

# Papilomatosis laríngea juvenil y su relación con la infección genital por virus de papiloma humano durante el embarazo

*Dra. Haydee Karina Castillo<sup>1</sup>, Vanesa de los Ángeles Caro<sup>1</sup>, Mireya González Blanco<sup>2</sup>, Ligia Acosta<sup>3</sup>, María Correnti<sup>4</sup>, Jony Suárez<sup>5</sup>.*

## RESUMEN

**Objetivo:** Establecer la relación entre el diagnóstico de papilomatosis laríngea juvenil y la infección genital por virus de papiloma humano durante el embarazo.

**Métodos:** Se incluyeron 18 madres de hijos con diagnóstico de papilomatosis laríngea juvenil. Se revisaron las historias de los niños, se realizó anamnesis a las madres buscando antecedentes de infección por virus de papiloma humano durante el embarazo, se practicó evaluación ginecológica actual, citología, vulvoscopia, vaginoscopia, colposcopia y biopsia, de ser necesario. Se tomaron muestras para tipificación viral.

**Resultados:** Hubo 120 casos de papilomatosis laríngea juvenil entre 14 400 pacientes, para una frecuencia de 0,8 %. Entre los pacientes evaluados, predominó el sexo masculino (61,1 %). La edad al momento del diagnóstico fue de  $5,7 \pm 3,2$  años. La enfermedad tenía una mediana de evolución de 2 años. La mediana del número de intervenciones quirúrgicas requeridas por paciente, fue 3. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron disnea (83,3 %) y disfonía (61,1 %). El genotipo viral en las lesiones laríngeas fue 6 (50 %), 11 (11,1 %) y coinfección 6 y 11 (11,1 %). Se detectó virus de papiloma humano en 5 madres: 3 de alto riesgo y 2 no tipificables. La vía del parto vaginal fue la más frecuente con un 83,3 %.

**Conclusiones:** La papilomatosis laríngea es poco frecuente (0,8 %), genera un cuadro de severidad variable caracterizado por disnea y disfonía, es producido por papilomavirus humano 6 y 11 y se asocia al nacimiento vía vaginal. No hubo correlación entre los tipos virales de madres e hijos.

**Palabras clave:** Papilomatosis Laríngea Juvenil. Virus de Papiloma Humano. Reacción en cadena de polimerasa.

## SUMMARY

**Objective:** To establish the relationship between the diagnosis of juvenile laryngeal papillomatosis and genital infection with human papilloma virus during pregnancy.

**Methods:** 18 mothers whose children's diagnoses were juvenile laryngeal papillomatosis were included. The children's history were checked, the mothers were given the anamnesis procedure looking for human papilloma virus infections during pregnancy, they were given actual gynecologic evaluations, cytology, vulvoscopy, vaginoscopy, colposcopy and biopsy where needed. Samples were taken for their viral tipification.

**Results:** There were 120 cases of juvenile laryngeal papillomatosis in 14400 patients, an 0.8% frequency. Amongst the evaluated patients, most were males (61.1 %). Age at diagnosis was  $5.7 \pm 3.2$  años. The disease had an evolution median time of 2 years. The medical intervention median per patient was 3. The most frequent clinical manifestations were dysnea (83.3 %) and dysphonia (61.1%). The viral genotype on laryngeal lesions was 6 (50%), 11 (11.11 %) and coinfection 6 y 11 (11.1 %). Human papilloma virus was detected in 5 mothers: 3 high risk and 2 non classifiable. Vaginal birth was the most frequent with an 83.3 % rate.

**Conclusion:** Juvenile laryngeal papillomatosis is not very frequent (0.8 %), generates a manifestation of variable severity characterized by dysnea and dysphonia, produced by human papillomavirus 6 and 11 and is associated to vaginal birth. There was no correlation between the viral types of mothers and children.

**Key words:** Juvenile Laryngeal Papillomatosis. Human Papiloma Virus. Polymerase chain reaction.

<sup>1</sup> Médicas Obstetras-Ginecólogos, egresados de la Maternidad Concepción Palacios (MCP).

<sup>2</sup> Médica Obstetra-Ginecóloga, Jefa del Servicio de Ginecología de la MCP, Directora del Programa de Especialización en Obstetricia y Ginecología, UCV/MCP

<sup>3</sup> Médica Pediatra. Otorrinolaringólogo, Jefa del Servicio Otorrinolaringología del Hospital J.M. de Los Ríos

<sup>4</sup> Jefa del Laboratorio de Hematología Oncológica del Ministerio del Poder Popular para la Salud

<sup>5</sup> Médico Patólogo, Jefe del Servicio de Anatomía Patológica de la MCP.

## INTRODUCCIÓN

La papilomatosis laríngea juvenil (PLJ) es una enfermedad infecciosa de la mucosa laríngea causada por el virus del papiloma humano (VPH); este virus infecta las células epiteliales de la piel y la mucosa, una vez que se pone en contacto con estas superficies invade la célula epitelial (1).

La PLJ es la neoplasia benigna de laringe más común que se detecta en el nacimiento y los primeros años de vida. El diagnóstico de la enfermedad es determinado por la clínica caracterizada principalmente por disfonía, tos, estridor y disnea progresiva; en casos graves de obstrucción intensa, puede provocar la aparición de insuficiencia respiratoria que muchas veces compromete la vida del paciente. El curso de la enfermedad se caracteriza por múltiples ciclos de crecimiento y regresión, en muchos casos se produce una remisión espontánea habitualmente alrededor de la pubertad. Es típico que la PLJ se manifieste como crecimientos verrugosos múltiple friables e irregulares en la laringe. Las lesiones afectan sobre todo las cuerdas vocales verdaderas y falsas aunque también se encuentran en otras partes de la laringe y aparato digestivo superior. Se descubren lesiones traqueo esofágicas en 2 % al 15 % de los casos (1).

Su mayor incidencia en las dos primeras décadas de la vida la colocan como la lesión tumoral benigna de laringe más frecuente de la infancia. En Estados Unidos, la incidencia infantil es de 4,3 por 100 000 niños con una frecuencia mayor entre los 2 y 4 años. En cuanto al mecanismo de transmisión de la PLJ, se atribuye a la ingestión de partículas virales o de células infectadas durante el paso del niño a través del canal del parto en el momento del nacimiento, de una madre con condilomatosis genital (1). También se plantea la posibilidad de transmisión trasplacentaria.

El desconocimiento de diversas enfermedades por parte de la población mundial constituye, sin duda alguna, un medio para la proliferación de las mismas, especialmente en el caso de la PLJ que es una enfermedad generalizada en todo el mundo sin predominio de raza. Su incidencia es difícil de determinar porque abundan las causas personales y escasean los estudios epidemiológicos al respecto (2).

El modo de transmisión no está bien establecido. Hay reportes en recién nacidos, lo que sugiere infección in útero. Se ha identificado ácido desoxirribonucleico (ADN) viral en el cordón umbilical de niños de madres con VPH que nacieron por cesárea y se ha encontrado ADN viral en amígdalas de niños sin

papilomatosis respiratoria, en 2 % de la población general, ello sugiere que no es suficiente la infección para la aparición de la enfermedad (3).

En la papilomatosis laríngea juvenil, la erradicación de la misma es difícil, dado que es recurrente y agresiva. En caso de obstrucción de la vía aérea puede ser necesario recurrir a la traqueostomía, aunque la destrucción del manto mucoso que conlleva dicha intervención puede ser un elemento favorecedor de la diseminación masiva de los papilomas por la tráquea (4).

En el 2013, Sedagha (5), presenta en su revisión una reseña histórica sobre la papilomatosis laríngea juvenil. Este autor señala que Sir Morrell Mackenzie (1837-1892), a mediados del siglo XIX, fue el primero en reconocer los papilomas como una lesión laringo-faríngea en niños, pero no fue hasta 1940 que Chevalier Jackson (1865-1958) describió el cuadro como "papilomatosis laríngea juvenil".

En Venezuela, Acosta y col. (6), realizaron en 1997 un estudio retrospectivo sobre la papilomatosis laríngea infantil, en el Hospital "J.M. de los Ríos", reportaron, que la mayor frecuencia de aparición se encuentra entre 1 a 6 años de edad, procedente de la región central de Venezuela con estratificación económica Graffar medio bajo y bajo (III y IV). La sintomatología prevaleciente en esa serie fue la disfonía, disnea y estridor laríngeo; en todos los casos se practicó laringoscopia directa, biopsia y exéresis del papiloma, se observó curación en 9,8 % de los casos, 35 % ameritó traqueostomía y se presentó una muerte.

Castillo y col. (7), en el año 2005 realizaron una revisión, donde consideraron que la papilomatosis laríngea, es la neoplasia benigna más común en la población pediátrica, el diagnóstico se realiza con visualización indirecta, laringoscopia y fibrobroncoscopia, con toma de biopsia. A pesar que el tratamiento quirúrgico es el mejor método, muchos de los pacientes requieren el uso de adyuvantes, de estos últimos se han utilizado el interferón alfa y el cidofovir.

Por su parte, Woc-Colburn (8) en el año 2011, encontró que el grupo etario, más afectado fue entre 3 a 6 años. Los motivos de consulta más comunes fueron lesiones intraorales papilomatosas, disfonía y estridor; el 57 % de las madres de los pacientes tuvieron papilomas genitales; se identificó como virus etiológico el VPH tipo 11.

Gutiérrez (9), en México, en el año 2011, realizó una revisión, para actualizar los agentes causantes

de infecciones congénitas de baja frecuencia en los neonatos; para el caso de la papilomatosis laríngea juvenil, encontró que la transmisión transplacentaria, se apoya sin duda en casos con presencia de condiloma acuminado, papilomatosis laríngea o enfermedad anogenital al nacer.

En el año 2013, Ademà y col. (10), realizaron un estudio de patologías que causaban obstrucción de la vía aérea superior, donde evidenciaron que la papilomatosis laríngea constituye la tumoración laríngea benigna más frecuente en los niños y es la segunda causa de estridor en la infancia, oscilando entre 3,6 y 4,3 casos por cada 100 000 niños. Puede presentarse a cualquier edad, aunque la incidencia es mayor entre los 2 y los 4 años.

El VPH pertenece a la familia *Papillomaviridae*, abarca un único género, papilomavirus, que integra a los papilomas que afectan al hombre y a otras especies del reino animal. La estructura de un papilomavirus por microscopía electrónica, es la de un virión de unos 55 nm de diámetro, sin envoltura lipídica, pero con cápside proteica, que tiene especial tropismo por el tejido cutáneo y mucoso. Presentan un genoma pequeño de casi 8 000 pares de bases, con un número limitado de genes que se han dividido en “tempranos” y “tardíos”, dependiendo de cuándo y dónde se expresan en el epitelio afectado. Dos de los genes tardíos, L1 y L2 codifican las proteínas de la cápside, que han sido la base de las vacunas profilácticas. Se ha demostrado que los genes E6 y E7 de los VPH tipo 16 y 18 son oncogenes cuyos productos proteicos (proteína E6 y proteína E7) tienen la capacidad de producir patologías malignas y son capaces de “inmortalizar” las células afectadas. La proteína E7 reactiva la maquinaria celular de replicación del ADN en células diferenciadas, interactuando con la familia de proteínas del retinoblastoma que normalmente actúa impidiendo la entrada en fase S de la división celular y con ello la replicación del ADN. Por otro lado la proteína E6 juega un papel importante a través del bloqueo de la apoptosis que normalmente ocurre en células diferenciadas, interactuando con p53. La actividad normal de la p53 es función represora sobre la duplicación celular y en casos más graves inductora de la apoptosis. La acción conjunta de estas dos proteínas provee el ambiente necesario, durante la fase S del ciclo celular, para la replicación del ADN viral y la formación completa del virión (11-13).

La infección por VPH puede ser ocasionada por una de las más de 100 cepas existentes, de estas, 40 aproximadamente son transmitidas sexualmente. Se

han descritos algunas cepas oncogénicas, dentro de las cuales las más frecuentes son: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82. Los tipos virales de bajo riesgo oncogénico son: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 73 y 81 (14).

El VPH ingresa a la capa basal del epitelio a través de abrasiones o escoriaciones del mismo, y una vez allí es capaz de producir una infección que puede ser latente, subclínica o clínica (15).

La infección latente, se caracteriza por la presencia de VPH en las células o tejidos que son aparentemente normales y sin ninguna manifestación de enfermedad. Sin embargo el virus está presente y en ocasiones puede ser detectado mediante métodos de identificación molecular. Durante la infección latente el ADN viral permanece en el núcleo de forma circular libre o episomal. Posteriormente la infección subclínica, puede ser identificada por un método de magnificación (colposcopia), mediante la evaluación visual con ácido acético al 3 % – 5 %, y/o a través de la detección de cambios microscópicos en las células descamadas del cérvix o en una muestra de tejido del epitelio cervical (coilocitos, displasias), es decir, detectados en las citologías o cortes histológicos de los tejidos afectados. Finalmente, la infección clínica se manifiesta por la aparición de lesiones identificables a simple vista (16-19).

La transmisión del VPH ocurre cuando el mismo entra en contacto con regiones cubiertas por piel o mucosas (boca, faringe, lengua, amígdala, vagina, pene y ano), permitiendo su transferencia entre células epiteliales. La forma de contagio puede ser en forma de transmisión sexual: contacto directo de la piel con verrugas, por fómites, toallas, ropa interior, etc.; o a través de canal de parto en los casos en que existen verrugas genitales en el canal vaginal (transmisión vertical intraparto y periparto). También se ha documentado una forma de contagio por vía transplacentaria, la cual se apoya en la presencia al nacer o desarrollo posterior, de casos con condiloma acuminado, papilomatosis laríngea o enfermedad anogenital en niños nacidos por cesáreas. Se ha calculado que entre el contagio y la aparición de una lesión, puede existir un período que oscila entre 3 meses y varios años e incluso se han reportado casos donde hay la presencia del virus y no de la lesión (9).

En el caso de la papilomatosis laríngea, aunque todavía no se ha determinado en forma exacta, la mayoría de los autores están de acuerdo en que una de las formas principales de contagio es a través de la ingestión de las partículas virales o células infectadas

durante el paso del niño a través del canal del parto infectado con una condilomatosis genital (20,21).

Debido a su elevado potencial de recurrencia, la localización múltiple, especialmente en laringe y el conocimiento incompleto del mecanismo patogénico, el índice de prevalencia de la infección por virus de papiloma humano se mantiene elevado y a través del tiempo se ha convertido en un problema terapéutico (1).

El número total de genotipos de VPH se ha incrementado notoriamente en los últimos 20 años, de los cuales unos 25 han sido detectados en la laringe. La tipificación virológica de las cepas involucradas es muy importante por dos razones: 1) los tipos VPH 6 y 11 están relacionados con la recurrencia de la PLJ y con la condilomatosis genital y 2) Los tipos VPH 16, 18 y 30 se relacionan con procesos de malignización especialmente de laringe (22,23).

Se ha demostrado una clara relación entre los condilomas de la madre y el desarrollo de papilomas laríngeo en niños, los pacientes afectados con el biotipo 11 tienden a tener un peor curso de enfermedad, la cual llega a producir mayor obstrucción de la vía aérea, más tempranamente y por lo tanto existe mayor necesidad de traqueostomía.

Se conocen dos formas distintas de la enfermedad: la papilomatosis juvenil (más agresiva) y la forma adulta (menos agresiva).

En los casos de papilomatosis juvenil, la distribución por género es la misma y se diagnostica entre los 2 y 4 años de edad. En la papilomatosis de inicio en la edad adulta, existe ligera predilección por el género masculino y es diagnosticada entre los 20 y 40 años. La localización más frecuente es la glotis y subglotis, tiende a producir lesiones exofíticas y puede presentar diseminación traqueo-bronco-alveolar en pocos casos, se cree que diseminan por contagio o por siembra, por lo que los papilomas se pueden extender hacia todo el árbol tráqueo-bronquial. Si se disemina hacia el parénquima pulmonar, pueden producir nódulos que se cavitan. Histológicamente aparecen como masas pedunculadas con protrusiones de dedos de epitelio escamoso estratificado no queratinizado, suspendido por un estroma de tejido conectivo altamente vascularizado (1,10).

El diagnóstico de la enfermedad es determinado por la clínica caracterizada principalmente por la tríada: disfonía, estridor y disnea progresiva; además de la presencia de papilomas en estructuras de las vías aéreas digestivas, que al crecer obstruyen la vía aérea provocando la aparición de insuficiencia respiratoria que muchas veces compromete la vida

del paciente. No es raro que los pacientes sean diagnosticados inicialmente como asmáticos o con crup laríngeo. El examen laringoendoscópico que permite la visualización directa, la biopsia de las lesiones y su estudio histopatológico, determinado por la presencia de coilocitos, hiperplasia epitelial e hiperqueratosis, confirma el diagnóstico de infección por VPH (2).

La forma localizada puede ser fácilmente reseada con descargas de láser. Se debe ser cuidadoso, en destruir todo el papiloma desde su base, lo cual puede producir hemorragia fácilmente controlable. La forma diseminada puede mostrar una base ancha que incluso infiltra la submucosa. Es difícil removerlos completamente, es necesario realizar varias sesiones con láser, debido a que esta patología tiende a la recurrencia a pesar del tratamiento. Tienen tendencia a la malignización si llevan mucho tiempo en el árbol traqueo-bronquial. Los papilomas que son positivos a VPH 16 y 18 son los que tienen riesgo de transformación maligna (carcinoma de células escamosas), por lo que es necesaria la vigilancia con broncoscopia de control (7).

El objetivo del presente trabajo fue establecer la relación entre el diagnóstico de la PLJ y la infección genital por VPH durante el embarazo. Se realizó en conjunto, entre el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital "J.M de los Ríos" y el Servicio de Ginecología de la Maternidad "Concepción Palacios", en Caracas.

## MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo-prospectivo, transversal, descriptivo. Se incluyeron 18 mujeres cuyos niños tienen diagnóstico de PLJ, diagnosticados y tratados en el Servicio de Otorrinolaringología (ORL) del Hospital "J.M. de Los Ríos". Se excluyeron aquellas que no acudieron a la evaluación ginecológica en la Maternidad "Concepción Palacios". Todas las pacientes firmaron un formulario de consentimiento informado, autorizando tanto su evaluación como la revisión de las historias de sus hijos.

De las historias clínicas de los niños seleccionados, se recogió información sobre las manifestaciones clínicas, hallazgos al examen físico, tipificación viral y tratamientos quirúrgicos realizados, haciendo énfasis en el número de procedimientos requeridos. Posteriormente, las madres fueron citadas para hacer la evaluación ginecológica que incluyó el interrogatorio sobre el antecedente de infección por VPH genital durante el embarazo del niño con el diagnóstico de PLJ. Asimismo, se registró la vía del

parto. A continuación, se les practicó examen físico ginecológico según el siguiente esquema: inspección del área genital, a ojo desnudo y luego por medio de la vulvoscopia, aplicando ácido acético al 5 % por 3 minutos para visualizar con el colposcopio si existían lesiones condilomatosas sugestiva de infección por VPH genital. Se colocó un espéculo de Graves para observar las paredes vaginales y el cérvix uterino, se tomó muestra para citología y tipo viral y se realizó la colposcopia. En los casos en los que se observó algún tipo de lesión, se tomó biopsia de la misma. Las citologías y las biopsias fueron procesadas en el Servicio de Anatomía Patológica de la Maternidad "Concepción Palacios". Los casos con diagnóstico de infección por virus de papiloma humano fueron ingresados a la consulta del Servicio de Ginecología para su tratamiento y control. Las muestras para tipificación viral fueron enviadas al laboratorio de Hematología Oncológica del Ministerio del Poder Popular para la Salud para la tipificación viral mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR).

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas, en el caso de las variables discretas, se identificó la mediana; las variables nominales se les calculó sus frecuencias y porcentajes. Los datos fueron analizados con la aplicación estadística SPSS versión 22.

## RESULTADOS

En el período de julio de 2013 a junio de 2014 acudieron 14 400 pacientes al servicio de otorrinolaringología del Hospital "J. M de los Ríos", de los cuales, 120 presentaron diagnóstico de PLJ. Ello representó una frecuencia de 0,83 % pacientes atendidos.

La edad promedio de los pacientes con PLJ fue de  $9 \pm 4$  años. La edad al momento del diagnóstico

fue de  $5,7 \pm 3,2$  años, predominó el diagnóstico en el sexo masculino con un 61,1 %. Para el momento de la evaluación, la enfermedad tenía una duración mediana de 2 años. El número de intervenciones quirúrgicas por paciente, tuvo una mediana de 3 (Cuadro 1).

Como manifestaciones clínicas se observaron la disnea, presente en 15 pacientes (83,3 %), la disfonía referida por 11 pacientes (61,1 %) y el estridor en dos niños (11,1 %). Todos los pacientes presentaron verrugas en la laringe, en la siguiente localización: cuerdas vocales, en su comisura anterior y posterior en 15 pacientes (83,3 %), bandas ventriculares en 8 pacientes (44,4 %), aritenoides en 2 casos (11,1 %) y región pre esofágica en 1 paciente (5,5 %). Quince pacientes nacieron por vía vaginal (83,3 %) y 3 por cesárea (16,6 %).

En relación al genotipo viral presente en las lesiones laríngeas, se encontró solo VPH 6 en 9 casos (50 %), solo VPH 11 en dos casos (11,1 %), y la coinfección con VPH 6 y VPH 11 en 2 pacientes (11,1 %). Un caso fue positivo para un virus no tipificable y otro fue negativo. En 3 pacientes (16,6 %) no se realizó la tipificación.

En la evaluación actual de las madres (Cuadro 2), no se observaron lesiones clínicamente demostrables en ningún caso. Hubo dos citologías con lesiones asociadas a VPH, una lesión de bajo grado y una de alto grado. Ambos casos estuvieron relacionados con hallazgos colposcópicos (epitelio acetoblanco fino en 1 caso y grueso en 1 caso). Las biopsias reportaron neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 1 y grado 3, respectivamente. Se detectaron cinco casos de infección por VPH por reacción en cadena de polimerasa (27,7 %). Tres de los casos fueron de alto riesgo (16,6 %), uno de ellos identificado como 16. Los otros dos casos positivos no fueron tipificables.

Cuadro 1  
Características de la población

Característica		Mínimo	Máximo
Edad* (años)	$9 \pm 4$	4	16
Edad del diagnóstico* (años)	$5,7 \pm 3,2$	2	12
Sexo**			
Masculino	11 (61,1)		
Femenino	7 (38,8)		
Tiempo con la enfermedad*** (años)	2	2	5
Número de intervenciones quirúrgicas***	3	3	4

\* Promedio  $\pm$  desviación estándar. \*\* N (%). \*\*\* Mediana

PAPILOMATOSIS LARÍNGEA JUVENIL Y VPH DURANTE EL EMBARAZO

Cuadro 2  
Distribución de casos según la evaluación actual de la madre

	N	%
<b>Citología</b>		
Negativa	16	88,8
LIE bajo grado	1	5,5
LIE alto grado	1	5,5
<b>Colposcopia</b>		
Epitelio acetoblanco fino	1	5,5
Epitelio acetoblanco grueso	1	5,5
<b>Biopsia</b>		
NIC 1	1	5,5
NIC 3	1	5,5
<b>PCR</b>		
Positivas	5	27,7
Alto riesgo	3	16,6
No tipificable	2	11,1
Negativas	13	72,2

En el Cuadro 3 se presenta la relación entre los tipos virales encontrados en los niños y los aislados en las madres. Entre los nueve casos de niños con VPH 6, cuatro madres fueron positivas, 2 a virus de alto riesgo y 2 no tipificables. Entre los dos casos de niños que presentaron coinfección con tipos 6 y 11, una de las madres fue positiva a VPH de alto riesgo. En todos los demás casos, las madres fueron negativas. Ninguna madre fue positiva a VPH de bajo riesgo.

Cuadro 3  
Relación entre el tipo viral de los niños y el de la madre.

Hijo	Madre		
	Alto riesgo	No tipificable	Negativa
6	2	2	5
11	0	0	2
6 y 11	1	0	1
No tipificable	0	0	1
Negativo	0	0	1

DISCUSIÓN

La PLJ es una enfermedad poco frecuente, se caracteriza por el crecimiento de tumores en el tracto respiratorio, causada por el VPH. En los niños, la PLJ es diagnosticada frecuentemente en la edad comprendida entre 5 y 10 años de edad (24), aproximándose a los valores obtenidos en esta investigación, en la que, la edad promedio del diagnóstico fue  $5,7 \pm 3,2$  años de edad. En Venezuela, Acosta y col. (6), en el año 1997, realizaron un estudio retrospectivo donde reportaron, que la edad frecuente de aparición es entre 1 a 6 años de edad, sin predominancia del sexo, lo que difiere a lo encontrado en este estudio, donde predominó el sexo masculino con un 61,1 %.

El curso clínico de la enfermedad es bastante impredecible, algunos pacientes se recuperan espontáneamente, en otros existe crecimiento lento de las lesiones y en pocos casos el curso de la enfermedad es grave, produce obstrucción de la vía aérea, que inclusive puede ameritar la realización de traqueostomía y puede requerir múltiples intervenciones quirúrgicas en vista de la difícil erradicación y recurrencia (4,25). En relación con el número de las intervenciones quirúrgicas, se obtuvo en este estudio una mediana de 3 por paciente (mínimo 3 y máximo 4). Cuello y col. (26), señalan que en los casos más agresivos se requirió dos o más intervenciones quirúrgicas, sin embargo, Armstrong y col. (27), en el año 1999, realizaron un estudio, donde mencionan, que los miembros de la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello y la Sociedad Americana de Otorrinolaringología Pediátrica, demostraron la necesidad de hasta más de 10 operaciones en el transcurso de la vida. Un aspecto distintivo de esta enfermedad es la tendencia del papiloma a reaparecer después de procedimientos quirúrgicos realizados para eliminarlos (24).

Los síntomas que predominan en la PLJ en los niños son: disfonía, disnea y estridor. La masa tumoral y la ubicación pueden explicar el grado de defectos de calidad de voz (24). Las manifestaciones clínicas más frecuentes en la presente serie fueron disnea, presente en 15 pacientes (83,3 %) y la disfonía referida por 11 pacientes (61,1 %), Acosta y col. (6), reportaron que la sintomatología prevalente fue la disfonía, disnea y estridor laríngeo.

En esta investigación, se observó que todos los pacientes presentaron verrugas en la laringe y que la localización más frecuente fue en las cuerdas vocales en 83,3 % de los pacientes, a diferencia del

estudio realizado por Cáceres y col. (2), quienes demostraron que la localización, en su mayoría, es en la glotis y subglotis; a pesar de que las verrugas se forman principalmente en la laringe y alrededor de las cuerdas vocales, estos crecimientos pueden extenderse y afectar, la tráquea, los bronquios y los pulmones (24).

Hasta los años 80, el diagnóstico de la PLJ se basó en la clínica y los hallazgos histopatológicos, pero el avance tecnológico de la medicina ha permitido demostrar la etiología viral y la presencia de ácidos nucleicos de VPH en las lesiones papilomatosas, se han creado nuevos métodos moleculares de ingeniería genética, uno de ellos es la PCR que permite la tipificación de los diferentes tipos de VPH (28).

Los genotipos virales, 6 y 11, son responsables de casi el 100 % de PLJ (24). Bello de Alford y col. (28) realizaron un estudio, donde detectaron que los tipos de VPH 6 y 11 estuvieron presentes en un 53 % lo cual coincide con lo reportado en la literatura mundial para la papilomatosis laríngea juvenil; en esta investigación se encontró VPH 6 y 11 en más de 70 % de los casos: VPH 6 en 9 casos (50 %), VPH 11 en dos casos (11,1 %) y la coinfección por ambos tipos en 2 casos (11,1 %).

La mayoría de los autores está de acuerdo en que una de las formas principales de contagio de la PLJ, es a través de la ingestión de las partículas virales o células infectadas durante el paso del niño a través del canal del parto (20,21), concordando con los resultados obtenidos en el estudio, donde se observó, que la vía del parto fue vaginal en 83,3 %. Cabe mencionar, sin embargo, que las 18 madres entrevistadas negaron el antecedente de infección por VPH durante el embarazo y parto. A este respecto se puede mencionar que es posible que existiese una infección subclínica, la cual, a pesar de no ser evidente al ojo desnudo y requerir de un estudio citológico, histológico o colposcópico, sin embargo las lesiones pueden tener una carga viral suficiente para ser transmitido por esta vía (29).

También es posible que existiesen lesiones clínicas ubicadas en zonas de difícil acceso para la paciente, como el cuello uterino o la vagina, principalmente los fondos de saco, y que la evaluación ginecológica no los haya puesto de manifiesto. Se destaca, la importancia de la evaluación ginecológica exhaustiva en las primeras consultas de control prenatal, con la finalidad de establecer el diagnóstico y tratamiento adecuados, para hacer prevención de una enfermedad que, si bien es poco frecuente, produce síntomas severos que requieren múltiples intervenciones

quirúrgicas (30).

Otra de las vías de contagio propuestas en la PLR, es la transmisión vía trasplacentaria (9). Esto se basa en los hallazgos de pacientes con condilomas laríngeos nacidos por cesáreas electivas, con membranas íntegras, descartándose, por tanto, la posible transmisión ascendente (31). En esta serie, se presentaron tres casos (16,6 %) que nacieron por cesárea. A pesar de que se desconoce el estado de las membranas al momento del nacimiento, es posible que estos casos se relacionen con esta vía de transmisión.

Se ha propuesto que la realización de cesárea electiva con membranas íntegras pueda ser una forma de prevención de la enfermedad, toda vez que, la frecuencia es siempre mayor en niños nacidos por vía vaginal, lo que sugiere que la cesárea podría ejercer un efecto protector, de hecho, se especula sobre el costo-beneficio de ofrecer a las mujeres que tienen condilomas, una cesárea electiva en un esfuerzo por disminuir los nuevos casos de la PLJ (32,33).

Sin embargo, la práctica de la misma no se ha considerado como pauta en las gestantes con condilomatosis vaginal, en vista que la frecuencia de la PLJ es muy baja, de 4,3 por 100 000 niños (1). Con base en la Ley Orgánica sobre el Derecho de las Mujeres a una Vida Libre de Violencia (34), según la cual las pacientes tienen derecho a participar de las decisiones y aprobar las mismas mediante la firma de un consentimiento informado, es preciso recordar la importancia de explicar ampliamente y en términos sencillos, cuál es la situación y cuáles son los riesgos de que el producto del embarazo desarrolle la PLJ en la edad preescolar, con todas las consecuencias para que la paciente tome sus decisiones.

En vista de que las madres negaron la infección por VPH durante el embarazo, no se pudo establecer la relación con los tipos virales del niño. Sin embargo, se practicó la evaluación ginecológica exhaustiva de las mujeres en el momento actual. Llama la atención que siendo los tipos VPH 6 y 11 los más prevalentes en los niños, ninguna de las madres fuera positiva a virus de bajo riesgo. Hay que tomar en cuenta que han transcurrido entre 4 y 16 años desde el nacimiento y entre 2 y 5 años desde el diagnóstico de los niños. Si bien hasta los actuales momentos no se ha descrito un tratamiento definitivo para la infección genital por VPH, se conoce con claridad que la condición inmunológica de la paciente puede llevarla a erradicar la infección, razón por la cual, a pesar de que no se estableció una correlación entre los tipos virales de madres e hijos, no se puede descartar la presencia de la

infección materna en el momento del nacimiento (30).

Esta correlación se podría establecer o descartar, en un estudio de seguimiento de los recién nacidos de madres con condilomatosis genital, cuyo tipo viral se hubiese identificado. Según los resultados de esta serie, este estudio requeriría entre 2 y 12 años de seguimiento, un promedio de 6 años, que es la edad en la que se suele hacer el diagnóstico de PLJ. Por otro lado, considerando la frecuencia de PLJ encontrada, de 0,83 % de las consultas en un servicio especializado, sería preciso incluir un número muy elevado de mujeres con el diagnóstico.

De lo anteriormente mencionado se puede concluir que la PLJ es una entidad poco frecuente (0,83 %), que produce un cuadro de severidad variable, caracterizado por disnea y disfonía. Es producida por VPH 6 y 11 y se asocia con mayor frecuencia al nacimiento vía vaginal. En esta serie no se pudo establecer correlación entre los tipos virales de madres e hijos.

#### AGRADECIMIENTOS

Las autoras expresan su agradecimiento al personal del Laboratorio de Hematología Oncológica del Ministerio del Poder Popular para la Salud, por el procesamiento de las muestras maternas para tipificación de VPH y al Licenciado Douglas Angulo, por la asesoría estadística.

#### REFERENCIAS

1. Alarcón L, Arias J, Arce C, Lee Ch, Torres A, Yoffe Y, et al. Papilomatosis laríngea recurrente con transformación a carcinoma pulmonar. *Cirug. Parag.* 2013; 37 (1): 27-29.
2. Cáceres R, Medina T, González M, Mejía W, García P. Incidencia de la papilomatosis laríngea en pacientes que acudieron al departamento de otorrinolaringología, cirugía de cabeza y cuello del Hospital Dr. Salvador B. Gautier. *Rev Med Dom.* 2007;68(3):12-15.
3. Herrera E, Aguilar J, Torres K, Marina V. Tipificación del virus del papiloma humano en lesiones del epitelio respiratorio. *An Orl Mex.* 2013;58(4):207-210.
4. Fuchsman S Ayari. Papilomatosis laríngea EMC. *Otorrinolaringología* 2001;40:1-8.
5. Sedaghat S. Papilomatosis respiratoria recurrente y el rol de la vacunación antiVPH. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* [Internet]. 2013 Abr [citado 2014 Dic 10] ; 73(1): 89-93. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-48162013000100015&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162013000100015&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162013000100015>.
6. Acosta L, Carrasquel B. Papilomatosis laríngea en el Hospital J.M de los Ríos año 1990-1995. *Acta*

7. Castillo P, García R, Flores S, Nuñez C. Tratamiento combinado de la papilomatosis laringotraqueal con láser ND-YAG y cidofovir intralesional. *Neumonología y Cirugía de torax.* 2005; 64(1): 30-33.
8. Woc-Colburn L. Tipificación molecular del virus papiloma humano en hiperplasia multifocal epitelial y papilomatosis respiratoria juvenil en pacientes pediátrico-adolescentes en Guatemala, Universidad Francisco Marroquín, 2001. Disponible en <http://www.tesis.ufm.edu.gt/pdf/3234.pdf> . Revisado diciembre 20154.
9. Gutierrez L. Congenital infections of low frequency in newborns: some relevant aspects. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2011;68(1):7-20.
10. Ademà JM, Esteller E, Matíño E, Lopez R, Pedomonte G, Villatoro J. Obstrucción crónica de la vía área superior. *Pediatr Integral.* 2013; XVII (5):319-329.
11. Carreras R, Xercavins J, Checa M. Virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino. España: Editorial Médica Panamericana; 2008.
12. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(1): 1-17.
13. Wright T. HPV DNA Testing for Cervical Cancer Screening. *Int J Gynecol Obstet.* 2006; 95(1): S239-S246.
14. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004; 324(1):7-27.
15. Lizano M, Carrillo A, Contreras A. Infección por virus del Papiloma Humano Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. *Cancerología.* 2009;4:205-216.
16. De Palo G, Dexeus S, Chanen W. Patología y tratamiento del tracto genital inferior. 2da Ed. España: El Servier Masson; 2007.
17. Alonso P, Lazcano E, Hernández M. Cáncer cervicouterino: diagnóstico, prevención y control. 2da Ed. México; Editorial Médica Panamericana; 2005.
18. Wright T. Pathology of HPV infection at the cytologic and histologic levels: Basis for a 2-tiered morphologic classification system. *Int J Gynecol Obstet.* 2006;94(1):S22-S31.
19. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003;157(3):218-226.
20. Puranen M, Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjanen K, Syrjanen S. Vertical transmission of human papillomavirus from infected mothers to their newborn babies and persistence of the virus in childhood. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:694-699.
21. Cook TA, Brunschwig JP, Butel JS, Cohn AM, Goepfert H, Rawls WE. Laryngeal papilloma: etiologic and therapeutic considerations. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1973;82:649-655.

22. Quiney RE, Wells M, Lewis FA, Terry RM, Michaels L, Croft CB. Laryngeal Papillomatosis: Correlation between severity of disease and presence of HPV 6 and 11 detected by in situ DNA hybridization. *J Clinpathol.* 1989; 42: 694-698.
23. Glynn M, Sanford T, Hoover L, Kinsey W, Dobbs L, Bruegger D. Characterization of human papillomavirus in air way papillomas by histologic and biochemical analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999;108:1073-1077.
24. The Recurrent Respiratory Papillomatosis Foundation, 2004. Disponible en: <http://www.rppf.org/whatisRRP.html>.
25. Mézner Z, Jankovics I, Nagy A, Gerlinger I, Katona G. Recurrent laryngeal papillomatosis with oesophageal involvement in a 2 year old boy: successful treatment with the quadrivalent human papillomatosis vaccine. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015; 79(2):262-266.
26. Cuello G, Sánchez G, Jaramillo R, Quintero K, Baena A, O'Byrne A, et al. Clinical characteristics and HPV type in recurrent respiratory papillomatosis in Colombia. *Salud Publica Mex.* 2013;55(4): 416-420.
27. Armstrong L, Derkay C, Reeves W. Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP Task Force. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125:743-748.
28. Bello de Alford M, Caibe R G. Tipificación del Virus del Papiloma Humano en Papilomatosis Laríngea Recurrente Juvenil. *RFM.* 2001;24(1):62-65.
29. Lizano M, Carrillo A, Contreras A. infección por virus de papiloma humano: epidemiología, historia natural y carcinogénesis. *Cancerología* 2009; 4: 205-216.
30. Consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. S.E.G.O. La infección por papilomavirus, 2002. Disponible en: [http://www.aepcc.org/download/documentos/profesionales/consenso\\_vph\\_2002.pdf](http://www.aepcc.org/download/documentos/profesionales/consenso_vph_2002.pdf)
31. Pérez L, De Miguel F. Papilomatosis Respiratoria Recurrente: actualización y controversias acerca de cidofovir intralesional. *O.R.L. Aragón.* 2014; 17(1) 10-17.
32. Quintero N, Marquez G, Arteaga C, Olaya A, Aranda C. Virus del papiloma humano en el embarazo. Instituto Nacional de Perinatología, México. Disponible en <http://www.inper.mx/descargas/pdf/VPH.pdf> . Revisado diciembre 2014.
33. Andrus JG, Shapshay SM. Contemporary management of laryngeal papilloma in adults and children. *Otolaryngol Clin North Am.* 2006;39(1):135-158
34. Ley Orgánica Sobre el Derecho de las Mujeres a una Vida Libre de Violencia. Asamblea Nacional de la República Bolivariana de Venezuela, 2006. Disponible en: <http://venezuela.unfpa.org/doumentos>

## Terapia dual para infecciones gonocócicas

**RESUMEN:** La gonorrea es la segunda enfermedad de transmisión sexual bacteriana más frecuente en los Estados Unidos, con un estimado de 820 000 nuevas infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* que se producen cada año. La resistencia a los antimicrobianos limita el éxito del tratamiento, aumenta el riesgo de complicaciones, y puede facilitar la transmisión de infecciones de transmisión sexual. *Neisseria gonorrhoeae* ha desarrollado resistencia a las sulfonamidas, las tetraciclinas y la penicilina. La terapia dual con ceftriaxona y azitromicina sigue siendo el único régimen de primera línea recomendado para el tratamiento de la gonorrea en los Estados Unidos. La terapia dual con ceftriaxona y azitromicina debe administrarse juntos en el mismo día, preferentemente de forma simultánea, y bajo observación directa. Las mujeres embarazadas infectadas con *N. gonorrhoeae* deben ser tratadas con la terapia dual recomendada. No se necesita una cura de prueba para las pacientes diagnosticadas con gonorrea urogenital o rectal sin complicaciones que son tratadas con los regímenes recomendados o alternativos. La infección repetida por *N. gonorrhoeae* es frecuente entre las pacientes que han sido diagnosticadas y tratadas por gonorrea en los meses anteriores. La mayoría de estas infecciones son el resultado de una reinfección; por lo tanto, los médicos deben reexaminar a las pacientes con gonorrea 3 meses después del tratamiento. Las mujeres embarazadas con infección gonocócica prenatal deben ser reexaminadas en el tercer trimestre a menos que hayan sido tratadas recientemente.

Traducido por Rogelio Pérez D'Gregorio de: American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion Número 645, Noviembre 2015. Disponible en: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Gynecologic-Practice/Dual-Therapy-for-Gonococcal-Infections>