 2, expone la PRR la cual es secundaria a una infección perinatal, se caracteriza por la aparición de lesiones verrugosas en la vía aérea. Clínicamente se presenta como procesos obstructivos de la vía aérea, para su diagnóstico es necesario la realización de laringoscopia y requiere de tratamiento quirúrgico. Es relevante destacar de este capítulo las medidas de Salud Pública dirigidas a la prevención mediante la vacunación y el manejo de la condilomatosis durante el embarazo. En el capítulo 3, se explican los clásicos y nuevos tratamientos de la PRR, principalmente causada por los serotipos del VPH-6 y 11. Un tratamiento definitivo y estándar no se ha establecido, pero se realiza con el objetivo de liberar la vía aérea, el tratamiento quirúrgico es el más utilizado, los nuevos tratamientos son coadyuvantes en pacientes con diseminación rápida, que requieren 4 resecciones quirúrgicas al año.

El análisis (capítulo 4) es la esencia de la monografía, inicia explicando la microbiología del VPH y cómo causa los distintos tipos de lesiones. Se da énfasis a la población pediátrica que sufre de PRR secundario al antecedente materno de papilomatosis, estos pacientes presentan clínicamente disfonía crónica y otros síntomas de obstrucción parcial o total de la vía aérea para lo cual requieren tratamiento quirúrgico y coadyuvante. El tema de la PRR resulta de relevancia social a pesar de ser una infección de baja incidencia mundial, ya que mediante medidas de prevención se puede evitar. Actualmente la vacunación contra el VPH es la medida de Salud Pública de beneficio para toda la población ya que evita la infección por VPH a mujeres, hombres e hijos de mujeres vacunadas. La evaluación oportuna de la mujer embarazada también es clave para evitar la PRR en el niño.

Dra. Xochitl Guadalupe Donis Barrera de Santos

Revisora

INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) posee un genoma el cual está formado por ácido desoxirribonucleico (ADN) circular, de doble cadena, covalentemente cerrado. Se caracteriza por ser epiteliotrópico, debido a su afinidad por llegar a la capa de las células basales de los epitelios planos, mucosos, estratificados o queratinizados. Existen más de 200 serotipos de VPH, de los cuales los que son capaces de replicarse en el ser humano se clasifican según su capacidad oncogénica como de bajo o alto riesgo. Los serotipos de alto riesgo más comunes son el VPH-16 y el VPH-18, mientras que los serotipos de bajo riesgo más comunes son el VPH-6 y el VPH-11, capaces de afectar a órganos tubulares que están en contacto con el exterior, como las fosas nasales, cavidad oral, faringe, laringe, tráquea, bronquios, esófago y vagina, haciendo que se pueda presentar en la vía aérea en forma de papilomas. ¹⁻³

En estadísticas del año 2017, brindadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estimó que la prevalencia del VPH en mujeres alrededor del mundo era de 11.7%, pero en América Latina y el Caribe los datos subieron hasta 16.1%. Según el departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), entre los años 2016 y 2019 la papilomatosis genital representó la principal causa de infecciones de transmisión sexual, para un total de 7,196 casos. ^{4,5}

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es una enfermedad poco frecuente, causada principalmente por los serotipos VPH-6 y VPH-11, afectando comúnmente a la laringe, pero puede llegar a extenderse hacia la nasofaringe, árbol traqueobronquial y raramente al parénquima pulmonar. La PRR surge a raíz del contagio perinatal, es decir, en el momento en el que la mucosa oral del recién nacido entra en contacto con los papilomas activos de la madre, localizados en el canal vaginal durante el trabajo de parto. A nivel mundial, la PRR posee una baja incidencia en pacientes pediátricos. En Estados Unidos de América, solo se reportan 4.3 casos nuevos por cada 100 000 niños; sin embargo, en muchos países no se cuenta con estadísticas que aporten información acerca de cuántos casos se reportan al año. ^{6,7}

La triada clásica de síntomas que caracteriza a la PRR es: disfonía, estridor y disnea. Los síntomas que se manifiestan son producidos por la obstrucción parcial o total de la vía aérea, provocada por la aparición de lesiones verrugosas exofíticas en las cuerdas vocales, laringe, región glótica y subglótica, causada por la proliferación benigna del epitelio escamoso en el tracto aerodigestivo en la población pediátrica. Por lo que es frecuente el diagnóstico de asma, crup, bronquitis, entre otros, antes del diagnóstico definitivo. ^{6,8}

Según León et al, en un artículo que recopila información de dos hospitales infantiles de Cuba en el año 2020, el 3.2% de los ingresos hospitalarios se dieron por problemas relacionados a la PRR; de ellos, el 60% de los pacientes eran de sexo masculino, con un promedio de edad de 8.6 ± 4 años. La orofaringe (50 %) fue la localización más común de las lesiones, seguida por la laringe (42.5 %). Como antecedente de importancia, el parto por vía vaginal estuvo presente en el 85% de los casos registrados. ²

El diagnóstico de la PRR se fundamenta en la elaboración de la historia clínica del paciente, antecedentes familiares maternos y se complementa con la laringoscopia directa e indirecta; sin embargo, para obtener el diagnóstico definitivo es necesario realizar una biopsia de las lesiones, para su posterior estudio histopatológico. El tratamiento estándar es la extirpación quirúrgica completa de los papilomas, con el objetivo de controlar la enfermedad, prevenir la diseminación de los papilomas, evitar la obstrucción de la vía aérea y preservar la fonación. ⁸

La presente investigación documental descriptiva tipo compilativa se realizó por medio de la recopilación de información actualizada, con menos de cinco años de antigüedad, para tratar de responder a la siguiente incógnita: ¿Cuál es la caracterización clínica, epidemiológica y terapéutica en pacientes pediátricos con Papilomatosis Respiratoria Recurrente?

La búsqueda de información fue extraída de fuentes bibliográficas en español e inglés, como tesis o revistas científicas de instituciones confiables, por medio de Google Académico, Scielo, HINARI, PubMed, Dialnet, Biblioteca Virtual en Salud de Guatemala (BVSGT), OMS y OPS. El contenido fue distribuido según su relevancia temática en cuatro capítulos: virus del papiloma humano, papilomatosis respiratoria recurrente, tratamiento de esta patología y análisis de la información recopilada.

Se concluye que la vacunación contra el VPH es la principal medida de prevención frente a la PRR. El diagnóstico temprano y un oportuno tratamiento son las medidas fundamentales para evitar complicaciones en el desarrollo de la enfermedad. Es indispensable el seguimiento holístico a largo plazo para monitorizar el crecimiento excesivo de los papilomas en la vía aérea con el objetivo de velar por el correcto desarrollo físico, social y emocional de los pacientes pediátricos.

OBJETIVOS

General

- Describir la caracterización clínica, epidemiológica y terapéutica en pacientes pediátricos con papilomatosis respiratoria recurrente.

Específicos

1. Describir las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes pediátricos diagnosticados con papilomatosis respiratoria recurrente.
2. Mencionar las características epidemiológicas condicionantes en la aparición de la papilomatosis respiratoria recurrente en pacientes pediátricos.
3. Detallar los principales métodos terapéuticos utilizados en el tratamiento de la papilomatosis respiratoria recurrente en pacientes pediátricos.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Tipo de estudio: investigación documental, monografía de compilación.

Diseño: descriptivo.

Fuentes de información: se utilizaron fuentes de información primaria como tesis y monografías, artículos científicos en línea y fuentes de información secundaria como libros de texto de pediatría y las revistas médicas. Los metabuscadoreos utilizados Google Académico, Scielo, HINARI, PubMed, Dialnet, Biblioteca Virtual en Salud de Guatemala (BVSGT) y OMS, OPS como organismos compiladores para ampliar y complementar el tema. Luego de la exhaustiva búsqueda se procedió a comparar y sintetizar las ideas que estos artículos proporcionaron para almacenar y gestionar la información recolectada por medio del gestor bibliográfico Zotero, con el fin de obtener un fácil acceso a la información a lo largo de la investigación.

Selección del material a utilizar: entre los criterios de inclusión utilizados para las fuentes de información se consideraron, el idioma de búsqueda en español e inglés, los años de publicación con 5 o menos años de antigüedad y la unidad de estudio correspondiente a pacientes pediátricos de ambos sexos. Se tomaron en cuenta libros en línea, artículos de revistas científicas, estudios comparativos, estudios longitudinales, serie de casos, guías clínicas, ensayos con asignación aleatoria y metaanálisis.

Motores de búsqueda y descriptores: se utilizaron los motores de búsqueda Scielo, PubMed, BVS, Dialnet y Google Académico, para estandarizar los descriptores en español e inglés DeCS y MeSH; virus del papiloma humano, papillomaviridae, papilomavirus humano, papilomatosis respiratoria recurrente, junto con los operadores AND y OR. Los términos de definición virus del papiloma humano, papilomatosis laríngea, papilomatosis respiratoria recurrente y tratamiento PRR, útiles para la búsqueda de información.

CAPÍTULO 1. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

SUMARIO

- Generalidades
- Mecanismos de transmisión
- Métodos de tipificación
- Serotipos más importantes
- Lesiones causadas por VPH

El virus del papiloma humano (VPH) es el causante del desarrollo de la papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) en pacientes pediátricos. Los principales serotipos que provocan el desarrollo de verrugas o papilomas son los de bajo riesgo VPH-6 y VPH-11, debido a su alta afinidad por los epitelios planos, mucosos, estratificados y queratinizados. La característica epiteliotrópica del VPH provoca la aparición de papilomas en la vía aerodigestiva, la cual se puede manifestar con diversos síntomas. A continuación, se describen generalidades y particularidades del virus para comprender de mejor manera su función en el desarrollo de esta enfermedad.

1.1 Generalidades

Los virus del papiloma humano (VPH) son un grupo de virus de ADN de doble cadena circular, icosaédricos pequeños con un diámetro de 55–60 nm, que contienen aproximadamente 8,000 pares de bases recubiertas por una cápside proteica, miembros de la familia *Papillomaviridae*. Todas las posibles secuencias de codificación, llamadas marcos de lectura abiertos (ORF por sus siglas en inglés), están colocadas en una hebra de ADN, y todos los papilomavirus comparten la misma organización genómica.⁹⁻¹¹

De la misma forma que otros virus, estos necesitan instalarse en las células del hospedero para replicarse. Se consideran epiteliotrópicos porque buscan llegar a la capa de las células basales de los epitelios planos, mucosos, estratificados o queratinizados. Una vez en esta localización pueden permanecer de forma episomal, en estado de latencia por hasta 10 años, y utilizar la diferenciación celular del epitelio afectado para formar nuevos viriones que, a su vez, afectarán a las células adyacentes. Pueden también integrar su genoma con el genoma del hospedero y provocar un mayor riesgo de formar neoplasias en el tejido afectado.⁹⁻¹¹

Según su tropismo es posible diferenciar dos modos que tiene el VPH de manifestarse. El VPH cutáneo-mucoso es el precursor de lesiones propias de la dermis, como acúmulos serosos o pápulas y verrugas. El VPH mucoso típico está involucrado en las infecciones del tracto genital y en la aparición de neoplasias si los serotipos causantes son de alto riesgo, o de verrugas genitales si son de bajo riesgo.¹²

Los genes del VPH son expresados de forma secuencial. En los ORF se forman los productos proteicos específicos. El genoma es dividido funcionalmente en tres regiones reguladoras: larga, temprana y tardía. Al inicio se forman los genes tempranos (E1-E7) dentro de las células basales; luego en las células diferenciadas de la superficie del epitelio se expresan las proteínas tardías (L1-L2), las cuales son las encargadas de formar la cápside viral y promueven el ensamble de nuevas partículas virales para, posteriormente, repetir el ciclo. La región larga de control corresponde al 15% del genoma viral y es la responsable de controlar la expresión de los genes E6 y E7. ^{9,11}

Durante algunas circunstancias específicas como la persistencia de la infección viral o por la disminución de la respuesta inmunológica, las partículas de ADN viral que permanecían de forma episomal se unen al genoma celular. Junto a la expresión de los genes del hospedero inician la expresión de los genes virales que, posteriormente, son traducidos en proteínas como P53 y Rb. Estas, al ser afectadas, provocan alteraciones en el crecimiento y diferenciación del epitelio celular, lo que incrementa la sucesión de errores genéticos e induce la transformación tumoral. ^{9,11}

Cada proteína que conforma la estructura del VPH posee funciones específicas:

- E1: posee acción helicasa, implicada en la replicación viral y control de la transcripción.
- E2: importante en la transcripción viral y trabaja en la regulación de la expresión genética celular.
- E4: provee interacción con el esqueleto y con la remodelación de las células queratinocíticas.
- E5: ayuda en la interacción con los receptores de factores de crecimiento y en la modulación inmune.
- E6: considerada como oncoproteína, trabaja en la degradación e inhibición de la apoptosis. Modifica la polaridad y la morfología celular.
- E7: considerada como oncoproteína, sirve para la interacción y la inactivación viral, promueve la inestabilidad genómica del hospedero e influye en la desregulación del ciclo celular normal.
- L1: es la proteína mayor de la cápside viral.
- L2: es la proteína menor de la cápside viral. Su función es reclutar genoma viral para, posteriormente, organizarlo en la cápside. ¹³

Según el Instituto Nacional de Cáncer (NIH) de los Estados Unidos, actualmente se conocen más de 200 serotipos del VPH, los cuales se dividen según su alto o bajo riesgo de malignidad. Los VPH de bajo riesgo normalmente no causan síntomas, pero cuando progresan

son los que provocan la aparición de verrugas en los genitales, ano, boca o garganta. Los VPH de alto riesgo son los causantes de varios tipos de cáncer. ¹⁴

1.2 Mecanismos de transmisión

La infección por VPH se puede producir en ambos sexos y en cualquier etapa de la vida, incluida la población infantil y los adolescentes. La enfermedad se desarrollará dependiendo del serotipo del virus que se replique, la localización de la infección y el hospedero. Entre los mecanismos de transmisión más importantes se encuentran transmisión sexual, horizontal, vertical y otros tipos. ¹⁵⁻¹⁷

1.2.1 Transmisión sexual

Es la vía más común de transmisión del VPH, especialmente de los serotipos de alto riesgo. Según diversos estudios científicos, se considera a la infección por el papilomavirus como la enfermedad de transmisión sexual (ETS) con mayores índices de transmisión en el mundo. Se estima que la mayor parte de la población, alrededor del 80%, entrará en contacto con algún portador del virus a lo largo de su vida. ¹⁵⁻¹⁷

La transmisión se produce durante el contacto genital, al mantener relaciones sexuales penetrantes por vía vaginal, anal u oral. En la población infantil y adolescente, la transmisión del virus se puede producir inclusive por el contacto entre la piel y las mucosas, sin necesidad de penetración, por vía mano-genital, boca-genital y genital-genital. ¹⁵⁻¹⁷

Se asocia el inicio precoz de la vida sexualmente activa con un mayor riesgo de prevalencia de esta enfermedad. Aunque se promueve el condón como un método de barrera efectivo, se puede llegar a producir la infección si en la región perineal o el escroto existen partículas de VPH. ¹⁵⁻¹⁷

Los abusos sexuales en niños también se han documentado como un mecanismo de transmisión, aunque este es no el más frecuente y tiende a ser muy complejo de determinar. Se estima que la prevalencia de VPH por esta causa se encuentra entre un 0.3-2%. ¹⁵⁻¹⁷

1.2.2 Transmisión horizontal

Está dada por dos mecanismos principales de transmisión:

- Homoinoculación: también llamada autoinoculación, se produce cuando el hospedero posee verrugas cutáneas en las manos y entra en contacto con otra parte de su cuerpo como la cavidad oral, principalmente.

- Heteroinoculación: puede producirse cuando un adulto portador con lesiones por VPH en las manos entra en contacto con el área genital de un menor, por ejemplo, en el cambio de pañales o al realizar el baño. Se ha documentado la transmisión por medio de fómites, al entrar en contacto con objetos de uso personal como toallas, trajes de baño, ropa interior, sábanas o producto de higiene íntima. Otros casos de transmisión se han registrado por medio de los instrumentos ginecológicos como el uso de sondas de ultrasonido vaginales y colposcopios infectados, debido en gran medida a la dificultad para neutralizar el virus por los desinfectantes convencionales. También se ha propuesto la transmisión por medio de la saliva. ^{16,18,19}

En cualquiera de los mecanismos mencionados, se considera necesario que exista una predisposición en el posible receptor para que se produzca la infección, como la irrupción en la integridad de la barrera epitelial. Esto favorecería la exposición de las células basales y permitiría la entrada y replicación del virus. Estas lesiones proliferativas de origen epitelial son dadas también por la especificidad celular del VPH, el cual solo afecta a las células del epitelio escamoso, cutáneas o mucosas. ^{20,21}

1.2.3 Transmisión vertical

Este mecanismo de transmisión se presenta en las etapas relacionadas con el embarazo y al parto, como la periconcepcional, prenatal o perinatal; esta última es la más común de las tres. La transmisión vertical es la forma más frecuente de infección en los menores de 3 años y se divide en dos vías distintas.

- Vía ascendente: se produce por contaminación dentro del útero, por transmisión transplacentaria o a través de las membranas ovulares. La infección intrauterina por vía hematógena es poco probable debido a la inexistencia de la fase de viremia. Ha sido posible la detección de ADN de VPH en la placenta, membranas fetales y líquido amniótico, lo que hace suponer que la exposición viral de los recién nacidos es dada intrauterinamente por la madre.
- Vía descendente: se produce en el nacimiento del feto, a través del canal de parto. El contacto directo del recién nacido con las mucosas genitales maternas infectadas es el mecanismo por el cual se produce el contagio. ¹⁵⁻¹⁹

La transmisión del VPH por medio de la lactancia materna no ha sido comprobada, por lo que no existen limitaciones o restricciones para que la madre portadora pueda amamantar a su hijo. ^{18,19}

Como resultado de varios estudios se ha demostrado que la transmisión vertical afecta principalmente a la mucosa oral del recién nacido, lo que la hace el principal mecanismo por el cual se produce la papilomatosis respiratoria recurrente. ¹⁶

1.2.4 Otros tipos de transmisión

Se han registrado infecciones por VPH en pacientes que no han tenido contacto directo por cualquiera de las vías mencionadas, pero que han sido expuestos a aerosoles producidos en el tratamiento de las lesiones por papilomavirus; sin embargo, también se menciona que este mecanismo es muy poco frecuente. ^{15,17}

Algunos autores mencionan que la infección por VPH puede desaparecer de manera espontánea entre los 12 a 24 meses, debido al trabajo que realiza el sistema inmune. Pero cuando las lesiones persisten, tienden a evadir esta barrera y logran malignizarse. ²²

1.3 Métodos de tipificación

Existen cinco géneros de VPH: *Alpha*, *Beta*, *Gamma*, *Mu* y *Nu*, de los cuales solo los pertenecientes al género de los *alpha-papilomavirus* son responsables del desarrollo de cáncer en el ser humano. Estos se dividen, según su tropismo, en cutáneos y mucosos; los últimos son los que, dependiendo de su grado de asociación con el cáncer, se clasifican como de alto o bajo riesgo. ^{23,24}

El VPH no crece en medios de cultivo y los estudios de serología son muy poco específicos. Por tanto, ha sido necesaria la tipificación diagnóstica por medio de técnicas que detectan ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). También existen otros procedimientos que pueden obtener resultados similares, entre los que se encuentra las técnicas de captura de hibridación o la hibridación *in situ*, entre otras. ^{23,25}

1.3.1 Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Es una técnica biomolecular encargada de reproducir y amplificar *in vitro* cierto número de copias de una porción específica de ADN, con el objetivo de transcribir una cantidad suficiente para su posterior evaluación. Debido a su alta sensibilidad y especificidad es muy utilizada para el diagnóstico y tipificación, no solo del VPH sino de otros virus, bacterias y parásitos, que por medio del cultivo sería más complicado realizar. Usualmente se utilizan sistemas de cebadores como MY09-MY11 y GP5-GP6, por su alta sensibilidad. A pesar de sus excelentes características, con los VPH de alto riesgo se pueden presentar depósitos de partículas víricas que no representen una infección real. Por eso se recomienda combinarla con un estudio

citológico o histológico para el diagnóstico certero, y evitar así falsos positivos. La PCR tiene la característica de diferenciar entre los serotipos oncogénicos de alto grado en comparación con otras técnicas. ²⁶⁻²⁸

1.3.1.1 PCR cualitativa en tiempo real

Es una técnica utilizada para detectar, amplificar y cuantificar, en un mismo paso, ácidos nucleicos en 8 órdenes de magnitud. Tiene como objetivo determinar las cantidades exactas, tanto relativas como absolutas del ADN amplificado. Se estima que tiene una sensibilidad global de 89% y una especificidad del 90%, útil para la detección de VPH 6,11,16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68. Esta técnica, en comparación con la PCR convencional, es más específica, posee mayor rapidez en la visualización de productos y un rango más amplio de serotipos detectables, ya que no se ve constantemente afectada por inhibidores, saturaciones de reacción o por falta de estandarización. A pesar de todas las cualidades que posee, esta técnica no es capaz de especificar cuál de los serotipos está presente en la muestra, sino que simplemente indica si es positivo o negativo para VPH de alto riesgo. ^{25,26,29,30}

1.3.1.2 Nested PCR

Método diagnóstico dividido en dos etapas. El producto de la ampliación de una primera PCR es utilizado posteriormente para obtener concentraciones elevadas de ADN viral y oligonucleótidos, que se utilizan en la segunda etapa. Estudios han demostrado que esta técnica es superior a la PCR de un solo paso en la detección de VPH. ²⁶

1.3.2 Captura de hibridación

Técnica en la cual la muestra objeto de estudio se trata con solución alcalina desnaturizada que envía sondas de ARN, las cuales detectan serotipos específicos de VPH y forman híbridos ARN-ADN. Estos son capturados por un anticuerpo específico para ellos y posteriormente detectados por medio de un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), que utiliza un sustrato quimio-luminiscente para ver la reacción. Esta prueba no cuantifica la cantidad de virus circulante, solo identifica la presencia del virus y si este es de alto o bajo grado oncogénico. El test de captura de hibridación II detecta cinco VPH de bajo riesgo (6, 11, 42–44) y trece tipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). ^{26-28,31}

1.3.3 Hibridación *in situ*

Prueba de bajo rango de sensibilidad, la cual solo es capaz de detectar VPH en las células. El proceso inicia al fijar las células objeto de estudio sobre un portaobjeto o en cortes histológicos y se introducen hebras complementarias de ácido nucleico para detectar alrededor de 10 copias del ADN viral por célula. Al añadir un marcador a una de las hebras de ácido nucleico se puede utilizar como sonda. Estas sondas dependerán de la reacción inmunoenzimática resultante, y es positivo con la observación de color en el núcleo celular. Esta técnica es útil para observar la morfología de la célula y la distribución del ADN. ^{26,27,32}

1.3.4 Southern Blot

Técnica basada en la extracción, aislamiento, transferencia y purificación del ADN celular de la muestra en fresco o fijada. Se obtienen resultados más confiables cuando la carga viral es más alta, mientras que en las muestras con carga viral más baja se necesitan técnicas de mayor sensibilidad y costo para obtener una tipificación clara. ³²

1.4 Serotipos más importantes

Son aproximadamente 205 serotipos de VPH que para el año 2016 se habían identificado. Como ya se dijo, estos se dividen en 5 géneros: 65 papilomavirus forman parte de los *Alphapapilomavirus*, 51 al género de los *Betapapilomavirus*, 84 al *Gammapapilomavirus*, 4 al *Mupapapilomavirus* y solo 1 al *Nupapapilomavirus*. Los tres primeros géneros los únicos que son capaces de interactuar activamente con los seres humanos. ^{23,24,33}

De forma general se considera que los géneros *Beta* y *Gamma* no son capaces de producir cáncer, pero sí otro tipo de lesiones benignas. Los VPH del género *Alpha* han sido los más estudiados por su potencial oncogénico, tanto en la mucosa oral, como en el tracto ano-genital. Este género se divide según su tropismo celular en:

- Papilomavirus cutáneos: responsables de las verrugas.
- Papilomavirus mucosos: se subdividen en VPH de bajo riesgo o alto riesgo oncogénico. Estos son los causantes de las verrugas genitales y de los distintos tipos de cánceres, tanto en la vía aerodigestiva como en el tracto ano-genital. ^{16,33}

El Instituto Nacional del Cáncer diferencia dos grandes grupos de VPH, según su capacidad de producir verrugas benignas o lesiones con potencial oncogénico en:

- VPH de alto riesgo (VPH-AR): se encuentran los serotipos 16, 18, 31, 33–35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73 y 82. Están asociados al cáncer orofaríngeo, cervical, vaginal, anal y las diferentes lesiones precursoras asociadas. Los serotipos 16 y 18 son los más comunes.
- VPH de bajo riesgo (VPH-BR): los serotipos 6 y 11 son los más importantes porque provocan la mayoría de lesiones en el ser humano, como las verrugas genitales y la papilomatosis respiratoria recurrente. También se pueden agregar en este grupo a los serotipos 42–44, 56, 61, 72 y 81. ³³⁻³⁷

La papilomatosis laríngea recurrente es mayormente causada por el serotipo 11 del VPH, seguido por el serotipo 6; es muy raramente causada por serotipos de alto grado oncogénico como el 16, 18, 31 o 33. Por su bajo potencial oncogénico, al inicio de la infección se presenta una etapa subclínica, en la cual incluso se puede detectar VPH en la cavidad oral y no tener ninguna lesión aparente. ³⁸⁻⁴⁰

1.5 Lesiones causadas por el VPH

1.5.1 Verruga vulgar

Es un tipo de lesión benigna que por lo general afecta el tejido epitelial y las membranas mucosas. Se caracterizan por su morfología papilar o verrugosa, de 1 a 10 mm de diámetro, indolora, de base pediculada o sésil de coloración blanquecina o rosácea, con superficie queratósica y puede llegar a ser múltiple o solitaria. Comúnmente se localizan en las manos, pero pueden aparecer en codos, rodillas y el rostro. Cuando aparecen en la mucosa oral se ubican en el borde bermellón, la mucosa labial o la lengua. Principalmente relacionadas a los serotipos 1, 2, 4, 7 y 57, pero en pacientes inmunocomprometidos pueden estar asociado a los serotipos 75 y 77. ^{36,41,42}

1.5.2 Verruga plana

Lesiones papulares, de superficie suave, planas, levemente sobre elevadas, de coloración parduzca, con tendencia a la agrupación. Comúnmente ubicadas en el rostro, la ingle y las manos. Pueden llegar a resolver espontáneamente y comúnmente estarán acompañadas de prurito e inflamación alrededor de la lesión junto a un halo de despigmentación periférico. Causada por los serotipos 3 y 10 del VPH, pero ocasionalmente los serotipos 26 al 29 y 41 pueden ser los causantes. ^{41,42}

1.5.3 Enfermedad de Heck

También conocida como hiperplasia epitelial focal, afecta principalmente a la mucosa oral, labios y lengua, pero también puede ubicarse en el paladar, piso de la boca y orofaringe. Se presenta clínicamente como múltiples pápulas de entre 3 y 10 mm, agrupadas, nodulares, indoloras, sésiles y blandas, con aspecto de empedrado y de coloración similar al de la mucosa adyacente. Principalmente relacionada a los serotipos del VPH 13 y 32. ^{36,41}

1.5.4 Condiloma acuminado

Es una lesión que afecta principalmente a la región anogenital y mucosa uretral, pero cuando se presenta en la mucosa oral suele afectar los labios, el paladar duro, las mejillas y la zona gingival. Se caracteriza por expresarse en forma de verrugas blandas de aspecto papilomatoso exofítico, bordes elevados e irregulares, con base sésil y crecimiento lento. Al agruparse adquieren forma de cresta de gallo o coliflor, con coloración blanquecina o morada y generalmente asintomáticas. Su principal vía de transmisión es la sexual por medio del contacto orogenital, por lo que su presencia en pacientes pediátricos se asocia al abuso sexual. Está causado principalmente por los serotipos del VPH 2, 6 y 11 pero otros serotipos como el 16 y 18 de alto riesgo oncogénico también se han asociado. Se pueden diferenciar 4 tipos distintos de condilomas: el acuminado clásico, queratinizante con superficie rugosa, micropapular y plano, por lo que el diagnóstico diferencial siempre debe realizarse. ^{36,41-43}

El condiloma acuminado es la lesión localizada con mayor frecuencia en el canal vaginal durante el trabajo de parto. Esta es la principal causa de contagio de VPH en la mucosa oral del recién nacido, provocando la aparición de lesiones papilomatosas localizadas en las cuerdas vocales, laringe, región glótica, subglótica, entre otras. Los serotipos VPH-6 y VPH-11 son los principales responsables tanto del desarrollo del condiloma acuminado como de la papilomatosis respiratoria recurrente en pacientes pediátricos. ^{16,36,41,44}

CAPÍTULO 2. PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE

SUMARIO

- Generalidades
- Antecedentes
- Epidemiología
- Factores de riesgo
- Mecanismo de transmisión
- Estructura del sistema respiratorio
- Caracterización clínica
- Caracterización anatomopatológica de las lesiones
- Diagnóstico
- Prevención

La papilomatosis respiratoria recurrente es causada por los serotipos del VPH-6 y 11, las manifestaciones clínicas principales se describen como la tríada de disfonía, estridor y disnea. El diagnóstico temprano es importante para evitar el crecimiento excesivo de los papilomas en el tracto aerodigestivo y con ello, la asfixia en los pacientes pediátricos. A continuación, se describe la PRR, aunque es una enfermedad poco frecuente, es importante describirla desde sus generalidades hasta su diagnóstico y prevención para tener una mejor comprensión y manejo de la enfermedad.

2.1 Generalidades

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es una patología poco frecuente, secundaria a la transmisión perinatal, causada principalmente por los serotipos de VPH 6 y 11, sin embargo, se han asociado también los serotipos 16, 18, 31 y 33. La mayoría de casos se relacionan con los serotipos de bajo riesgo, por lo que es importante determinar el serotipo responsable para predecir la agresividad de la PRR. El serotipo VPH-11 se asocia a una enfermedad grave, la cual requiere mayor número de intervenciones quirúrgicas y con altas probabilidades de realizar traqueotomía, en comparación con la PRR producida por el VPH-6. La PRR es una enfermedad que se caracteriza por el crecimiento de lesiones neoplásicas en la vía respiratoria, con preferencia por la laringe, y se considera el tumor laríngeo benigno más común en niños.⁴⁴⁻⁴⁶

La PRR de inicio juvenil (juvenil-onset; JO-RRP), se clasifica según el periodo de aparición de los síntomas y está comprendida desde el periodo del nacimiento hasta los 14 años. La PRR de inicio en el adulto (AO-RRP) se presenta entre la tercera y quinta década de la vida y se

caracteriza por tener una evolución indolente. La PRR se considera más agresiva cuando los síntomas se manifiestan a edad temprana y se asocia con una menor probabilidad de respuesta al tratamiento. En relación con la población pediátrica y la edad del diagnóstico, se correlaciona inversamente con la morbimortalidad, y se tiene la oportunidad de erradicar la enfermedad al inicio de la pubertad. Se menciona en literaturas que el 25% de los casos son diagnosticados durante la infancia.⁴⁷

La PRR se caracteriza por la proliferación benigna de epitelio escamoso en el tracto aerodigestivo y la aparición de lesiones verrugosas exofíticas, llamadas papilomas, en la vía aérea. Los papilomas pueden afectar la región nasal, los pulmones y el 95% de los casos comprometen la laringe. Los sitios anatómicos más comunes que afectan los papilomas a lo largo del epitelio laringotraqueal son: las cuerdas vocales, región subglótica y la superficie epiglótica. El sitio más frecuente de lesiones papilomatosas son las cuerdas vocales, por lo que la disfonía es el síntoma principal en manifestarse. La afección de la tráquea ocurre en el 20% de los casos y el 5% hasta los bronquios distales. La extensión al parénquima pulmonar corresponde en menos del 1% de los casos y no se ha encontrado evidencia de casos documentados a nivel mundial, por lo tanto, se considera el sitio anatómico menos frecuente y raro.^{44,47-49}

La disfonía es el síntoma principal de la PRR, sin embargo, en ciertos casos no se presentan alteraciones de la voz y consultan a la emergencia por obstrucción de la vía aérea y disnea. Esto es común en pacientes con PRR juvenil, en donde el diagnóstico suele retrasarse. La gravedad de la PRR es variable, se caracteriza por ser recurrente y requerir múltiples intervenciones quirúrgicas, las cuales dependen del grado de severidad. Se puede requerir hasta 20 procedimientos quirúrgicos y el 19%, de los casos con una evolución más agresiva, necesitan aproximadamente 40 intervenciones.⁵⁰

2.2 Antecedentes

En el siglo XVII, la PRR fue descrita por primera vez como una lesión o verrugas en la garganta, por el doctor Marcellus Donalus. En el siglo XIX, el doctor Makenzie utilizó el término papiloma para describir estas lesiones, para diferenciarlas de otras masas laríngeas. La incidencia mundial de infecciones relacionadas al VPH se ha logrado disminuir, debido al avance de la inmunología, identificación de lesiones, nuevos tratamientos, atención primaria, prevención por medio de la vacuna contra VPH, entre otras.⁵¹

En la década de los cuarenta, el doctor Chevalier Jackson fue el primero que utilizó el término de papilomatosis laríngea juvenil. El VPH se identificó como agente causal de la PRR en los años ochenta. La enfermedad fue caracterizada como la proliferación de papilomas en la vía

aérea superior en niños y adolescentes. Roman y Fife, en el año 1986, reportaron la presencia de ADN de VPH en neonatos asintomáticos y en 1988, Steinberg lo reportó en niños con PRR.
52,53

En 1998 se propuso una escala por Derkay para la descripción de la PRR, y es la más utilizada. Esta escala hace uso de datos clínicos, manifestaciones clínicas, localización y descripción de las lesiones; por lo tanto, permite unificar los grados de severidad. Debido a que la PRR tiene una prevalencia de recurrencia en niños, se estableció la escala para predecir el periodo en el cual se hará otro procedimiento quirúrgico. Pacientes con 20 puntos o más en la escala, requerirán de otro procedimiento quirúrgico en un promedio de 120 días antes, comparados con pacientes con puntuación menor a 20; los síntomas de disfonía, disnea y estridor acortan el intervalo entre cirugías. La PRR se puede denominar agresiva recidivante cuando la puntuación sea mayor a 10 puntos en dicha escala.^{54,55}

2.3 Epidemiología

La incidencia estimada de la PRR en Estados Unidos es de 4.3 por cada 100 000 niños y 1.8 por cada 100 000 adultos; en Canadá la incidencia estimada de la PRR es de 24 por cada 100 000 habitantes y con una prevalencia de 1.11 por cada 100 000 habitantes. No existen diferencias étnicas, por lo que esta enfermedad se presenta a nivel mundial. En la población infantil no se evidencia diferencias de género, sin embargo, en adultos predomina el género masculino y se manifiesta más agresivo y recurrente.^{51,54}

En una investigación observacional, longitudinal y prospectiva de niños diagnosticados con PRR en el Hospital Infantil Sur Dr. Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, en el departamento de Otorrinolaringología según León et al, 40 pacientes ingresados, es decir el 3.2%, fueron diagnosticados con PRR entre los años comprendidos de 2010–2016. El promedio de edad de los casos fue de 8.6 ± 4 años, con predominio del sexo masculino, y se demostró que el 60% de los casos fueron hombres.²

Los hijos de madres con condilomas activos durante la gestación y el trabajo de parto tienen mayor riesgo de infección en mucosa orofaríngea, conjuntival y laríngea por los serotipos 6 y 11 del VPH. La papilomatosis laríngea durante la infancia es una enfermedad que se relaciona con la transmisión vertical de la infección. Se ha demostrado que es una complicación poco frecuente de la infección perinatal por VPH, que ocurre aproximadamente en 4 niños por cada 100 000 nacidos vivos; sin embargo, otros estudios demuestran la incidencia de 1 niño por cada 400 nacidos vivos cuando los condilomas se localizan en el canal del parto al momento del nacimiento.⁵⁶

El 80% de los pacientes son diagnosticados con PRR antes de los 7 años. La edad de la PRR de inicio juvenil oscila entre niños menores de 5 años y la PRR en adultos, en edades superiores a los 20 años. Existe un patrón bimodal de distribución por edades, en los cuales se encuentra un pico de incidencia en niños de 2 a 5 años y 20 a 30 años. El riesgo de complicaciones y de someterse a más tratamientos quirúrgicos se triplica cuando el diagnóstico es antes de los 3 años de vida, y se tiene también el riesgo de afectación a dos o más lugares anatómicos. El diagnóstico antes de los 3 años de vida se asocia con una probabilidad de 3.6 veces mayor de requerir más de cuatro procedimientos quirúrgicos por año y una probabilidad dos veces mayor de tener dos o más sitios anatómicos afectados.^{48,51,57}

Es común que la PRR se presente al inicio de la infancia, y es más agresiva, recidivante y resistente a los métodos terapéuticos. La mayoría de los casos en niños con PRR se relaciona con madres jóvenes y con un nivel económico bajo. Se evidencia que existe un riesgo de 231 veces mayor de desarrollar papilomas en niños nacidos de madres con condilomas activos en comparación con niños nacidos de madres sin la enfermedad.^{48,55}

2.4 Factores de riesgo

2.4.1 Factores de riesgo del hospedero

El contacto del VPH con la mucosa laríngea que llega a producir infección se asocia a inmunodeficiencias, por lo que se ha demostrado que en pacientes inmunocompetentes no es común su aparición.⁵⁸

Con respecto al sistema inmunológico y la PRR, se ha evidenciado que existen alteraciones en el sistema del antígeno leucocitario humano tipo II (HLA-tipo II) y alteración en los receptores de inmunoglobulinas de células *natural killer* (KIR), que tienen relación con la infección y progresión de la PRR. Se ha demostrado que el número de células CD4 y CD8 disminuyen, lo que causa una alteración, por lo tanto, se relaciona con la adquisición de la PRR.

⁵³

2.4.2 Factores de riesgo maternos

Se ha demostrado que hasta el 50% de madres de pacientes pediátricos diagnosticados con PRR tienen condilomas genitales, por lo tanto, su presencia es considerada el principal factor de riesgo para esta enfermedad. La transmisión vertical de una madre al hijo durante el parto, con condilomas activos, es de 1 entre 231 y 400 casos, y se considera la forma de transmisión más común en la población pediátrica.⁵⁸

El 75% de los pacientes pediátricos afectados tienen antecedentes de ser el primer hijo, nacidos por parto vaginal de madres adolescentes. Esta es la triada clínica que se ha identificado como factor de riesgo de la PRR.⁵⁹

2.5 Mecanismo de transmisión

El agente etiológico que producen el 90% de los condilomas genitales y la PRR son los serotipos VPH-6 y 11. Las células de la capa basal de la mucosa son infectadas por el VPH y el ADN de dicho virus, y se expresa de una manera activa o permanece latente con la mucosa. Existen estímulos que activan la enfermedad y, en ocasiones, años posteriores a la remisión se puede observar una recurrencia clínica.⁵¹

La PRR se considera una enfermedad no contagiosa, en donde el sistema inmune es importante en la patogénesis de lesiones inducidas por el VPH. Las citoquinas IL-2, IL-4, IL-10 y la expresión de complejos de antígenos de histocompatibilidad participan en la disfunción de la respuesta celular inmunomoduladora.⁵¹

En el parto por vía vaginal de madres con condilomas genitales activos, el riesgo de contagio para los recién nacidos es de 1 entre 231 y 400 casos. El riesgo de contaminación infantil aumenta y se asocia con la PRR, sin embargo, el parto por cesárea no reduce el riesgo de desarrollar dicha enfermedad y no la previene. El VPH se puede transmitir por medio de la placenta o después del nacimiento, se ha identificado ADN del VPH en sangre del cordón umbilical de recién nacidos y en líquido amniótico de madres infectadas. El VPH se logra recuperar en un 30% de las secreciones de la nasofaringe de los niños expuestos al virus en el canal vaginal y una mínima fracción de dicha cifra, se manifestará con PRR. El parto por cesárea se indica en madres con condilomas que obstruyen el canal del parto, debido al riesgo de hemorragia o trauma obstétrico.^{48,51}

No existe evidencia del mecanismo de transmisión en adultos, sin embargo, no se descarta una contaminación al momento del nacimiento, debido a que el VPH permanece latente.

⁵¹

2.6 Estructura del sistema respiratorio

La vía aérea se puede clasificar en alta (superior) y baja (inferior):

2.6.1 Vía aérea superior

Existen características anatómicas, especialmente la nariz, las cuales le proporcionan una función protectora a la vía aérea superior. La relación del aporte de la vía aérea superior y la

resistencia total es fundamental. El 50% de la resistencia se encuentra en la nariz, y en recién nacidos, el 80%. Por lo tanto, algún compromiso de las dimensiones de la vía aérea nasal en lactantes (secreciones o cuerpo extraño), se dará la aparición de dificultad respiratoria que se manifestará con el uso de músculos accesorios y retracción costal. ^{60,61}

La faringe está formada por los músculos constrictores de la faringe y la base de la lengua. El tono muscular sin ningún daño es fundamental para evitar que la vía aérea superior colapse durante la inspiración. El tono muscular y la acción de los músculos dilatadores disminuyen durante el sueño, lo que permite la disminución del diámetro de la vía aérea superior; sin embargo, en algunas ocasiones puede colapsarse y producir apneas obstructivas. ^{60,61}

La laringe es un órgano del conducto respiratorio que protege la entrada hacia las vías aéreas inferiores, situado entre la tráquea y la faringe; se comunica en la porción superior con la faringe por medio del vestíbulo laríngeo y en la porción inferior, con la tráquea. Su extensión inicia en la epiglotis y los repliegues aritenoepiglóticos hasta el cartílago cricoides. Cumple un papel importante en la fonación, respiración y deglución. En neonatos, se localiza a nivel del cuerpo de C1 junto con la región glótica y, en niños de 8 a 10 años, se caracteriza por tener forma de cono truncado con base a nivel del anillo cricoideo. Se subdivide en tres niveles:

- Superior o supraglotis: se extiende desde la epiglotis hasta el inicio del epitelio escamoso localizado en la unión entre la pared lateral y piso del ventrículo. La supraglotis está compuesta por la epiglotis, cuerdas vocales falsas, repliegues aritenoepiglóticos y ventrículos de Morgagni.
- Medio o glotis: es el espacio que se encuentra entre las cuerdas vocales verdaderas y la comisura posterior.
- Inferior o subglotis: se extiende desde la cara inferior de la cuerda vocal hacia el borde inferior del cricoides. ^{48,59,62}

Existen diferencias entre la vía aérea superior de los niños y adultos. En niños tiene una forma cónica y no cilíndrica como en los adultos, con una zona más estrecha a nivel del cricoides; la laringe es más alta y la epiglotis más alargada. ^{60,61}

2.6.2 Vía aérea inferior

La tráquea es un tubo fibromuscular formado por 16–20 anillos de cartílago en forma de “C” incompletos que se dirigen hacia la región posterior. Por medio de estudios con tomografía computarizada, se ha logrado describir el tamaño de la tráquea intratorácica en niños de diferentes edades; en niños menores de 2 años tiene un tamaño desde 32 mm; niños de edad

preescolar, 45 mm; niños de edad escolar, 52–60 mm y en mayores de 14 años alcanzan el tamaño adulto de 70–80 mm. A nivel de la carina, la tráquea se divide en bronquio derecho (ancho y corto) y bronquio izquierdo (largo y angosto). La diferencia entre los bronquios es que el derecho emerge antes que el izquierdo, con un grado de inclinación menor en relación a la tráquea; por lo tanto, es el sitio donde con mayor frecuencia se puede hallar un cuerpo extraño.^{60,61}

La vía aérea se divide de una manera dicotómica en 23 generaciones; sin embargo, puede variar en los individuos. Los segmentos presentan resistencia al flujo de aire, los gases y partículas inhaladas se distribuyen de manera heterogénea. El diámetro de la vía aérea disminuye hacia la zona distal, el área total aumenta para maximizar el intercambio gaseoso. En los niños menores o igual a los 5 años, la vía aérea pequeña distal contribuye en un 50% de la resistencia total, por lo que tienden a enfermarse con patologías que afectan esta zona. Se debe tomar en cuenta que en las primeras 14 generaciones se ubica el espacio muerto, que es la zona donde no existe intercambio gaseoso. El cartílago de los anillos de la tráquea y presente en los bronquios superiores brinda rigidez estructural a la vía aérea y evita el colapso durante la espiración. La contracción del músculo liso ayuda a aumentar su rigidez y permeabilidad. El pulmón cumple una función importante, debido a que el soporte elástico contribuye a la estabilidad de la vía aérea. El resto de las generaciones forman parte de la zona de transición, la cual se encuentra determinada por la aparición de los alvéolos. En la zona respiratoria, los bronquiolos terminales se abren a los sacos alveolares en donde se produce el intercambio gaseoso.^{60,61}

El tracto respiratorio posee un epitelio con diferentes tipos de células especializadas. Inicia como un epitelio pseudoestratificado y se transforma en un epitelio cuboidal, para finalizar como un epitelio escamoso. Las células calciformes encargadas de producir la mucina constituyen el mucus de la vía aérea, especialmente en la tráquea y bronquios. Las células basales son las precursoras de las células ciliadas o secretoras, y son las responsables de otorgarle la apariencia pseudoestratificada al epitelio respiratorio. Las células epiteliales no ciliadas o células Club se encuentran en los bronquiolos y secretan las proteínas del surfactante, lípidos, glicoproteínas y moduladores de inflamación; estas también son responsables de metabolizar el material extraño y el balance de fluido en la vía aérea.^{60,61}

La zona de intercambio gaseoso se lleva a cabo en los alvéolos. Estos tienen una forma hexagonal y compuesta por paredes planas. Por lo tanto, la disminución del tamaño de un alvéolo se estabiliza por el alvéolo adyacente, por medio del modelo de independencia alveolar. En la zona respiratoria no existe cartílago y el tejido elástico de los septos alveolares se encarga de evitar el colapso de la vía aérea distal. Los alvéolos se encuentran rodeados por neumocitos tipo I, que forman parte del 95% de la superficie alveolar y ocurre el intercambio gaseoso; se

caracterizan por ser planos. Los neumocitos tipo II, con forma cuboidal, forman parte del 5% de la superficie alveolar y producen el surfactante. Este disminuye la tensión superficial y evita el colapso de los bronquiolos terminales y zona alveolar. ^{60,61}

Los pulmones poseen una forma cónica, sus vértices se extienden hasta los huesos supraclaviculares y tienen contacto con el plexo braquial y tronco arterial. Están compuestos por tres caras: una cara convexa costal, cóncava diafragmática y mediastínica. Se encuentran cubiertos por la pleura visceral, la cual se introduce en las fisuras y demarca los lóbulos. El lóbulo superior e inferior se divide por la fisura oblicua y la cisura horizontal divide el lóbulo superior y medio del pulmón derecho. La elastina y colágeno son fundamentales para el soporte fibroso pulmonar, el cual permite la distensibilidad y estabilidad de los pulmones. ^{60,61}

2.7 Caracterización clínica

Las características clínicas de la PRR se manifiestan por procesos obstructivos de las vías aéreas en sus formas más leves o severas. La forma leve de las manifestaciones clínicas es la disfonía o voz ronca, y la PRR es la causa más común de disfonía en edad pediátrica. La disfonía y estridor comúnmente en la PRR se presenta en la fase inspiratoria. La voz se describe como ronca o débil y cambia de tono a lo largo del día. En casos típicos se considera la triada de sintomatología de la PRR, en la cual se incluye la disfonía, estridor y disnea. En ocasiones la disnea suele ser progresiva y se complica rápidamente al momento de existir una infección de la vía aérea superior. Entre otras manifestaciones clínicas, pero no frecuentes, cabe mencionar las neumonías a repetición y disfagia. La duración de los síntomas en promedio es de trece meses antes del diagnóstico definitivo. ^{51,54,63}

Las manifestaciones clínicas de la papilomatosis traqueal son inespecíficas, pero se pueden identificar los siguientes síntomas: tos crónica, disnea, estridor bifásico, infecciones respiratorias recurrentes o hemoptisis. La papilomatosis traqueal no es frecuente, sin embargo, el curso clínico es impredecible, agresivo y puede ser recurrente. ⁶³

En casos de PRR con extensión pulmonar, en una radiografía de tórax se evidencian nódulos periféricos y no calcificados, los cuales pueden convertirse en nódulos con cavitación central, licuefacción y necrosis. Se observa un nivel hidroaéreo en dicha radiografía. Los nódulos se caracterizan por su morfología irregular y tamaño menor de 3 cm. ⁴⁹

Según Ybarra et al, en un estudio ambivalente observacional en el cual se tomó como muestra a pacientes pediátricos y adultos de ambos sexos con historia de síntomas y diagnóstico de papilomatosis laríngea en el Hospital General San Juan de Dios de Guatemala, demostraron

que el 59.38% de los pacientes fueron diagnosticados con papilomatosis infantil. En las características clínicas el 69.70% presentó ronquera, 57.58% disfonía, 57.58% estridor, 51.52% dificultad respiratoria y 36.36% disfagia siendo el síntoma menos frecuente. Los pacientes del estudio consultaron al servicio de otorrinolaringología y pediatría en el periodo de 2012–2019.⁵⁹

2.7.1 Disfonía o ronquera

La disfonía o ronquera es un signo frecuente y de difícil diagnóstico en la infancia; en la población infantil es un problema que puede confundirse debido a los cambios en la voz, dependiendo de la edad, y suele presentarse cuando existe un problema crónico. Las disfonías infantiles pueden afectar a ambos sexos y las edades más frecuentes en las cuales se suele presentar son entre los 6 y 10 años; sin embargo, puede aparecer en edades más tempranas. Estos trastornos comúnmente no suelen ser severos y la aparición puede ser esporádica o permanente.^{64,65}

La causa de la disfonía tiene relación con patologías agudas o crónicas, que provocan alteraciones de la laringe, las cuerdas vocales o problemas de la vía respiratoria superior. En algunos casos, la disfonía puede surgir de una manera progresiva en fases que son sucesivas; al inicio, el episodio disfónico puede tener una duración menor y luego la voz retornar a la normalidad en unas semanas. Con el tiempo, estos episodios son frecuentes y se prolongan hasta que la disfonía llega a ser constante. En algunos pacientes pediátricos, la disfonía puede ser precoz e intensificarse con el tiempo y, en otros, puede tener una aparición tardía con episodios breves y agudos de mejoría, luego se pueden presentar dificultades hasta llegar a ser permanente. La disfonía es uno de los síntomas principales de la PRR, esto se debe a que las cuerdas vocales tienen una localización inicial y predominante, por lo cual suelen ser afectadas. Se caracteriza por ser persistente y progresiva, sin tener periodos de voz normal.^{59,64}

En un niño con disfonía, sin importar la edad y gravedad de la patología, se presentan las características acústicas alteradas y modificadas. El timbre vocal es reemplazado por un timbre patológico. En ocasiones, las disfonías infantiles son difíciles de identificar en el ámbito familiar. Para algunos padres, los pequeños cambios en el tono de voz no suelen ser importantes y no se llega a pensar que un proceso patológico lo pueda provocar.⁶⁴

Los niños con disfonía hacen referencia de tener la sensación de picor, sensaciones urentes, tensiones o dolor en la garganta, así como opresión respiratoria similar a la descrita por un adulto. Se puede presentar una voz rasposa, áspera o con un tono grave, así como puede manifestarse con problemas resonanciales o de sonoridad.^{64,65}

Los signos con más frecuencia que se manifiestan por la disfonía son:

- Un descenso en el tono y modulación de la voz, ronquera del timbre y alteración de la articulación de las palabras, causados por el esfuerzo vocal. Estas manifestaciones acústicas se deben a un sobreesfuerzo y se puede presentar una alteración del soplo fonatorio, de la verticalidad e ingurgitación de la yugular.
- Al examen físico del abdomen, en el niño disfónico se puede observar una protusión abdominal.
- En la emisión de la voz, la postura y respiración son importantes. En niños disfónicos se puede observar una postura especial, en la cual la cabeza se encuentra adelantada, deprime la región cervical y desplaza la porción anterior del cuello; de este modo, las cuerdas vocales quedan fuera de su eje vertical. Se puede observar una curvatura de las vértebras torácicas, lo que provoca hundimiento de la porción anterior del tórax y las costillas. Esto produce que el diafragma no pueda realizar los movimientos correctos para una buena respiración.⁶⁴

La exploración laringoscópica es la clave para diferenciar la disfonía funcional infantil de las disfonías de origen orgánico, como los papilomas.⁶⁴

2.7.2 Estridor

El estridor es un sonido respiratorio de tono alto, causado por el flujo turbulento y rápido de aire que pasa a través de una vía aérea de mayor calibre con obstrucción parcial, en la región supraglótica, laringe, región subglótica o tráquea proximal. Según la localización y características de la obstrucción, el sonido puede ser de diversos tipos y con una localización diferente con respecto al ciclo respiratorio. El estridor inspiratorio se produce por una obstrucción en las vías extratorácicas con localización en la supraglotis o glotis, y puede volverse bifásico en casos donde la estrechez es grave y fija. En las vías intratorácicas durante la espiración, el diámetro disminuye de tamaño, lo que da lugar a un estridor espiratorio. Las obstrucciones de la vía aérea laringotraqueal con una localización en la glotis, subglotis o tráquea superior producen un estridor bifásico.⁶⁶⁻⁶⁸

El estridor puede asociarse a retracciones, causado por un estrechamiento significativo de la vía aérea; por lo tanto, una disminución repentina en el volumen suele agravar la obstrucción y disminuir el movimiento del aire. El tono de la voz suele proporcionar datos adicionales con respecto a la patología. La disfonía sugiere un problema en las cuerdas vocales y una voz ahogada con un estridor disminuido indica una epiglotitis, que es un proceso supraglótico.⁶⁷

Según el tiempo de evolución, el estridor se clasifica en agudo, subagudo o crónico/recurrente. El agudo inicia en minutos o pocas horas y puede progresar de una manera rápida. El subagudo se caracteriza por una clínica respiratoria inicial, con un progreso gradual y suele producirse en pocos días y, por último, el estridor crónico o recurrente es causado por una anomalía estructural estática y tiene un progreso lento, el cual puede manifestarse en semanas, meses o años. Con respecto al estridor crónico o recurrente, este se puede producir por alteraciones estructurales, congénitas o adquiridas, de la vía aérea superior. En la PRR el estridor es adquirido, es común en niños menores de 5 años y con principal afección laríngea. Se describe como un estridor crónico, progresivo, acompañado de afonía, llanto débil, tos, sibilancias y con mayor riesgo de obstrucción aguda de la vía aérea. ^{66,69}

En la mayoría de casos, el estridor es el motivo de consulta del paciente; sin embargo, los síntomas y signos acompañantes serán los que determinarán la causa y la gravedad del problema. Los signos de esfuerzo respiratorio como las retracciones torácicas, cianosis o desaturaciones, trastornos de alimentación y deglución, serán de importancia para evaluar al paciente y tomar decisiones con respecto al tratamiento. Los síntomas pueden agravarse con el tiempo y progresar en relación a que el niño sea más activo o la patología sea crónica y puede producir un deterioro. En la historia clínica se debe incluir los antecedentes perinatales y obstétricos de la madre del niño e indagar sobre la presencia de condilomas maternos, tipo de parto y complicaciones. ^{66,68}

La visualización de la vía aérea está indicada en todos los niños con estridor persistente, progresivo o que se encuentra asociado con cianosis, apneas, dificultad en la alimentación o falta de ganancia ponderal. Se realiza un examen de la vía aérea por medio de una nasofaringoscopia, laringoscopia o broncoscopia. ^{66,67}

2.7.3 Disnea

La disnea se define como la dificultad respiratoria o falta de aire. Se puede describir como una sensación subjetiva y difícil de definir. La dificultad respiratoria es descrita por los pacientes como una sensación de dificultad, incomodidad al respirar o tener la sensación de no recibir suficiente aire para respirar. ⁷⁰

En la PRR la disnea se relaciona por la ocupación de las lesiones en el espacio glótico; se caracteriza por ser progresiva e intensa con la actividad, en ocasiones produce crisis de asfixia y puede descompensar rápidamente al paciente en el transcurso de una infección aguda de las vías respiratorias al existir edema en las estructuras laríngeas. ^{51,53}

El grado de severidad de la PRR a nivel de la laringe determina las características clínicas obstructivas en la vía aérea. Entre los signos de obstrucción respiratoria se menciona la taquipnea, estridor, retracciones supraesternales, subesternales o intercostales, aleteo nasal y uso de músculos accesorios.⁵⁵

2.8 Caracterización anatomopatológica de las lesiones

El papiloma laríngeo es un tumor benigno y epitelial papilar. Está compuesto por un tejido conjuntivo vascular central cubierto de epitelio plano pluriestratificado. En ciertos casos en los cuales existe poca tendencia a la recidiva, se observa uniformidad en las células epiteliales y escasa mitosis. Comparado con mayores recidivas, se observa polimorfismo celular y la mitosis es frecuente, respeta la membrana basal del epitelio sin invasión submucosa.^{51,59}

Las primeras lesiones suelen evidenciarse o aparecer en las cuerdas vocales, extenderse a la laringe y, en ocasiones, invadir la orofaringe y el árbol traqueobronquial. En la población infantil, la localización extralaríngea de la PRR se observa en el 30% de los casos; la cavidad oral, tráquea, bronquios y esófago son las localizaciones extralaríngeas más frecuentes. Estos lugares extralaríngeos se destacan por poseer características histopatológicas comunes: uniones entre dos tipos de epitelio, epitelio escamoso y epitelio columnar. Los papilomas que se localizan en los labios, vestíbulo nasal, paladar blando o pilares amigdalinos no suelen extenderse, por lo tanto, no es frecuente que reaparezcan luego de la exéresis. Los papilomas traqueales y bronquiales sí suelen extenderse y recidivan después de la exéresis.^{51,71}

Macroscópicamente, las lesiones se observan de color grisáceo, blanquecino o rosado. Se caracterizan por ser pediculadas o sésiles, su aspecto suele cambiar por la presencia de fibrosis o cicatrices laríngeas. Microscópicamente, el papiloma posee ejes conjuntivo vasculares que se revisten por epitelio escamoso hiperplásico y diferenciado con aspecto arborescente. En ciertas ocasiones se puede observar recubierto por una capa córnea con escasa mitosis en sus células y una membrana basal íntegra. En ciertos casos se pueden observar atipias celulares, las cuales son más numerosas e indican que a mayor extensión, la enfermedad será más grave.^{51,71}

En el análisis de inmunohistoquímica de las lesiones, se evidencia la presencia de altas concentraciones de factor de crecimiento epidérmico (EGF) y proteína p53 en las células afectadas; esto puede indicar una actividad proliferativa del epitelio o mutación del gen p53, que es un factor importante para transformación maligna. Se puede detectar ADN de VPH-6 y VPH-11 en las lesiones y mucosa adyacente.^{51,71}

2.9 Diagnóstico

El diagnóstico de la PRR requiere de la historia clínica del paciente, antecedentes familiares maternos, laringoscopia directa e indirecta, exploración otorrinolaringológica, fibroscopia, estudio histopatológico, genotipificación del VPH, radiografía de tórax y exámenes de laboratorio. Es importante el examen físico para determinar la presencia de papilomas en la boca o la faringe, y es un hallazgo no común.^{48,51}

Los métodos diagnósticos más utilizados son la laringoscopia directa e indirecta. Se confirma por medio de un estudio histopatológico de las lesiones. Se menciona que es preferible la laringoscopia flexible con anestesia local, debido a que tiene el objetivo de realizar una búsqueda intencionada de las lesiones a lo largo del tubo aerodigestivo. Las lesiones a través de este estudio suelen ser verrugosas, tienden a ser múltiples, rosáceas, con un punto vascular distintivo en el centro de la lesión y a la palpación suelen ser friables. El estudio laringoscópico ofrece un diagnóstico precoz y evita el desarrollo de complicaciones. La laringoscopia directa se realiza en casos especiales, entre los cuales se puede mencionar:

- Al existir lesiones sospechosas y se quiere descartar malignidad.
- Establecer el diagnóstico patológico por sospecha de PRR.
- Presentar disfonía persistente.
- Dificultad respiratoria.^{8,48,53}

La broncoscopia en el diagnóstico de la PRR se debe incluir para la exploración física y con el objetivo de determinar la extensión de los papilomas a lo largo de las vías aéreas. Al momento de realizar dicho estudio se puede observar múltiples neoplasias exofíticas, las cuales se pueden describir con un aspecto verrugoso o en forma de coliflor, rojizas, blandas, frágiles, friables. El tamaño puede variar, pueden sangrar al contacto y presentarse de una manera aislada o dispersas en la laringe.⁴⁸

La endoscopia rígida o flexible bajo anestesia general de la vía aérea se debe incluir para la visualización directa de las lesiones, la toma de muestra por biopsia para el diagnóstico histopatológico, tipificación viral y determinar la extensión de la lesión. Se menciona que la endoscopia es terapéutica debido a que permite la resección de las lesiones. En el año 2014, Rey-Caro propuso una nueva técnica para la visualización de las lesiones papilomatosas durante la endoscopia quirúrgica. Esta técnica, llamada cromoendoscopia, se basa en la aplicación de tinciones o colorantes en la superficie de la mucosa. Su objetivo es mejorar la visualización, caracterización y diagnóstico de las lesiones. La cromoendoscopia en la PRR es útil para observar las lesiones que no fue posible detectar durante exámenes endoscópicos previos,

favorece la delimitación de las superficies para la identificación de las lesiones y evaluación de las lesiones residuales *in vivo*.^{8,53,63}

La imagen de banda estrecha (*narrow band imaging*, NBI) es un método elaborado en Japón en el año 2001 y en el 2009 fue aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (Food and Drug Administration, FDA). Las cámaras NBI se colocan en lentes rígidos de ángulos distintos para tener la posibilidad de evaluar la laringe con anestesia local y general. Este método es útil para pacientes con PRR, debido a que al aumentar el contraste entre el epitelio de la mucosa y los vasos submucosos, las estructuras vasculares son fácilmente reconocibles endoscópicamente. Se basa en la absorción de la hemoglobina en diferentes longitudes de onda proporcionada por una fuente de luz. La NBI es considerada una herramienta complementaria para la valoración de patologías malignas y benignas de la laringe.⁷²

El examen estroboscópico se recomienda en casos de duda diagnóstica, por lo tanto, no es un examen de rutina. En la exploración se evidencian lesiones inmóviles que producen la rigidez marcada de la cuerda vocal afectada.⁵³

Es importante solicitar una tomografía computarizada de tórax para descartar que exista un compromiso pulmonar, principalmente cuando se observa extensión traqueal o bronquial de los papilomas. La extensión de los papilomas puede afectar a nivel pulmonar en <1% de los casos; la extensión traqueal corresponde al 8% y la extensión bronquial al 3% en la población infantil. En el 30% de los niños se evidenció la diseminación hacia la tráquea, bronquios, pulmones, esófago y cavidad oral.^{8,53,63}

El sistema de estadificación de Derkay es útil para el diagnóstico, debido a que analiza los síntomas y las lesiones observadas durante la exploración endoscópica, y proporciona el grado de severidad dependiendo de los síntomas presentados y la cantidad de lesiones observadas.⁵³

El diagnóstico definitivo se obtiene a través de la biopsia, debido a que permite el estudio histopatológico de las lesiones y la tipificación del VPH.⁸

2.10 Prevención

2.10.1 Manejo de la condilomatosis durante el embarazo

El condiloma se describe como formaciones excrecentes, verrugosas, en la piel de la zona genital, producido por la expresión clínica de los genotipos 6 y 11 del VPH. La mayoría de los condilomas que se asocian a la gestación suelen desaparecer tres meses posteriores al parto,

de forma espontánea. Su tamaño puede variar y dificultar el trabajo de parto por vía vaginal, y aumentar el riesgo en el niño de presentar PRR de inicio juvenil. ⁷³⁻⁷⁵

Durante el embarazo su frecuencia oscila entre el 1 al 3% y su localización principalmente es en la región vulvoperineal, en el 80% de los casos; vagina en el 35% y cérvix, 20%. La incidencia es elevada debido a los cambios que se producen durante el embarazo con respecto al sistema inmunológico y cambios fisiológicos. Se menciona que se desarrolla cierta tolerancia al feto, sin embargo, la capacidad para ciertas infecciones producidas por el VPH disminuye por el aumento de la vascularización y condiciones de humedad, concentración de estrógenos y disminución del sistema inmune. ⁷⁵

Se recomienda resolver el embarazo por cesárea cuando los condilomas poseen un tamaño capaz de obstruir el canal vaginal o las lesiones condilomatosas tengan la capacidad de sangrar durante el trabajo de parto, para disminuir claramente el riesgo del niño de PRR de inicio juvenil. ⁷⁴

Entre los tratamientos efectivos de los condilomas durante el embarazo se mencionan los destructivos con terapia láser y la crioterapia, y los agentes químicos con aplicación de ácido tricloroacético. El tratamiento de elección es la crioterapia y como segunda opción la terapia láser, debido a que no presentan efectos adversos graves. La terapia láser se recomienda realizarla en el tercer trimestre por el menor riesgo de recurrencias que posee antes del parto. ^{75,76}

2.10.2 Vacunación

Las vacunas contra el VPH se desarrollan por medio de la tecnología recombinante de ADN y están formadas por la proteína principal L1 de la cápside viral. La proteína L1 se presenta en partículas similares al virus (VLP), que conforma esferas estructuralmente parecidas a los VPH; sin embargo, su interior se encuentra vacío. Estas se caracterizan por no contener ADN del virus ni productos vivos biológicos, por lo tanto, no son infecciosas y no causan la enfermedad. ^{77,78}

Las infecciones de VPH afectan solamente a la capa intraepitelial o superficial de la piel y mucosas, por lo que el sistema inmunitario no reconoce el virus. La respuesta inmune será muy baja o nula, al existir la enfermedad inducida en forma natural. Se demuestra que el 70–80% de las personas infectadas pueden establecer una respuesta inmune con bajos títulos de anticuerpos. Los anticuerpos se producen específicamente contra las proteínas virales L1 de cada VPH. ⁷⁷

La administración de la vacuna contra el VPH se recomienda previo a la exposición del agente patógeno, es decir, antes del inicio de la actividad sexual. La OMS recomienda iniciar el esquema de vacunación en las niñas de edades entre los 9 y 13 años. En marzo del año 2017, se demostró que 71 países habían incorporado la vacunación contra el VPH en sus programas de vacunación para mujeres. La incorporación de los programas de vacunación demuestra la efectividad a nivel mundial de estos, la inmunidad de rebaño, la eficacia demostrada en preadolescentes con dos dosis.^{77,79}

Cabe mencionar que la vacunación contra el VPH tiene sus ventajas en niñas menores de edad, en las cuales existe una menor probabilidad de exponerse al virus y la producción de anticuerpos neutralizantes a las partículas parecidas al virus de la vacuna aumenta. Se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de anticuerpos son mayores cuando se aplica la vacuna en menor edad.⁷⁷

Se ha demostrado que la vacuna es útil cuando la persona se encuentra infectada con el VPH, aumenta los títulos de anticuerpos a niveles superiores en comparación con los que se producen posterior a la infección natural y su administración no produce efectos adversos en estos casos. El 70–90% de las personas infectadas eliminan la infección a lo largo de dos años y la mayoría tiene la probabilidad de infectarse nuevamente. Por lo tanto, la vacuna puede beneficiar a cualquier edad, tomando en cuenta que a mayor edad la efectividad vacunal es menor. Actualmente existen tres vacunas contra el VPH:

- Vacuna bivalente (Cervarix), vacuna de VLP antiproteínas L1 de VPH 16 y 18.
- Vacuna tetravalente (Gardasil), vacuna de VLP antiproteínas L1 de VPH 6, 11, 16 y 18.
- Vacuna nonavalente (Gardasil-9), vacuna de VLP antiproteínas L1 de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.^{77,80}

En Guatemala, a partir del año 2018 la vacuna tetravalente Gardasil fue introducida al país para iniciar su administración a la población. En otros países de Latinoamérica como Argentina, Belice, Brasil, México, Panamá, entre otros, se han implementado programas y políticas públicas sobre la vacunación y monitoreo del VPH, por lo tanto, se recomienda a nivel nacional la implementación de dichos programas.⁸⁰

Las tres vacunas se administran por vía intramuscular, en la región deltoidea o en la zona anterolateral superior del muslo. La pauta de vacunación recomendada depende del tipo de vacuna y de la edad. Las vacunas no están indicadas en niños menores de nueve años, debido a la falta de datos sobre seguridad e inmunogenicidad. En la tabla 1 se amplía detalladamente las pautas de vacunación contra el VPH.^{78,81}

Tabla 1. Pautas de Vacunación de las vacunas contra el VPH

Tipo de Vacuna	Nombre Comercial	Edad	Pauta de vacunación
Vacuna Bivalente	Cervarix	9 - 14 años	Dos dosis: 0, (5 -13 meses tras la primera) *
		Mayor de 15 años	Tres dosis: 0, 1 y 6 meses
Vacuna Tetravalente	Gardasil	9 a 13 años	Dos dosis: 0 y 6 meses. ** Tres dosis: 0, 2 y 6 meses.
		Mayor de 14 años	Tres dosis: 0, 2 y 6 meses.
Vacuna Nonavalente	Gardasil 9	9 - 14 años	Dos dosis: 0, (5 -13 meses tras la primera) * Tres dosis: 0, 2 y 6 meses.
		Mayor de 15 años	Tres dosis: 0, 2 y 6 meses.
<p>la 2da dosis de la vacuna se administra antes que transcurran 5 meses desde la 1ra dosis, se debe administrar una tercera dosis.</p> <p>Si la 2da dosis de la vacuna se administra antes de los 6 meses después de la 1ra dosis, se debe administrar una tercera dosis.</p>			

Fuente: Elaboración propia tomada de Hernández Aguado JJ, De la Fuente Valero J, Ramírez Mena M. Prevención primaria del virus del papiloma humano. Prog Obstet Ginecol; 2019. ⁷⁸

La elección de la vacuna dependerá del objetivo que se quiera obtener: si el objetivo de la vacunación es prevenir la infección por el VPH 6 y 11, los cuales son responsables del desarrollo de los condilomas, PRR o papilomatosis laríngea, la elección sería la vacuna tetravalente o nonavalente. La vacuna tetravalente es útil en el ámbito otorrinolaringológico como tratamiento adyuvante en la PRR. ^{3,77}

CAPÍTULO 3. TRATAMIENTO DE LA PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE

SUMARIO

- Tratamientos clásicos
- Nuevos tratamientos

En la PRR se ha determinado que no existe tratamiento que elimine los papilomas por completo y la enfermedad se resuelva. Los objetivos del tratamiento se basan en la eliminación de los papilomas, la disminución de la diseminación de la enfermedad, reducción de la carga viral, una vía aérea totalmente segura y permeable, la protección de las estructuras anatómicas, la preservación y mejora de la calidad de la voz, y aumentar el periodo entre los procedimientos quirúrgicos. En este capítulo se hace mención de los métodos terapéuticos clásicos y nuevos para el abordaje de la PRR.

3.1 Tratamientos clásicos

Los métodos terapéuticos en la PRR no son los mismos para todos los casos, debido a que dependen de diversos factores como la frecuencia de recurrencias de la enfermedad, localización y diseminación, tamaño de las lesiones, manifestaciones clínicas, edad y estado general del paciente.⁷¹

El tratamiento estándar actual es la extirpación quirúrgica de los papilomas, la cual es segura y efectiva; sin embargo, tiene altas probabilidades de recurrencia. El 20% de los casos de PRR requieren tratamiento adyuvante con el fin de disminuir las recurrencias de la enfermedad, complicaciones, y reducir o eliminar otros procedimientos quirúrgicos. Estas terapias adyuvantes tienen indicaciones especiales, en casos que se requieran más de cuatro intervenciones quirúrgicas anuales, al existir un compromiso extralaringeo o diseminación rápida, obstrucción de la vía aérea y en niños menores de 2 años.⁶³

3.1.1 Tratamiento quirúrgico

El tratamiento actual recomendado es la extirpación quirúrgica completa de los papilomas. El objetivo principal de la cirugía es controlar la enfermedad, evitar su diseminación, asegurar la permeabilidad de las vías respiratorias por medio de la eliminación de los papilomas, mejorar y preservar la fonación y prevenir las complicaciones. El tratamiento ideal es la remoción quirúrgica por medio de microcirugía laríngea, con el uso de láser o microdebridador; actualmente son los métodos terapéuticos aceptados. Las terapias adyuvantes se utilizan para disminuir las secuelas de los procedimientos quirúrgicos, evitar la fibrosis y rigidez cordal.^{48,53}

Previo a la cirugía es importante identificar todas las lesiones, realizar la remoción completa y alargar el periodo entre cirugías, debido a que la PRR es una enfermedad recidivante y requiere de múltiples procedimientos quirúrgicos. En pacientes con antecedentes de múltiples procedimientos quirúrgicos de papilomas se recomienda eliminar la lesión que comprometa a nivel de la supraglotis o glotis y que esté causando la sintomatología del paciente. La cirugía puede ser programada como un procedimiento electivo en pacientes que presenten solamente disfonía; si el paciente consulta a emergencia por obstrucción de la vía aérea superior el tratamiento debe ser emergente. ^{53,55}

Los procedimientos quirúrgicos se pueden realizar con la ayuda de NBI o cromoendoscopia, ambos son métodos que ayudan al diagnóstico de la PRR y por medio de su tinción se logra identificar la localización y número de las lesiones. Por lo tanto, al momento del procedimiento quirúrgico es fácil la detección y ubicación de las lesiones para su resección. En la NBI las lesiones superficiales se identifican por medio de cambios en el color, tono e irregularidad de la superficie de la mucosa durante los exámenes endoscópicos. En la cromoendoscopia se inspecciona el campo de la cirugía, se aplica 1.5 a 2 ml de colorante índigo carmín con una aguja de instilación, para diferenciar el tejido sano y el tejido enfermo y observar la extensión real de la papilomatosis laríngea. Esta técnica puede repetirse las veces necesarias durante el procedimiento quirúrgico. ⁵⁵

La extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección y en la mayoría de los casos controla la enfermedad, sin embargo, el 20% de los pacientes requiere de tratamiento adyuvante para disminuir el periodo entre cirugías. ^{48,51,53}

Las técnicas quirúrgicas utilizadas en pacientes con PRR incluyen las siguientes:

- Escisión en frío: este procedimiento beneficia con relación a la eliminación inicial o citorreducción de los papilomas y de papilomas localizados en áreas específicas.
- Micro desbridamiento: es un procedimiento en el cual se aplica succión al tejido afectado o a las lesiones, y luego se realiza el desbridamiento en la zona afectada.
- Láseres de colorante pulsado: utilizan diversas frecuencias de luz que se enfocan en un haz único para destruir los vasos sanguíneos que se encargan de irrigar a los papilomas.
- Crioterapia: se utiliza el frío extremo para congelar y destruir los papilomas. Se aplica una sustancia llamada nitrógeno líquido o gas argón directamente al papiloma.

- Láser de dióxido de carbono (CO₂): se utiliza para destruir directamente los papilomas. La ablación con CO₂ produce un rayo láser al pasar la electricidad por medio de la mezcla de diferentes gases, incluyendo el CO₂.⁷¹

3.1.2 Secuelas

En pacientes sometidos a múltiples procedimientos quirúrgicos o pacientes con papilomas de alta agresividad que se localizan en la comisura anterior o posterior, es necesario asegurar la vida, preservar el tejido sano para evitar complicaciones; es decir, la estenosis glótica o sub glótica, o la formación de sinequias que disminuyan el espacio glótico. Los papilomas graves en la comisura anterior se deben tratar por sesiones, debido a que en algunos casos se recurre a la traqueotomía y esta debe retirarse para evitar la diseminación distal de las lesiones. La traqueotomía produce la propagación de los papilomas hacia la tráquea, bronquios y pulmones.

51,55,57

Al trabajar con láser debe tenerse cuidado de no dirigir el rayo a las vías respiratorias cuando se localizan los papilomas, para evitar producir lesiones en la tráquea y causar neumotórax o un sitio de epitelio escamoso.⁵⁵

3.2 Nuevos tratamientos

3.2.1 Terapia coadyuvante

Los criterios para utilizar tratamiento adyuvante son: pacientes que requieren más de cuatro resecciones quirúrgicas al año, diseminación distal de la PRR y/o crecimiento rápido de los papilomas que causen obstrucción de la vía aérea. Se han estudiado múltiples tratamientos. Entre los que han demostrado ser eficaces se encuentran: manejo antirreflujo, interferón alfa-2A, retinoides, indol-3-carbinol, cidofovir, bevacizumab y vacuna tetravalente contra el VPH. Estos tratamientos se utilizan como alternativa para el manejo en papilomatosis laríngeas recidivantes.

48,51,53,82

El interferón alfa también es utilizado en la terapia adyuvante, sin embargo, no existen estudios recientes que resalten sus beneficios. Es un inmunomodulador que por medio del aumento en la producción de proteincinasa y endonucleasa se encarga de inhibir la síntesis de la respuesta inmunitaria de las proteínas virales. Los efectos adversos se dividen en reacciones agudas y crónicas. Las reacciones agudas se manifiestan con fiebre, cefalea, escalofríos y mialgias. En las reacciones crónicas se observa un retraso en el crecimiento y convulsiones febriles.⁵¹

Los medicamentos que actualmente han demostrado mejores resultados son: cidofovir, bevacizumab y la vacuna tetravalente contra el VPH. Se recomienda identificar los papilomas al utilizar el cidofovir y el bevacizumab, para la infiltración del medicamento en las lesiones previo y posterior al procedimiento quirúrgico. ⁵³

La frecuencia del uso de la terapia coadyuvante en Estados Unidos es de 21% a 47.6%; en el Reino Unido, 12.6% y en países latinoamericanos como Panamá, 65.2% y México, 48.7%. Por lo tanto, se considera que el uso de estos coadyuvantes es frecuente, con el fin de mejorar la calidad de vida, disminuir la recurrencia de la enfermedad y limitar complicaciones. ⁸²

3.2.1.1 Interferón alfa-2A

El interferón 2 alfa se incluye entre las terapias adyuvantes más populares. El interferón es una familia de proteínas reguladoras inespecíficas que se relacionan con variedad de actividades antivirales, antiproliferativas e inmunomoduladoras. El interferón tiene la capacidad de activar macrófagos y aumentar la actividad de las células *natural killer* (NK). ⁵⁵

El interferón actúa en la actividad antitumoral contra los papilomas por medio de la inhibición de la replicación viral y crecimiento celular, alteración de la expresión del antígeno de superficie celular y efectos sobre la reactividad inmune, como el nivel de células efectoras citotóxicas y producción de anticuerpos. ⁵⁵

Según Leventhal et al, en estudios se ha evidenciado que las inyecciones por administración subcutánea de interferón a-2A son efectivas para disminuir el crecimiento de los papilomas. En este estudio, 60 pacientes fueron estudiados, el 37% tenía remisiones completas y el 42% remisiones parciales, según resultados a lo largo de cuatro años. ⁵⁵

Los efectos adversos que presenta el medicamento son: fiebre, fatiga, náuseas, aumento de los niveles de transaminasas hepáticas y convulsiones febriles. ⁵⁵

3.2.1.2 Bevacizumab sistémico

El bevacizumab (BVZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG. Un anticuerpo monoclonal es una proteína que reconoce y se une específicamente a otra proteína del organismo. Su principal mecanismo de acción se basa en la unión con el receptor de crecimiento endotelial vascular tipo a (VEGF-A) y en la inactivación en la superficie de las células epiteliales. Inhibe la proliferación celular y la formación de nuevos vasos sanguíneos en modelos *in vitro* de angiogénesis. El BVZ se encuentra aprobado por la FDA como el primer fármaco dirigido específicamente a la angiogénesis. ⁷

Por medio de estudios, se ha demostrado que el oncogén viral del VPH por medio de los productos E6 y E7 aumentan el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El VEGF cumple una función importante en el desarrollo del papiloma, ya que induce la generación de nuevos vasos sanguíneos; por lo tanto, influye en la rapidez del crecimiento del papiloma. Actualmente se considera la inhibición del VEGF una alternativa terapéutica. ⁷

El BVZ es un fármaco que se administra por vía intravenosa en goteo continuo. Su dosis oscila entre 5 a 15 mg/kg. Las dosis mayores a 20 mg/kg no se recomiendan, debido a los efectos adversos que pueda presentar. Es recomendable aplicar cada 14 días, dependiendo de la progresión de la patología e ir titulando la dosis del medicamento. ⁷

Los efectos adversos más frecuentes son: epistaxis, cefalea, hipertensión, rinitis y proteinuria. Se han evidenciado casos con perforación gastrointestinal, alteraciones cicatrízales y hemorragias. Todos estos efectos adversos desaparecen con la suspensión del fármaco. ⁷

No se ha demostrado la seguridad, eficacia y perfil farmacocinético en pacientes pediátricos y no se encuentra aprobado para el tratamiento de PRR; sin embargo, estudios preliminares demuestran su eficacia utilizada de manera intralesional. No existen ensayos clínicos, pero se considera una potencial vía de aplicación. ⁷

Se ha demostrado que el periodo de recurrencia fue mayor al momento de utilizar la adyuvancia terapéutica con Bevacizumab. ⁷

3.2.1.3 Cidofovir

El cidofovir (CDV) es un antiviral, nucleótido monofosfato análogo a la citocina que se encarga de la inhibición de la replicación del ADN viral. Se utiliza frecuentemente como terapia adyuvante en el tratamiento de la PRR, debido al efecto supresor sobre el VPH; sin embargo, solamente se encuentra aprobado por la FDA para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV). Existen estudios en los cuales se demuestran resultados prometedores con respecto a su uso en la terapia adyuvante. La administración es intralesional, es decir, se inyecta directamente en las lesiones y se caracteriza por tener una tolerancia aceptable y una toxicidad sistémica limitada. ⁵⁷

El uso del cidofovir intralesional en el tratamiento de la PRR se ha basado en resultados provenientes de estudio de casos y controles, reportes y series de casos y ensayo clínico. No existen ensayos clínicos bien diseñados, con tamaño de muestra correctos, que puedan sustentar que la administración del cidofovir intralesional para el tratamiento de la PRR sea el adecuado.

Se han evidenciado efectos adversos como la nefrotoxicidad y un potencial de transformación maligna de los papilomas.^{57,71}

Existe un único ensayo clínico, elaborado en el año 2008 por Mc-Murray, pero tuvo un tamaño de muestra insuficiente, por lo tanto, es un estudio con poder limitado. Sin embargo, los autores encontraron una mejoría con respecto a la escala de severidad de Derkay a los doce meses postratamiento. Los estudios iniciales demuestran que el CDV puede provocar una respuesta parcial en ciertos casos de PRR o una remisión completa.^{57,71}

Se ha evidenciado en trece artículos entre los años 1998 y 2006 que la administración de CDV fue efectiva en el 60% de los pacientes con papilomas; se observó una respuesta parcial al CDV en el 29% de los pacientes. Por lo tanto, el efecto clínico en el tratamiento de PRR es aún controvertido.⁵⁵

3.2.1.4 Vacuna tetravalente del VPH

Gardasil es una vacuna tetravalente contra los serotipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. Esta ha demostrado prevenir la transmisión del virus en individuos a quienes se ha administrado la vacuna antes de la exposición al virus. La función de la vacuna se basa en aumentar la inmunogenicidad contra la proteína de cápside viral L1. Su forma de administración es por vía intramuscular en tres dosis de 0.5 ml cada una, con el esquema de 0–2–6 meses. Estudios han demostrado que la vacuna tetravalente en pacientes con VPH aumenta los títulos de anticuerpos a niveles superiores que los que se producen posterior a la infección natural.³

Gardasil ha sido aprobada por la FDA y reporta un número bajo de efectos adversos y no significativos, en los cuales se incluyen: complicaciones locales, es decir, dolor, edema, eritema, prurito y sangrado en el área donde se coloca la vacuna. Las complicaciones sistémicas son menos frecuentes y se mencionan: compromiso del estado general, fiebre, mareos, diarrea, dolor abdominal, síncope y convulsiones. Las contraindicaciones para la aplicación de la vacuna son: pacientes con reacción de hipersensibilidad a dosis previas de la vacuna, levadura, polisorbato 80 o sulfato de aluminio.³

El uso de la Gardasil ha sido planteado para la especialidad de otorrinolaringología, como tratamiento adyuvante en la PRR. Se analizaron cinco estudios primarios en los cuales se demuestra la efectividad de la vacuna tetravalente como tratamiento adyuvante; sin embargo, los estudios corresponden a un ensayo aleatorizado y reduce la certeza de la evidencia obtenida. Los estudios utilizan más de una intervención simultánea como el uso de cidofovir y/o cirugía, por lo tanto, dificulta el análisis de causalidad en los desenlaces obtenidos.³

Los resultados disponibles de estudios primarios de baja calidad con respecto al diseño, evidencian la efectividad de la vacuna tetravalente en el tratamiento de pacientes con PRR. Disminuye el número de recurrencias, aumenta el periodo entre procedimientos quirúrgicos, se obtiene la remisión completa o parcial de la enfermedad y aumenta los títulos de anticuerpos anti-VPH.³

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

El VPH es un virus epiteliotrópico, lo que nos indica su afinidad por ubicarse en las células basales de los epitelios mucosos, planos, queratinizados o estratificados para iniciar su replicación, la cual puede demorar desde algunos meses hasta 10 años en ser evidente. ⁹⁻¹¹

La transmisión sexual es el mecanismo más común por el cual el VPH es transmitido a nivel mundial. Se estima que alrededor del 80% de la población en algún momento de su vida será portadora del virus. En la población pediátrica menor de 3 años de edad, es la transmisión vertical la más frecuente y hay estudios que han identificado la presencia de partículas de VPH en la placenta, membranas fetales y líquido amniótico. De las distintas formas de transmisión vertical, es la perinatal la más frecuente. Durante el parto, es a través del canal vaginal que el recién nacido entra en contacto con el VPH, por medio de las lesiones preexistentes en la mucosa genital de la madre. Es esta vía por la cual se infecta la mucosa oral del recién nacido y es el principal mecanismo por el cual se produce la PRR. ¹⁶⁻¹⁹

Los más de 200 serotipos de VPH se dividen en cinco géneros, de los cuales los pertenecientes a los *alphapapilomavirus* son los más relacionados a las lesiones malignas. Los papilomavirus con tropismo celular mucoso se encuentran divididos según su potencial oncogénico como de alto o bajo riesgo. Entre los serotipos de bajo riesgo más importantes se encuentran el VPH-6 y VPH-11, principalmente relacionados a verrugas genitales, lesiones en el tracto aerodigestivo y otras lesiones benignas. ^{33,38-41}

Por medio de las técnicas de cultivo convencional y los estudios de serología no es posible la correcta tipificación del VPH. Ha sido necesaria la utilización de técnicas específicas como la PCR, captura de hibridación e hibridación *in situ* para diferenciar entre los distintos serotipos que causan la lesión objeto de estudio. La PCR es la técnica más utilizada actualmente, por su costo-beneficio, pero existen variantes como la PCR en tiempo real que ha llegado a niveles de sensibilidad global de 89% y especificidad del 90%, lo que la convierte en la técnica con mejores resultados entre todas las demás. ²⁵⁻²⁸

El VPH es capaz de causar distintos tipos de lesión, dependiendo del estado inmunológico del hospedero, serotipo causal, su riesgo oncogénico y la ubicación de la infección. Es importante la tipificación del serotipo para predecir la progresión de la lesión y evaluar el tratamiento más indicado en cada caso. En la vía aérea se puede llegar a observar los papilomas orales, condilomas acuminados o la hiperplasia epitelial focal, entre otras. Pueden proliferar de tal forma que lleguen a obstruir la vía aérea parcial o totalmente. Estas lesiones, benignas en su mayoría, están

relacionadas a los serotipos de bajo riesgo VPH-2, VPH-6, VPH-11 y VPH-13, pero pueden ser causadas por otros serotipos de mayor riesgo oncogénico. ^{36,40-42}

La PRR es una neoplasia benigna con un curso clínico impredecible, con alto potencial para extenderse por el tracto respiratorio y en raras ocasiones transformarse en neoplasia. Es una enfermedad causada por la infección de VPH, principalmente por los serotipos 6 y 11 de bajo grado, que son los responsables del desarrollo de verrugas. Se ha demostrado que el serotipo más agresivo con respecto a la PRR es el VPH-11, debido a que se relaciona con una enfermedad más grave, asociada a un mayor número de intervenciones quirúrgicas y requerir realizar el procedimiento de traqueotomía. ^{44,47,51,57}

Se caracteriza por el desarrollo de lesiones exofíticas de aspecto verrugoso causadas por la proliferación benigna del epitelio escamoso en la vía respiratoria. La PRR es causada por la infección del VPH intracelular que se encarga de invadir la lámina basal del epitelio respiratorio, afecta los queratinocitos del epitelio escamoso estratificado y lesiones hiperproliferativas de mucosas y piel, causa el desarrollo de verrugas, provoca que su erradicación completa sea imposible, por lo que la tasa de recidiva es alta. ^{44,47,51,54}

Las lesiones o papilomas se pueden localizar en la región nasal, cuerdas vocales, epiglotis, región subglótica, laringe, tráquea y pulmones. El sitio anatómico más frecuente que representa el 95% de los casos es la laringe. La neoplasia de laringe es la más común en niños, y los sitios menos frecuentes, que corresponden al 8% y 3% de los casos, es la tráquea y bronquios, y menos del 1% en el parénquima pulmonar. ^{44,47,51}

Se menciona que la PRR es una enfermedad recurrente, por lo tanto, su aparición puede darse en la infancia, adolescencia y adultez. Se clasifica en PRR de inicio juvenil o en adultos; la JO-RPP se manifiesta entre el periodo postnatal hasta los 14 años y la AORRP se presenta entre la tercera y quinta década de vida. Los síntomas y la gravedad de la enfermedad se relacionan con la edad de aparición y diagnóstico; se considera que la JO-PRR tiene un carácter agresivo con mala respuesta al tratamiento. La JO-RPP es la enfermedad neoplásica benigna más común de la laringe en niños y adolescentes, el 25% de los casos se diagnostican durante la infancia. ^{47,54}

La incidencia estimada en Estados Unidos de la PRR es de 4.3 por cada 100 000 niños y 1.8 por cada 100 000 adultos, con una prevalencia de 1.11 por cada 100 000 habitantes; sin diferencias étnicas, se presentan casos a nivel mundial. En la población infantil no existen diferencias de género, sin embargo, en adultos la PRR tiene predominio por el sexo masculino. La mayoría de casos de PRR se presentan en niños de 2 a 5 años y 20–30 años. En el 80% de los casos el diagnóstico se realiza antes de los 7 años, con la característica de altas

probabilidades de recurrencia. El diagnóstico previo a los 3 años se relaciona con una probabilidad de 3.6 veces mayor de requerir más de cuatro procedimientos quirúrgicos por año y una probabilidad mayor de desarrollar papilomas en más de dos sitios anatómicos.^{48,51,57}

En la población infantil el VPH es adquirido por madres con condilomas activos, desarrollados por el VPH-6 y 11, responsables del 90% de los condilomas genitales y la PRR. Existe un riesgo de 231 veces mayor de la aparición de papilomas en niños nacidos de madres con condilomas activos comparado con madres no infectadas. El trabajo de parto por vía vaginal con la presencia de condilomas en el canal del parto se asocia con la PRR, sin embargo, la cesárea no reduce significativamente el riesgo de desarrollar la enfermedad y no la previene. Se ha demostrado que el VPH se puede transmitir a través de la placenta. Por medio de estudios se ha encontrado ADN del VPH en sangre del cordón umbilical y en líquido amniótico en recién nacidos de madres portadoras del virus con condilomas. El 75% de niños con PRR se caracteriza por la tríada siguiente: ser hijo primogénito, nacido por vía vaginal y madres adolescentes, identificados como factores de riesgo para desarrollar la enfermedad.^{48,51,59}

En la PRR el sistema inmunológico es importante en la patogénesis de las lesiones desarrolladas a causa del VPH. Se relaciona la acción de las citoquinas IL-2, IL-4, IL-10 y la expresión de complejos de antígenos de histocompatibilidad en la disfunción de la respuesta celular inmunomoduladora. Existen alteraciones en el HLA tipo II, alteraciones en los receptores de inmunoglobulinas de células KIR y disminución de células CD4 y CD8, asociadas con la adquisición, manifestación y progresión de la PRR.^{51,53}

Las manifestaciones clínicas de la PRR dependen de la extensión de los papilomas, condiciones del paciente y se producen por la obstrucción de la vía respiratoria, en formas leves y severas. Se ha descrito la tríada sintomática que consiste en disfonía o ronquera, estridor o dificultad respiratoria. Otros síntomas que se pueden presentar en menor frecuencia son: tos persistente, neumonía recurrente, retraso en el desarrollo y cuadros respiratorios agudos. Se reporta que el tiempo transcurrido entre la duración de los síntomas y el diagnóstico es de 13 meses.^{51,54}

La disfonía es el síntoma principal que se desarrolla durante la PRR, producido principalmente por la aparición de los papilomas en las cuerdas vocales o laringe; en otras ocasiones puede producirse por afección en la vía aérea superior. La disfonía infantil indica el comienzo de un problema crónico, afecta en edades comprendidas entre los 6 y 10 años hasta la edad puberal y es un signo frecuente con difícil diagnóstico. Se caracteriza por alteraciones

acústicas de la voz como el timbre, altura, intensidad, extensión y duración; suele ser persistente y progresiva, con ausencia de periodos de voz normal. ^{49,64,65}

El estridor se define como el sonido respiratorio de tono alto producido por el flujo rápido y turbulento de aire por el estrechamiento de la vía aérea de mayor calibre, con una obstrucción parcial. El estridor en la PRR se caracteriza por ser adquirido, crónico, progresivo, inspiratorio, bifásico. Suele presentarse en la mayoría de casos en niños menores de 5 años con papilomas en la laringe. En algunos casos, el estridor puede acompañarse de afonía, llanto débil, tos, sibilancias y tiene un riesgo mayor de obstrucción de la vía aérea. ^{66,67}

La disnea en la PRR se produce por la aparición de papilomas en la región glótica, se caracteriza por ser progresiva y tener la facilidad para descompensar al paciente rápidamente. La disnea se agrava con la actividad física y en ocasiones producir crisis de asfixia. ^{51,53}

El papiloma se describe como un tumor benigno, formado por papilas con un eje conjuntivo vascular central cubierto por epitelio plano pluriestratificado. Macroscópicamente, las lesiones poseen un color grisáceo, blanquecino o rosáceo. Son pediculadas o sésiles, en las cuales el aspecto puede cambiar por la presencia de fibrosis y cicatrices laríngeas. Microscópicamente, los papilomas se pueden observar con ejes conjuntivos vasculares, revestidos por epitelio escamoso hiperplásico y con aspecto arborescente. ⁷¹

Para el diagnóstico de la PRR es necesaria la historia clínica del paciente, examen físico de cuerdas vocales o faringe, antecedentes familiares maternos, laringoscopia directa e indirecta, genotipificación del VPH y confirmar el diagnóstico por medio del estudio histopatológico de las lesiones. El estudio de elección es la laringoscopia directa y se prefiere realizar la laringoscopia flexible para la búsqueda de lesiones en el tubo aerodigestivo. Las lesiones a través de este estudio se observan con aspecto verrugoso, suelen ser múltiples, color rosáceo con la característica de un punto vascular central y a la palpación fácilmente son friables. ^{48,51,53}

Se recomienda realizar una tomografía computarizada o rayos X de tórax cuando se sospecha que exista compromiso pulmonar, al observar extensión de los papilomas a nivel traqueal o bronquial. ⁶³

La NBI es una herramienta elaborada en Japón aprobada por la FDA, que tiene como objetivo aumentar el contraste del epitelio de la mucosa y vasos submucosos para facilitar el reconocimiento endoscópico de los papilomas en las estructuras. Este método es útil para el diagnóstico de la PRR, debido a que se considera una herramienta complementaria para las patologías benignas y malignas de la laringe. La cromoendoscopia es un método que ayuda a

identificar las lesiones de la PRR, delimita las superficies y confirma el diagnóstico que no fue posible realizar durante un estudio endoscópico. ^{53,72}

La escala de Derkay es útil al realizar una exploración endoscópica, para determinar el grado de severidad de la PRR dependiendo de los síntomas y las lesiones observadas durante el estudio. Su objetivo es llevar a cabo el seguimiento adecuado para paciente, vigilar la progresión de la enfermedad y elegir el tratamiento quirúrgico correcto. ⁵³

Actualmente, el tratamiento de elección para la PRR es la extirpación quirúrgica completa de los papilomas. Se ha mencionado que la PRR es una enfermedad no curable y con alta probabilidad de recurrencia. El objetivo principal del tratamiento quirúrgico es controlar la enfermedad, disminuir las recurrencias, prevenir la diseminación de las lesiones, asegurar la vía respiratoria al evitar la obstrucción por los papilomas y preservar la fonación. Previo a cada procedimiento quirúrgico se recomienda identificar la localización exacta de los papilomas con ayuda de la laringoscopia directa, el uso de cromoendoscopia o NBI. ^{48,53,55}

Entre las técnicas quirúrgicas más utilizadas en pacientes con PRR se incluyen: la escisión fría, microdesbridamiento, láseres de colorante pulsado, crioterapia o láser de CO₂. Estas técnicas son utilizadas para remover por completo los papilomas y así evitar su crecimiento. ⁷¹

Las secuelas relacionadas con el tratamiento quirúrgico se basan en la localización de los papilomas. Pacientes con papilomas en la comisura anterior o posterior tienen riesgo de tener complicaciones como la estenosis glótica o subglótica, o la formación de sinequias. Existe el riesgo de realizar una traqueotomía cuando los papilomas severos se localizan en la comisura anterior. La desventaja de la traqueotomía en la PRR es que facilita la diseminación de los papilomas hacia la tráquea, bronquios y pulmones. ^{51,55}

Es necesario utilizar una terapia adyuvante para disminuir las secuelas provocadas por el tratamiento quirúrgico y disminuir tiempo entre procedimientos quirúrgicos. Existen criterios para utilizar la terapia adyuvante, entre estos se mencionan: pacientes con necesidad de más de cuatro extirpaciones quirúrgicas al año, diseminación distal de la PRR o crecimiento agresivo y/o rápido de los papilomas que causen obstrucción de la vía aérea. Se han estudiado diversos tratamientos, sin embargo, no existen estudios que demuestren su eficacia. Los tratamientos que demuestran mejores resultados son el interferón alfa-2A, cidofovir, bevacizumab y la vacuna tetravalente contra el VPH (Gardasil). ⁵³

Se ha demostrado que la terapia coadyuvante en Estados Unidos es de 21% a 47.6%; en el Reino Unido, 12.6% y es utilizada también en países latinoamericanos como Panamá, con un

65.2%, y 48.7% en México. Se utiliza con el fin de mejorar la calidad de vida, disminuir las recidivas y complicaciones de la PRR.⁸²

La terapia con interferón alfa-2A es una de las más populares. Esta actúa en la actividad antitumoral contra los papilomas y se asocia a la inhibición de la replicación viral, crecimiento celular, alteración de la expresión del antígeno de superficie celular y efectos sobre la reactividad inmune. Leventhal et al, han demostrado la efectividad de la administración por vía subcutánea del interferón a-2A, debido a que favorece en la disminución del crecimiento de los papilomas. Entre los efectos adversos del uso de este medicamento se menciona la fiebre transitoria, fatiga, náuseas, niveles elevados transaminasas hepáticas y convulsiones febriles.⁵⁵

El bevacizumab se encuentra aprobado por la FDA como primer fármaco enfocado en la angiogénesis. Posee un mecanismo de acción relacionado con la unión del VEGF-A y la inactivación en la superficie de las células epiteliales, provoca la inhibición de la proliferación celular y la formación de nuevos vasos sanguíneos. El mecanismo de acción del bevacizumab favorece en el desarrollo de los papilomas, debido a que el VEGF induce a la formación de nuevos vasos sanguíneos y este provoca el crecimiento rápido de los papilomas. Por lo tanto, la inhibición de la VEGF se considera una alternativa terapéutica. Los efectos adversos más frecuentes incluyen la epistaxis, cefalea, hipertensión, rinitis y proteinuria. Se ha demostrado que el periodo de recurrencia fue mayor al momento de utilizar la adyuvancia terapéutica con bevacizumab.^{7,50}

El cidofovir es un antiviral que se utiliza frecuentemente en la PRR, debido al efecto supresor que posee sobre el VPH. Sin embargo, este medicamento se encuentra aprobado por la FDA para la retinitis por CMV. Según un estudio elaborado por Mc-Murray en el año 2008, se demostró una mejoría en relación con la escala de Derkay a los doce meses postratamiento. Sin embargo, el efecto clínico en el tratamiento de la PRR es controvertido.^{55,57,71}

Con respecto a la prevención de la PRR en pacientes pediátricos, es importante el manejo adecuado de la condilomatosis durante el embarazo para evitar complicaciones a largo plazo en el recién nacido. Se ha evidenciado que la aparición de los condilomas puede aumentar durante el embarazo, debido a los cambios del sistema inmunológico y fisiológicos. Cuando los condilomas llegan a obstruir el canal vaginal se recomienda resolver el embarazo por cesárea. Se indica el tratamiento de los condilomas durante el embarazo para evitar una obstrucción durante el trabajo de parto y riesgo de infección en las vías respiratorias neonatales. El tratamiento de elección es la crioterapia, siguiendo la terapia de láser como segunda opción.⁷⁴⁻⁷⁶

La vacuna profiláctica contra el VPH previene la infección por este virus, por lo tanto, evitaría el desarrollo de la PRR en hijos de madres vacunadas. La OMS recomienda la

vacunación en niñas desde los 9 a 13 años de edad, antes del inicio de la actividad sexual. Actualmente existen tres vacunas comercializadas: bivalente (Cervarix), tetravalente (Gardasil) y nonavalente (Gardasil-9). Las tres vacunas contienen VLPs de VPH-16 y 18, las vacunas tetravalente y nonavalente protegen además contra los VPH-6 y 11 y la nonavalente confiere protección adicional contra VPH-31, 33, 45, 52 y 58. ^{78,81}

Se ha demostrado que la vacuna contra el VPH es útil aun cuando la persona se encuentra infectada por el virus. Se dice que aumenta los títulos de anticuerpos y su administración no produce efectos adversos. En casos para prevenir la PRR para evitar la infección por los VPH-6 y 11 y desarrollar papilomas, se recomienda administrar la vacuna tetravalente (Gardasil) o nonavalente (Gardasil-9). Se ha demostrado que la administración de la vacuna tetravalente en pacientes con PRR favorece en la disminución de recurrencias, aumenta el tiempo entre procedimientos quirúrgicos y se obtiene una remisión parcial o completa de la enfermedad. ^{3,80}

CONCLUSIONES

La PRR es una patología con baja incidencia a nivel mundial, causada principalmente por los serotipos de VPH-6 y 11, secundaria a la transmisión perinatal. Se puede clasificar según la aparición de los síntomas y la edad. Se caracteriza por la proliferación benigna del epitelio escamoso en el tracto aerodigestivo y la aparición de lesiones verrugosas exofíticas.

El riesgo de desarrollar PRR se relaciona con los hijos de madres con condilomas activos durante el trabajo de parto por vía vaginal, por lo que existe un riesgo mayor de infección en la mucosa orofaríngea, conjuntival y laríngea.

Las manifestaciones clínicas de la PRR se relacionan con la obstrucción de la vía aérea y produce síntomas leves o severos. La tríada clásica clínica que caracteriza a la PRR es: disfonía, estridor y disnea. El signo más frecuente en la infancia es la disfonía, causada por la aparición de papilomas en las cuerdas vocales o en la laringe.

El diagnóstico de la PRR se puede realizar por medio de laringoscopia directa e indirecta, sin embargo, el diagnóstico definitivo se obtiene por medio del estudio histopatológico de las lesiones a través de una biopsia. Las lesiones se caracterizan macroscópicamente por ser de color grisáceo, blanquecino o rosáceo, con aspecto verrugoso, pediculadas o sésiles. Microscópicamente son diferenciadas por tener un eje conjuntivo vascular revestido por epitelio escamoso hiperplásico.

El tratamiento estándar para la PRR es la extirpación quirúrgica de los papilomas por medio de diversas técnicas; sin embargo, es útil la terapia coadyuvante para disminuir las recidivas de la enfermedad y el tiempo entre procedimientos quirúrgicos.

RECOMENDACIONES

Fomentar la prevención de la infección por VPH en el recién nacido como la principal directriz cuando se habla de PRR, ya que esta patología conlleva una carga económica, social, física y emocional demasiado alta para cualquiera que la padezca.

Realizar el cribado de las mujeres embarazadas en el control prenatal, valorar la realización de cesárea como vía de parto y efectuar una atención pediátrica oportuna, como pilares para la prevención de la PRR en pacientes pediátricos.

Documentar tempranamente la papilomatosis respiratoria recurrente en pacientes pediátricos por medio de la tipificación de los serotipos causales y la caracterización de las lesiones para establecer diagnósticos oportunos y mejores métodos terapéuticos.

Promover la vacunación contra el VPH en la población femenina y masculina como una forma preventiva del desarrollo de la infección y terapéutica en pacientes pediátricos con PRR.

Incluir a los pacientes pediátricos del sexo masculino en el esquema de vacunación nacional e internacional contra el VPH para la prevención de la PRR.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Domínguez Bauta SR, Trujillo Perdomo T, Aguilar Fabré K, Hernández Menéndez M. Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. Rev Cubana Obstet Ginecol [en línea]. 2018 Mar [citado 16 Jun 2022]; 44 (1): [aprox. 8 pant.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2018000100017&lng=es
2. León Castellanos ZM, Hernández Dinza PA, Torres Harris Y, Rodríguez Martínez Y. Caracterización clínico epidemiológica y terapéutica de niños con papilomatosis respiratoria recurrente. MediSan [en línea]. 2020 [citado 4 Jun 2022]; 24 (3): 355-367. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medisan/mds-2020/mds203b.pdf>
3. Rosenbaum A, Lagos A, Napolitano C, Badía P. Vacuna contra el virus papiloma humano como tratamiento para la papilomatosis respiratoria recurrente. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello [en línea]. 2018 Sept [citado 4 Jun 2022]; 78 (3): [aprox. 5 pant.]. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75262018000300326>
4. Muñoz E, Sagastume M, Gobern L. Boletín de la semana epidemiológica SEMEPI No. 10 [en línea]. Guatemala: MSPAS, Departamento de Epidemiología; 2020 [citado 7 Jun 2022]. Disponible en: http://epidemiologia.mspas.gob.gt/phocadownloadpap/boletin-semana-epidemiologica/SEMEPI_10_2020.pdf
5. Organización Panamericana de la Salud [en línea]. Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud; 2019 [citado 7 Jun 2022]. Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH); [aprox. 4 pant.]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/vacuna-contra-virus-papiloma-humano-vph>
6. Tinoco K, Juárez M. Características clínicas y epidemiológicas de la papilomatosis respiratoria recurrente en pacientes pediátricos. Bol Méd Postgrado [en línea]. 2019 [citado 4 Jun 2022]; 35 (2): 50-55. Disponible en: <https://revistas.uclave.org/index.php/bmp/article/view/2580/1596>
7. Grisolfá NA. Bevacizumab sistémico como alternativa terapéutica en papilomatosis respiratoria recurrente. Rev Elizalde [en línea]. 2019 Dic [citado 7 Jun 2022]; 10 (1): 32-37. Disponible en: https://apelizalde.org/revistas/Rev_Elizalde_2019.pdf#page=33
8. Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F, Bellia Munzón P, Bellia Munzón G. Papilomatosis laríngea: una causa poco frecuente de disfonía en el niño. Serie de casos. Arch Argent Pediatr [en línea]. 2018 [citado 7 Jun 2022]; 116 (3): e471-e475. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2018/v116n3a29.pdf>

9. Cabello Úbeda A. Detección del virus del papiloma humano (VPH) en el cribado de la displasia anal en hombres que tienen sexo con hombres. Evaluación de la implicación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). [tesis Doctoral en línea]. España: Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina; 2018 [citado 19 Jun 2022]. Disponible en: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/684093>
10. Borrull Guardañó J. Efecto de una intervención de educación para la salud en los conocimientos, actitudes y prácticas de las mujeres frente a la prevención del cáncer del cuello uterino. [tesis Doctoral en línea]. Valencia: Universidad de Valencia, Facultad de Enfermería y Podología; 2021. [citado 19 Jun 2022]. Disponible en: <https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/79333/TD%20Jessica%20Borrull%20Guarde%c3%b1o%20feb21.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
11. Maldonado Apolo AK, Bayancela Guerrero BB. Prevalencia de serotipos del virus del papiloma humano identificados por genotipificación en verrugas víricas asociados a características clínicas en pacientes que acuden a la consulta de dermatología del Hospital Militar durante el periodo comprendido entre diciembre 2020 a agosto 2021. [tesis Dermatología en línea]. Quito: Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas; 2022 [citado 19 Jun 2022]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/26809/1/UCE-FCM-CPO-MALDONADO%20ASTRID.pdf>
12. Alonso Martínez A, Díaz Mayordomo A. Revisión narrativa: Conocimientos, percepción y conductas sexuales de los jóvenes sobre el virus del papiloma humano. [tesis Licenciatura en Enfermería en línea]. España: Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina; 2021 [citado 19 Jun 2022]. Disponible en: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/698208/alonso_martinez_adriantfg.pdf?sequence=1
13. Laz Veliz KY. El virus del papiloma humano (VPH) en la cavidad oral y su protocolo a nivel odontológico. [tesis Odontología en línea]. Ecuador: Universidad de Guayaquil, Facultad de Odontología; 2022 [citado 19 Jun 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/59467/1/4049LAZkarla.pdf>
14. Instituto Nacional del Cáncer [en línea]. Washington: Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU. [actualizado 2 Jun 2022; citado 23 Jun 2022]; El virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer; [aprox. 5 pant.]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germen-infecciosos/vph-y->

[cancer#:~:text=Los%20virus%20del%20papiloma%20humano,bajo%20casi%20no%20causan%20enfermedades](#)

15. Murillo Muñoz KN. Incidencia del virus del papiloma humano en la cavidad bucal. [tesis Odontología en línea]. Ecuador: Universidad de Guayaquil, Facultad de Odontología; 2020. [citado 23 Jun 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/48546/1/MURILLOkatherine3289.pdf>
16. Merchan G. Virus del papiloma humano en niños y adolescentes. [tesis Odontología en línea]. Argentina: Universidad Nacional de Cuyo, Facultad de Odontología; 2020 [citado 23 Jun 2022]. Disponible en: http://videla-rivero.bdigital.uncu.edu.ar/objetos_digitales/15926/merchan-gina.pdf
17. Lozano García L. Diagnóstico de los carcinomas orofaríngeos relacionados con el virus del papiloma humano (VPH): Detección viral mediante técnicas comerciales de uso clínico y análisis de su valor pronóstico. [tesis Doctoral en línea]. España: Universidad de Murcia, Facultad de Ciencias Médicas; 2019. [citado 23 Jun 2022]. Disponible en: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/72623>
18. López Tejada A. Virus del papiloma humano y cáncer. [tesis Licenciatura en Farmacia en línea]. España: Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia; 2019 [citado 23 Jun 2022]. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/91928/L%c3%93PEZ%20TEJADA%2c%20ARACELI.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
19. Morales Pinargote MM, Quimiz Lino MB. Virus del papiloma humano: Una actualización al diagnóstico y la prevención. [tesis Licenciatura en Laboratorio Clínico en línea]. Ecuador: Universidad Estatal del Sur de Manabí, Facultad de Ciencias de la Salud; 2021 [citado 24 Jun 2022]. Disponible en: http://repositorio.unesum.edu.ec/bitstream/53000/3785/1/Morales.M-Quimiz.B_Virus%20del%20papiloma%20humano%20una%20actualizacion%20al%20diagnostico%20y%20la%20prevencion.pdf
20. Erazo Luna EV, Velásquez Lopera MM. Respuesta inmunológica al virus del papiloma humano. Dermatol Rev Mex [en línea]. 2019 [citado 24 Jun 2022]; 63 (1): 40-59. Disponible en: <https://smdac.org.mx/wp-content/uploads/2019/02/dermaENE-FEB2019completo-ca-o-1.pdf#page=61>
21. Ramírez Pineda AT, González MI, Castañeda Vanegas KM, Agudelo Fernández MC, López Urán C, Sánchez Vásquez GI. Filogenia y oncogénesis del virus del papiloma humano: una aproximación translacional al descubrimiento de biomarcadores para la detección de lesiones precancerosas de cérvix. Rev Acad Colomb Cienc Exact Fis Nat [en línea]. 2019 [citado 24 Jun

2022]; 43 (168): [aprox. 8 pant.]. Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-39082019000300351

22. Lozano Moran CO. Relación del virus del papiloma humano y el carcinoma espino celular en la cavidad bucal. [tesis Odontología en línea]. Ecuador: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas; 2022 [citado 24 Jun 2022]. Disponible en: <http://201.159.223.180/bitstream/3317/17845/1/T-UCSG-PRE-MED-ODON-689.pdf>
23. Aguinaga Inurriaga AE, Ruiz López P, Ramírez Padilla M. Virus del papiloma humano y condilomatosis anogenital. Dermatología CMQ [en línea]. 2020 [citado 25 Jun 2022]; 18 (3): 215-227. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2020/dcm203l.pdf>
24. Peña López BO, Romero Bohórquez AR, Rincón Orozco B. Importancia de los interferones tipo I en la respuesta inmune antiviral contra el virus del papiloma humano. Rev Univ Ind Santander Salud [en línea]. 2022 [citado 25 Jun 2022]; 53 e21034. doi: <https://doi.org/10.18273/Saluduis.53.e:21034>
25. Pupo Marrugo S, Carmona Lorduy M, Sánchez Tatis A, Werner LC, Rocha Herrera B. Tipificación del virus del papiloma humano en lesiones de cavidad bucal. Estudio desarrollado en los servicios de estomatología, Facultad de Odontología de la Universidad de Cartagena y el Hospital Alemán de Buenos Aires. Act Odont Col [en línea]. 2022 Jun [citado 25 Jun 2022]; 12 (1): 29-39. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/actaodontocol/article/view/97247/82856>
[Acta Odont Col](#)
26. Muñoz Reyes MA, Saballos Vados FG. Diagnóstico microbiológico de las enfermedades infecciosas. [tesis Licenciatura en Microbiología en línea]. Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Departamento de Bioanálisis Clínico; 2019 [citado 25 Jun 2022]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/250409888.pdf>
27. Guamaní Carrillo TL, Nieves Luzuriaga JA. Resultados de técnicas citológicas y moleculares para el diagnóstico del virus del papiloma humano. [tesis Licenciatura en Ciencias de la Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico en línea]. Ecuador: Universidad Nacional de Chimborazo, Facultad de Ciencias de la Salud; 2022 [citado 25 Jun 2022]. Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/9438>
28. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Reacción cadena polimerasa en tiempo real para detección del virus papiloma humano (VPH) en cáncer de cérvix. Perú: Sector Salud; 2021 (Revisión rápida n° 023-2021). Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/biblio-1344417>

29. Mesa Arango JA, Tapia Vela LJ, Loaiza Díaz N, Echeverry Chica J, Toro Montoya AI. Detección y genotipificación del virus del papiloma humano de alto riesgo mediante PCR multiplex en tiempo real (RT-PCR VPH AR). *Medicina y Laboratorio* [en línea]. 2021 Jun [citado 29 Jun 2022]; 25 (2): 547-550. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/439>
30. Bonifaz Pérez D, Rocabado Calizaya O. Identificación molecular de los VPH oncogénicos mediante PCR en tiempo real con sondas TAQMAN. *Rev Cient Cienc Méd* [en línea]. 2020 [citado 29 Jun 2022]; 23 (2): 122-128. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/biblio-1349170>
31. Lineros Hurtado JA, Romero Romero P, Salgado Lerma YM, Martínez Fierro SL, Ceballos CW. Características operativas de técnicas moleculares empleadas para la detección del virus del papiloma humano en el proyecto ESTAMPA. *Rev Colomb Cancerol* [en línea]. 2020 Sep [citado 1 Jun 2022]; 24 (3): 135-140. doi: <https://doi.org/10.35509/01239015.106>
32. Sotomayor Velasco KL. Características clínicas e histopatológicas de las lesiones orales asociadas al VPH. Una revisión sistemática. [tesis Odontología en línea]. Ecuador: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas; 2022 [citado 1 Jul 2022]. Disponible en: <http://201.159.223.180/handle/3317/17829>
33. Moya Mangas C. Papilomavirus y cáncer de cérvix. [tesis Licenciatura en Farmacia en línea]. España: Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia; 2020 [citado 1 Jul 2022]. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/103271/MOYA%20MANGAS%20CELIA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
34. Toro Montoya AI, Tapia Vela LJ. Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer. *Rev Medicina y Laboratorio* [en línea]. 2021 Jun [citado 9 Jul 2022]; 25 (2): 467-483. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/431>
35. Palacios Saucedo GC, Vásquez Guillén JM, Rivera Morales LG, García Cabello R, Sánchez Fresno EC, Montalvo Bañuelos MS, et al. Prevalencia y genotipos del virus del papiloma humano en muestras de tejido laríngeo de pacientes con cáncer de laringe del noreste de México. *Cir Cir* [en línea]. 2018 [citado 9 Jul 2022]; 86 (6): 499-507. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-30361714>
36. Cuevas González MV, Vega Memije ME, Zambrano Galván G, García Calderón AG, Escalante Macías LH, Villanueva Sánchez FG, et al. Virus del papiloma humano, sus implicaciones en cavidad bucal: una revisión de la literatura. *Rev Nac Odontol* [en línea]. 2018 Ene [citado 10 Jul 2022]; 14 (27): 1-8. doi: <https://doi.org/10.16925/od.v14i27.2346>

37. Sarsoza Villamarín JM. Caracterización del virus del papiloma humano mediante técnicas moleculares, inmunológicas y citológicas. [tesis Licenciatura en Ciencias de la Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico en línea]. Ecuador: Universidad Nacional de Chimborazo, Facultad de Ciencias de la Salud; 2021 [citado 10 Jul 2022]. Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/7951>
38. Donoso Hofer F, Ampuero Llanos S. Genotipificación de VPH en papilomas orales de pacientes con infección por VIH del Hospital San Juan de Dios. Rev Chil Infectol [en línea]. 2019 Ago [citado 12 Jul 2022]; 36 (4): [aprox. 5 pant]. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&nrm=iso&lng=pt&tlng=pt&pid=S0716-10182019000400469
39. Murillo Muñoz KN. Incidencia del virus del papiloma humano en la cavidad bucal. [tesis Licenciatura Odontología en línea]. Ecuador: Universidad de Guayaquil, Facultad de Odontología; 2020 [citado 12 Jul 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/48546>
40. Villaseñor Herrero A. Determinación del genotipo del virus del papiloma humano en pacientes adultos con papilomatosis laríngea. [tesis Otorrinolaringología en línea]. México: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Medicina; 2018 [citado 22 Jul 2022]. Disponible en: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/7647>
41. Fierro Loor MM, González Pazmiño VT. Prevalencia de VPH a nivel orofaríngeo en pacientes del Hospital de la Policía Nacional del Ecuador en el periodo 2018-2021 y el Hospital IESS Milagro periodo 2018-2021. [tesis Doctoral en línea]. Ecuador: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas; 2022 [citado 22 Jul 2022]. Disponible en: <http://201.159.223.180/handle/3317/18994>
42. Morán Santana DJ. Papilomatosis laríngea en adultos en el Hospital IESS Teodoro Maldonado Carbo, período 2017. [tesis doctoral en línea]. Guayaquil: Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas; 2018 [citado 1 Ago 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/31144/1/CD%202472-%20MORAN%20SANTANA%20DALMA%20JANNEL.pdf>
43. López Salazar AL, Basurto Flores JC, Salazar Márquez R. VPH en cavidad oral: condiloma. Rev Tamé [en línea]. 2019 [citado 1 Ago 2022]; 7 (21):838-841. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=91396>
44. Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F, Bellia Munzón P, Bellia Munzón G. Papilomatosis traqueobronquial y pulmonar sin compromiso de la laringe tratada con bevacizumab endovenoso

- en un niño. Arch Argent Pediatr [en línea]. 2019 Feb [citado 10 Ago 2022]; 117 (1): e72-e76/e72. doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e72>
45. Oliva C, Pérez F, Zamorano R, Boettiger P. Rol del virus del papiloma humano en cabeza y cuello. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello [en línea]. 2021 Sept [citado 10 Ago 2022]; 81 (3): [aprox. 5 pant.]. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162021000300409>
46. Vives Suñé A. Abordaje no invasivo de los condilomas uretrales. [tesis Doctoral en línea]. España, Universidad Autónoma de Barcelona, Facultad de Medicina; 2020 [citado 12 Ago 2022]. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2021/hdl_10803_670981/avs1de1.pdf
47. Ávila Suárez E, Naranjo Chiluíza V. Características clínicas y epidemiológicas de la papilomatosis laríngea recurrente. Estudio retrospectivo del periodo 2012 a 2017. Rev ORL [en línea]. 2020 Oct [citado 12 Ago 2022]; 11 (2): [aprox. 4 pant.]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-79862020000200002&lang=es
48. Castellanos Villalona AP, Pol Paulino P. Incidencia de papilomatosis laríngea en pacientes que acudieron al departamento de otorrinolaringología cirugía de cabeza y cuello del hospital Salvador B. Gautier. Rev Méd Dom [en línea]. 2018 Ago [citado 18 Ago 2022]; 79 (2): 39-42. Disponible en: <https://cmd.org.do/wp-content/uploads/2020/08/REVISTA-MED.-Vol.-79-2-Mayo-Agosto-2018.pdf#page=39>
49. Vallejo Domínguez BE. Determinación del genotipo del virus del papiloma humano en pacientes con papilomatosis laríngea juvenil. [tesis Otorrinolaringología y Cirugía de cabeza y cuello en línea]. México: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Medicina; 2018 [citado 27 Ago 2022]. Disponible en: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/7643>
50. Pires Cardozo FA, Mena Canata C, Ortiz Bogado JL, Tornaco Maidana R. Resultados terapéuticos de la papilomatosis respiratoria recurrente en otorrinolaringología Hospital de Clínicas periodo 2005 a 2020. An Fac Cienc Méd [en línea]. 2022 Ago [citado 29 Ago 2022]; 55 (2): 68-71. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/08/1380437/1816-8949-anales-55-02-68.pdf>
51. Méndez Vaiza J, Márquez Acosta J, Flores Barrios K, Muñoz Cortés S, Barrientos Vargas G. Manejo de la papilomatosis laríngea. Rev Enfer Tract Gen Inf [en línea]. 2019 Dic [citado 16 Ago 2022]; 12 (2): 17-22. Disponible en: <https://imagenlobal.org/wp-content/uploads/2015/11/COLPOS-JUL-DIC-web.pdf>
52. Arbeláez Vásquez A. Detección del virus del papiloma humano en mujeres residentes de la ciudad de Cali. [tesis Doctorado en Ciencias Biomédicas en línea]. Santiago de Cali: Universidad del

Valle, Facultad de Salud; 2019 [citado 22 Ago 2022]. Disponible en: <https://bibliotecadigital.univalle.edu.co/bitstream/handle/10893/14920/CB-0600438.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

53. Ayala Correa A, Saavedra Mendoza AG, Akaki Caballero M. Cromoendoscopia laríngea efectuada en consultorio en pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente. An Orl Mex [en línea]. 2018 Ene [citado 26 Ago 2022]; 63 (1): 1-10. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaotomex/aom-2018/aom181a.pdf>
54. Zúñiga Márquez VS. Caracterización sociodemográfica, clínica y quirúrgica de pacientes pediátricos con papilomatosis laríngea en hospital de referencia del noreste del país. [tesis Otorrinolaringología y Cirugía de cabeza y cuello en línea]. México: Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina; 2021 [citado 20 Ago 2022]. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/22686/7/22686.pdf>
55. Serrano Saénz JE. Papilomatosis laríngea asociada a número de parejas sexuales, en pacientes intervenidos en el Hospital Eugenio Espejo. [tesis Otorrinolaringología en línea]. Quito: Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas; 2018 [citado 28 Ago 2022]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/18541/1/T-UCE-0006-CME-118-P.pdf>
56. Zuluaga Maldonado DD. XXVIII Actualización en ginecología y obstetricia [en línea]. Colombia: Universidad de Antioquia; 2022. Capítulo IV, Condilomatosis: diagnóstico y tratamiento; [citado 29 Ago 2022]; p. 37-48. Disponible en: https://revistas.udea.edu.co/index.php/ginecologia_y_obstetricia/article/view/346989
57. Ablanedo Terrazas Y, Alvarado de la Barrera C, Bross Soriano D, Cano Salas MC, Garrido Galindo C, Ruiz Cruz M, et al. Eficacia del cidofovir intralesional en el tratamiento de papilomatosis respiratoria recurrente juvenil: una revisión sistemática. An Med Asoc Med Hosp ABC [en línea]. 2019 Dic [citado 29 Ago 2022]; 64 (4): 270-276. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2019/bc194g.pdf>
58. García LM, Salazar JD, Hernández JS. Paciente con papilomatosis laringo-traqueo-bronquial recurrente y empiema at necessitates dificultades de diagnóstico y manejo. Acta Med Colomb [en línea]. 2018 Sept [citado 18 Ago 2022]; 43 (3): [aprox. 3 pant.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482018000300171

59. Ybarra García NI, Santizo Fión R, Aguilera Arévalo ML. Caracterización de pacientes con papiloma laríngeo. Rev Guatem Cir [en línea]. 2021 [citado 20 Ago 2022]; 27 (2): 20-28. Disponible en: <https://pp.centramerica.com/pp/bancofotos/1519-40790.pdf>
60. Sánchez T, Concha I. Fisiología respiratoria. Contribución de la estructura de la vía aérea y el pulmón a la función del aparato respiratorio. Neumol Pediatr [en línea]. 2021 [citado 23 Ago 2022]; 16 (3): 103-109. Disponible en: <https://www.neumologia-pediatria.cl/index.php/NP/article/view/440/401>
61. Sánchez T, Concha I. Estructura y funciones del sistema respiratorio. Neumol Pediatr [en línea]. 2018 [citado 23 Ago 2022]; 13 (3): 101-106. Disponible en: <https://neumologia-pediatria.cl/index.php/NP/article/view/212/203>
62. Cárcamo Ortíz AM. Incidencia de tumores laríngeos en la unidad médica de alta especialidad, Hospital de Especialidades General de División Manuel Ávila Camacho. [tesis Otorrinolaringología en línea]. México: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Medicina; 2020 [citado 27 Ago 2022]. Disponible en: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/14121>
63. Perrone M, Pinchak C, Akiki A, Moreira I, Amaro V, Pujadas M, et al. Papilomatosis respiratoria: un reto diagnóstico y terapéutico. A propósito de un caso. Arch Pediatr Urug [en línea]. 2020 Jun [citado 29 Jul 2022]; 91 (3): [aprox. 5 pant.]. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492020000300155
64. Zaragozano JF. Disfonía en la infancia. Valoración y pauta a seguir. Bol Pediatr Arag Rioj Sor [en línea]. 2021 Ago [citado 24 Ago 2022]; 51 (2): 81-85. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8098046>
65. Nercelles Carvajal L, Pizarro Silva N, Sepúlveda Torres P. Factores favorecedores de disfonía en niños en edad preescolar: diferencias entre niños con y sin disfonía. Rev Salud Pública [en línea]. 2021 Mayo [citado 24 Ago 2022]; 22 (5): [aprox. 5 pant.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642020000500206
66. Manual clínico de urgencias de pediatría [en línea]. España: Hospital Universitario Virgen del Rocío; 2022 [citado 18 Ago 2022]. Estridor [aprox. 5 pant.]. Disponible en: <https://manualclinico.hospitaluvrocio.es/urgencias-de-pediatria/neumologia-urgencias-de-pediatria/estridor/>

67. Márquez YA, Soto M, Hernández R, Hinojos L. Estridor persistente. *Neumol Pediatr* [en línea]. 2018 [citado 25 Ago 2022]; 13 (1): 24-28. Disponible en: <https://www.neumologia-pediatrica.cl/index.php/NP/article/view/202/193>
68. Alvo A. El niño con estridor persistente. *Rev Chil Pediatr* [en línea]. 2020 Dic [citado 25 Ago 2022]; 91 (6): [aprox. 8 pant.]. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062020005001903&script=sci_arttext
69. Revollo Zúñiga F. Enfoque y manejo del estridor. En: Pedrozo JC, Celemín GJ, editores. *Guías de decisión en urgencias, medicina del adulto (GUMA)* [en línea]. Santa Marta, Colombia: Unimagdalena; 2018 [citado 25 Ago 2022]; p. 179-181. Disponible en: <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=yOOPDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA179&dq=estridor+en+ni%C3%B1os&ots=KztWnjAyyh&sig=AbZun80Yvxz0WTGf483Bb9CVISs#v=onepage&q=estridor%20en%20ni%C3%B1os&f=false>
70. Carrión Armijos GG. Diseño, fabricación y programación de un prototipo de respirador de emergencia automatizado a partir de una bolsa de resucitación manual para pacientes con dificultad respiratoria. [tesis Ingeniería industrial en línea]. Guayaquil, Universidad Politécnica Salesiana Ecuador; 2020 [citado 26 Ago 2022]. Disponible en: <https://dspace.ups.edu.ec/bitstream/123456789/22906/1/UPS-GT003877.pdf>
71. Morán Santana DJ. Papilomatosis laríngea en adultos en el Hospital IESS Teodoro Maldonado Carbo, período 2017. [tesis Doctoral en línea]. Guayaquil: Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas; 2018 [citado 26 Ago 2022]. Disponible en: <http://repositorio.uq.edu.ec/bitstream/redug/31144/1/CD%202472-%20MORAN%20SANTANA%20DALMA%20JANNEL.pdf>
72. Zamora Cely LM, Gómez Rodríguez AE, Perea Mena IL, Moncada Sánchez IF. Ayudas diagnósticas en patología laríngea: imagen de banda estrecha (NBI). *Acta otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* [en línea]. 2020 Sept [citado 28 Ago 2022]; 48 (3): 240-248. Disponible en: <https://revista.acorl.org.co/index.php/acorl/article/view/521/463>
73. Curo Cadena JJ. Características maternas, obstétricas y complicaciones materno - perinatales de gestantes adolescentes atendidas en el Hospital Central de Majes enero del 2018- diciembre del 2019. [tesis Doctoral en línea]. Perú: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Facultad de Medicina; 2020 [citado 27 Ago 2022]. Disponible en: <http://190.119.145.154/bitstream/handle/UNSA/11170/MCcucaij.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

74. Mendoza Huapaya KE. Incidencia e indicaciones del parto por cesárea en el servicio de ginecoobstetricia del Hospital Rezola - Cañete 2017. [tesis Obstetricia en línea]. Perú: Universidad Privada Sergio Bernales, Facultad de Obstetricia; 2019 [citado 27 Ago 2022]. Disponible en: http://repositorio.upsb.edu.pe/bitstream/UPSB/174/1/MENDOZA_HUAPAYA.pdf
75. Almachi Criollo JI. Evaluación, diagnóstico y manejo de la condilomatosis durante el embarazo. [tesis Ginecología y Obstetricia en línea]. Quito: Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas; 2021 [citado 27 Ago 2022]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/24812/1/UCE-FCM-CPO-ALMACHI%20JULIETA.pdf>
76. Guerra Rodríguez WV, Muñoz Espinoza KB. Tratamiento de las lesiones producidas por el virus del papiloma humano de acuerdo al trimestre de gestación. [tesis Ginecología y Obstetricia en línea]. Ecuador: Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas; 2019 [citado 27 Ago 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/42295/1/CD-569-GUERRA%20RODRIGUEZ-MU%c3%91OZ%20ESPINOZA.pdf>
77. Schilling A. Preguntas frecuentes respecto a la vacuna contra el virus papiloma humano. Rev Chil Infectol [en línea]. 2018 [citado 27 Ago 2022]; 35 (5): [Aprox. 6 Pant.]. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000500581>
78. Hernández Aguado JJ, De la Fuente Valero J, Ramírez Mena M. Prevención primaria del virus del papiloma humano. Prog Obstet Ginecol [en línea]. 2019 Mar [citado 28 Ago 2022]; 62 (3): 266-280. Disponible en: <https://sego.es/documentos/progresos/v62-2019/n3/11-AE-virus-papiloma-humano-Aguado.pdf>
79. Castellano VE, Gentile A. Vacunación para el virus del papiloma humano. Rev Hosp Niños [en línea]. 2018 [citado 28 Ago 2022]; 60 (268): 49-55. Disponible en: <http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2018/05/268-09-Vacunacion-papiloma-Castellano.pdf>
80. García A, Silva G, Lima A, Echeverría M, Álvarez J, López C, et al. Tipos de virus del papiloma humano más frecuentes. Rev AGOG [en línea]. 2019 Dic [citado 29 Ago 2022]; 1 (4): 127-136. Disponible en: <https://www.agog.com.gt/assets/files/revagog-octubre-2019.pdf>
81. Brotons Argulló M, Serrano Carro B. Vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) y adolescencia. Pediatr Integral [en línea]. 2020 [citado 29 Ago 2022]; 24 (8): 468.e1 – 468.e9. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2021/01/Pediatria-Integral-XXIV-8_WEB.pdf#page=45

82. Alcas O, Triveño A. Uso de coadyuvantes en el tratamiento de la papilomatosis laríngea en un Hospital Nacional de Referencia. Rev Peru Med Exp Salud Publica [en línea]. 2020 Oct [citado 29 Ago 2022]; 37 (4): 788-789. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/rpmesp/2020.v37n4/788-789/es>

ANEXOS

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

Tabla 1.1 Matriz del tipo de artículos según tipo de estudio.

Tipo de estudio	Término utilizado	Buscador	Total de artículos	Total de artículos revisados
Todos los artículos y estudios	Virus del papiloma humano	Scielo Google Académico PubMed BVS Dialnet	25,972	102
Todos los artículos y estudios	Papilomatosis laríngea	Scielo Google Académico PubMed BVS Dialnet	239	27
Todos los artículos y estudios	Papilomatosis respiratoria recurrente	Scielo Google Académico PubMed BVS Dialnet	315	77
Todos los artículos y estudios	Tratamiento PRR	Scielo Google Académico PubMed BVS Dialnet	314	61

Fuente: Elaboración propia

Tabla 1.2 Descriptores de búsqueda para papilomatosis respiratoria recurrente en pacientes pediátricos.

DeCS	MeSH	Calificadores	Operadores Lógicos
Virus del papiloma humano (VPH), Papilomaviridae, Papilomavirus humano	Human papillomavirus (HPV)	/Definición /Características /Serotipos /Manifestaciones /Factores de riesgo	AND: serotipos OR: PRR NOT: cáncer cérvico uterino NOT: cáncer rectal
Papilomatosis respiratoria recurrente (PRR),	Recurrent respiratory papillomatosis (RRP), airway papillomatosis, respiratory papillomatosis, pediatric laryngeal papillomatosis, laryngeal papillomatosis cause of stridor	/Definición /Serotipos más comunes /Características clínicas /Epidemiología /Tratamiento /Factores de riesgo maternos /Prevención	AND: factores de riesgo maternos AND: prevención AND: características clínicas AND: tratamiento de elección AND: epidemiología AND: pacientes pediátricos OR: papilomatosis laríngea NOT: pacientes adultos NOT: papilomatosis esofágica

Fuente: Elaboración propia

Anexo 3. Siglario

OMS: Organización Mundial de la Salud

MSPAS: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

VPH: Virus del Papiloma Humano

PRR: Papilomatosis Respiratoria Recurrente

ORF: Marco abierto de lectura (Open reading frame)

NIH: Institutos Nacionales de la Salud (National Institutes of Health)

ETS: Enfermedad de transmisión sexual

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa (Polymerase chain reaction)

ELISA: Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (Enzyme-linked immunosorbent assay)

VPH-AR: VPH de alto riesgo

VPH-BR: VPH de bajo riesgo

JO-RRP: PRR de inicio juvenil (Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis)

AO-RRP: PRR de inicio en el adulto (Adult Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis)

HLA-tipo II: Antígeno leucocitario humano tipo II

KIR: Receptores tipo inmunoglobulina de células Natural Killer (Killer immunoglobulin-like receptor)

EGF: Factor de crecimiento epidérmico (Epidermal growth factor)

NBI: Imagen de banda estrecha (Narrow band imaging)

FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos (Food and Drug Administration)

VLP: Partículas similares al virus (Virus like particle)

BVZ: Bevacizumab

VEGF-A: Receptor de crecimiento endotelial vascular tipo A (Vascular endothelial growth factor A)

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular (Vascular endothelial growth factor)

CDV: Cidofovir

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Pautas de Vacunación de las vacunas contra el VPH.....	26
------------------------------------------------------------------------	-----------