

ESTUDIO DEL PAPILOMA VIRUS HUMANO (HPV) EN AFECCIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS

Autores

Dra. Elisa Leyva Montero
Dr. Gustavo Córdova Ramos
Lic. Isis Amores Sánchez

Servicio

Otorrinolaringología

INTRODUCCIÓN

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es la neoplasia benigna más común de la laringe infantil. Su agente causal son los virus del papiloma humano (HPV) tipos 6 y 11, fundamentalmente. Los papilomas pueden cubrir el tracto aéreo y digestivo, y a menudo involucran la glotis.

Como su nombre lo indica, la erradicación de la enfermedad es difícil, dado que es recurrente y agresiva. Los síntomas iniciales son la ronquera o el llanto anormal. Otros síntomas incluyen estridor, afonía y dificultad respiratoria.

El papiloma virus humano es considerado un biomarcador de cáncer a nivel epitelial y se ha definido un nivel de asociación diferencial entre esta enfermedad y los diferentes tipos que infectan con más frecuencia al hombre. De tal forma tipos como 16, 18 y 33, presentan una **alta asociación** mientras que tipos como 6 y 11 presentan una baja asociación, debido a ésto es importante no sólo detectar la presencia del virus sino definir el tipo presente.

En los últimos 10 años se ha estudiado la asociación entre algunos tipos de virus papiloma humano con lesiones de origen epitelial. Han sido descritos hasta el momento más de setenta tipos de papiloma virus, los cuales se han dividido en base a su asociación con diferentes lesiones clínicas en tres clases; bajo, medio y alto riesgo de oncogenicidad.

Los tipos de **bajo riesgo** incluyen el 6 y el 11 y se han encontrado con mucha frecuencia en el tracto respiratorio superior, pero raramente se asocian a lesiones neoplásicas intraepiteliales.

En la categoría de riesgo medio se encuentran, tipos como el 31, 35 y 45 que se relacionan a menudo con neoplasias, pero rara vez con cánceres invasivos; finalmente la categoría de alta oncogenicidad, incluye tipos como el 16, 18 y 33 que están en 90 % de los cánceres y displasias cervicales; ésto explica la importancia que se le ha otorgado no sólo a la detección del virus sino también a la caracterización del tipo presente.

El Virus Papiloma Humano, considerado dentro de la familia de los papovavirus pertenece a la subfamilia del papiloma virus; es una especie altamente específica,

capaz de evolucionar a la par de su hospedero. El **virión** se compone de algunos pocos genes distribuidos en regiones codificadas primarias para algunas proteínas que interactúan con el genoma del hospedero promoviendo la replicación viral, mientras que las regiones secundarias de activan después de iniciado el proceso de replicación viral y codifican para las proteínas de la cápside viral.

La oncogenicidad de los Papiloma Virus Humano, se atribuye a la afinidad que tienen las proteínas virales E6 y E7 con el producto genético de la p53, retinoblastoma PRB y la proteína relacionada p107, inhibiendo sus funciones reguladoras del crecimiento celular.

Los métodos para el tipaje utilizado han sido fundamentalmente basados en la técnica de hibridación con sondas específicas para cada tipo.

Con el propósito de caracterizar a los pacientes con lesiones epiteliales laríngeas, decidimos realizar este estudio que permitirá diferenciar los tipos de papiloma virus humano de mayor interés.

OBJETIVOS

- Realizar la exéresis de papilomas laríngeos (eliminar esta palabra) mediante las técnicas establecidas (microcirugía laríngea) con láser CO₂ y/o microdebridador). En las localizaciones laríngeas. Quedaría así:
- Realizar exéresis de papilomas con LASER CO₂ y/o microdebridador, mediante las técnicas establecidas: como microcirugía laríngea para las localizaciones en este órgano
- Evitar el ingreso de pacientes que puedan ser operados en régimen ambulatorio.
- Lograr que los enfermos autorizados a ser tratados en régimen interno se ingresen el mismo día de la operación o el día antes, excepto en aquellos en que deba llevarse a cabo una preparación preoperatoria específica.
- Lograr que se incluyan en el protocolo de investigación los enfermos que cumplan los requisitos para ser incluidos.
- Realizar el seguimiento sistemático y con la periodicidad establecida a pacientes comprendidos en investigaciones.
- Realizar la tipificación viral en todos los casos.
- Realizar el tratamiento adyuvante con Interferón Alfa en todos los pacientes con Papilomatosis Respiratoria Recurrente.

DESARROLLO

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

El diagnóstico se realiza por los antecedentes, síntomas y el examen físico. El paciente refiere disfonía de tiempo variable de duración que puede acompañarse o

no de disnea y sensación de opresión cervical anterior si los papilomas se localizan en la laringe, y epístaxis u obstrucción nasal cuando la localización es nasosinusal. Generalmente no existe antecedente de importancia clínica. Al examen de laringoscopia indirecta o fibrolaringoscopia se observan las lesiones en forma de nódulos rojo-rosados únicos o múltiples, sésiles o pediculadas, a nivel de cualquier estructura de la laringe, preferentemente de las cuerdas vocales, aunque puede estar ocupando toda la laringe, y parte de la hipofaringe, esófago, traquea y bronquios, así como nariz, senos perinasales y oído externo.

Pruebas diagnósticas confirmatorias

- Estudios radiológicos: no
- Exéresis de papilomas por MCL en lesiones de localización laríngea y biopsia

Estudio de enfermedades asociadas

Las enfermedades asociadas que con mayor frecuencia se asocian a la papilomatosis respiratoria recurrente son:

- Respiratorias: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Cardiovasculares: cardiopatía isquémica e hipertensión arterial
- Asociación con enfermedades tumorales del pulmón, sobre todo en sujetos de la tercera edad.

Deben ser estudiadas para determinar el riesgo quirúrgico del enfermo y tratadas para lograr su compensación pues pueden ser fuente de complicaciones postoperatorias graves. Véanse los protocolos concernientes a cada una de estas condiciones en la especialidad correspondiente.

Otros exámenes diagnósticos

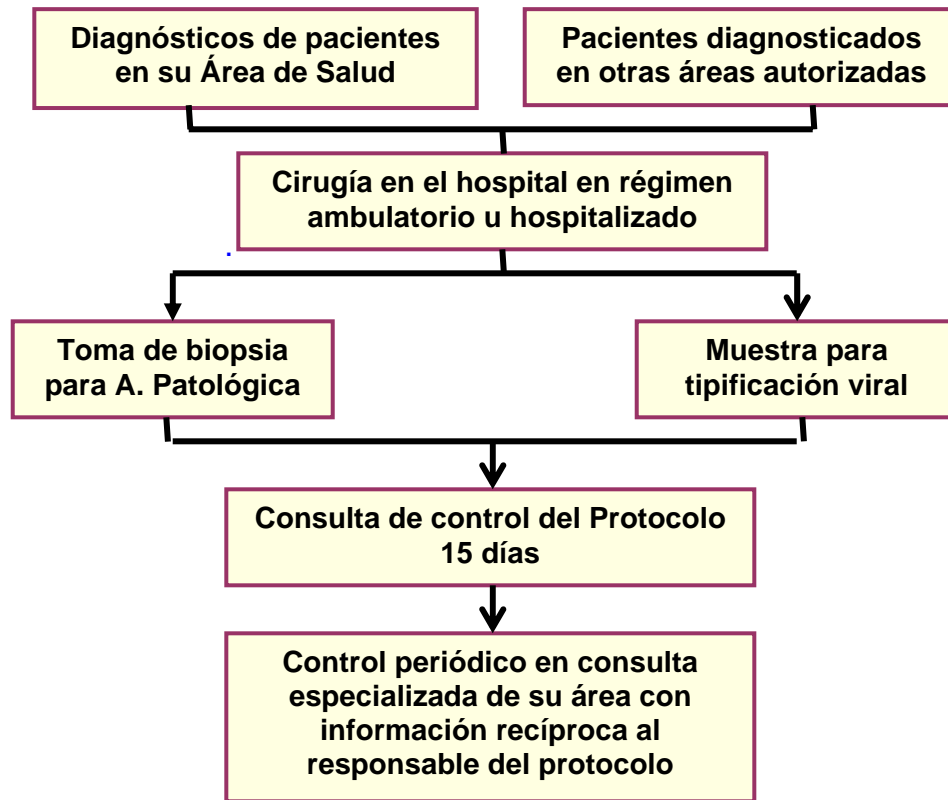
- Tipificación viral.

Selección de pacientes

Los que correspondan al protocolo de que se trate. Puede haber papilomas en diferentes localizaciones, tales como:

- Laringe
- Faringe
- Traquea y bronquios
- Lengua
- Fosas nasales y senos paranasales
- Oído externo

ALGORITMO DE DE DIAGNÓSTICO



Tratamiento

Preparación pre operatorio

Los estudios preoperatorios de rutina se indicarán teniendo en cuenta las normas que al efecto se instituyan:

- **Paciente < 40 años:** no será necesario ningún estudio de laboratorio o imagenológico de rutina.
- **Pacientes > 40 años:** se les indicará glicemia
- **Pacientes > 50 años:** glicemia y creatinina
- **Pacientes > 60 años:** se añadirán ECG y radiografía del tórax.

La evaluación clínica dictará la conveniencia de otros estudios, los que por supuesto no se considerarán rutina

Los pacientes serán incluidos en dos grupos:

- **Pacientes ingresados:** Se atenderán en este régimen los pacientes del área que tengan enfermedades asociadas que así lo aconsejen. Los enfermos que indefectiblemente tengan que ser tratados bajo un régimen interno serán ingresados el día antes o cuando sea posible el propio día de la cirugía. y si la evolución clínica no aconseja otra cosa serán dados de alta hospitalaria al día siguiente.

- ***Pacientes ambulatorios:*** pacientes de fuera del área de atracción a quienes por diferentes causas se considere deben ser tratados en nuestro centro. También en estos pacientes su estado clínico determinará la necesidad de ingreso.

Técnica anestésica

La anestesia puede ser general o local, según *Guía Prácticas* desarrollada por el servicio de Anestesiología y Reanimación. El uso de la anestesia local será por decisión del cirujano, siempre consultando al anestesiólogo o cuando éste último lo solicite por alguna causa específica.

Técnicas quirúrgicas

La microcirugía laríngea con láser CO₂ y el microdebridador, o uno de ellos, de acuerdo a la disponibilidad de este instrumental será lo establecido para la exéresis de los papilomas laríngeos, previa exéresis de dos muestras para biopsia y tipificación viral respectivamente, que se realizará con pinzas y tijeras microquirúrgicas, siendo de igual forma para otras localizaciones.

La muestra para tipificación viral se echará en un frasco con suero fisiológico rotulado y se entregará en el departamento de Genética Molecular inmediatamente que finalice el proceder quirúrgico.

La muestra para biopsia se echará en formol y se enviará al departamento de Anatomía Patológica, según lo establecido.

Cuidados pos operatorios en Unidades de Cuidados Especiales

- Sólo en enfermos en quienes ocurran complicaciones que así lo determinen.

Cuidados pos operatorios mediatos

- ***Paciente ambulatorio*** al ser dado de alta se le entregará su historia clínica ambulatoria donde se escribirá detalladamente el tratamiento que debe seguir, el tiempo de incapacidad laboral que se determine y la fecha de la primera consulta. Se prescribirán analgésicos como medicación específica y se orientará continuar cualquier régimen terapéutico previo; por ejemplo, tratamiento antihipertensivo. No están indicados antibióticos en este período.
- ***Pacientes ingresados:*** serán tratados de igual manera.

Alta hospitalaria

- Debe hacerse énfasis en el alta precoz. Se tratará que el alta se produzca al día siguiente de su operación

Seguimiento

- El seguimiento postoperatorio se llevará a cabo en la consulta externa del hospital o, en el área donde se haya asignado la consulta al cirujano especialista que participó en la operación. Los intervalos de consulta serán como sigue:

<i>Intervalo de consulta</i>	<i>1ª</i>	<i>2ª</i>	<i>3ª</i>	<i>4ª</i>	<i>5ª</i>
Al alta	15 días	30 días*	3 meses	6 meses	1 año
Objetivo	Evolución	Evolución	Evolución	Evolución	Evolución

(*) O antes si se considera que el periodo de incapacidad pos operatoria debe ser < 30 días.

EVALUACIÓN Y CONTROL

<i>Indicadores de estructura</i>		<i>Plan%</i>	<i>Bueno</i>	<i>Regular</i>	<i>Malo</i>
Recursos humanos	Equipo médico y auxiliares entrenados en el contenido de este PA	5	5	4	3
Recursos materiales	Aseguramiento instrumental y equipos médicos según PA	95	95	--	< 80
	Disponer de los medicamentos expuestos en el PA	95	95	--	< 80
	Disponer de los recursos para la aplicación de investigaciones	95	95	--	< 80
	Aseguramiento instrumental y equipos médicos según PA	95	95	--	< 80
Organizativos	Planilla recogida datos del PA	100	100	-	<100
	Base de datos electrónica	100	100	-	<100
<i>Indicadores de procesos</i>		<i>Plan%</i>	<i>Bueno</i>	<i>Regular</i>	<i>Malo</i>
% pacientes a los que se les aplicó la técnica establecida (supervisión del personal más calificado) según establecen los criterios del PA		100	95-100	90-94	< 90
% pacientes con control de la causa de ingreso y de la estadía pre y postoperatoria		100	95-100	90-94	< 90
% pacientes operados con los requisitos para ser incluido en el PA		95-100	95-100	90-94	< 90
% pacientes atendidos en régimen hospitalario en que se evaluaron las razones para ello		95-100	95-100	90-94	< 90
% pacientes con seguimiento según está establecido en este protocolo		≥ 90	≥ 90	80-89	< 80
<i>Indicadores de resultados</i>		<i>Plan%</i>	<i>Bueno</i>	<i>Regular</i>	<i>Malo</i>
% pacientes con resultados exitosos/pacientes operados		≥ 90	≥ 90	80-89	< 80
% pacientes operados, sin recidivas o con control de recidivas mediante un intervalo libre de enfermedad más prolongado.		≥ 90	≥ 90	80-89	< 80
% pacientes con adherencia al tratamiento		≥ 90	≥ 90	80-89	< 80
% pacientes con estenosis cicatrizales		< 0,01	< 0,01	0,01-0,03	0,04-0,05
% pacientes con virus de mayor oncogenicidad con control más riguroso para prevenir futuras lesiones malignas		< 0,5	< 0,5	0,5-1	> 1

Información al paciente y familiares

Cuando el paciente acuda a la consulta de Otorrinolaringología será entrevistado y examinado, se le hará el diagnóstico presuntivo de su enfermedad, dándosele a conocer cual es el procedimiento de elección para realizar el diagnóstico positivo, seleccionándose en este caso la exéresis y biopsia en salón de operaciones bajo anestesia general o local de acuerdo a la localización de los papilomas.

Se le informa al paciente de los riesgos a que será sometido y de la conveniencia de realizar dicho procedimiento, para lograr el control o la cura de su enfermedad, así como el tratamiento adyuvante con interferón alfa y sus reacciones adversas en los casos de papilomatosis laríngea recurrente.

Esta misma explicación se le daría al familiar acompañante si así lo solicitara.

Siempre durante las consultas subsiguientes se intercambian entre el médico y el paciente el resultado de su evolución y el grado de mejoría que paulatinamente va presentando el paciente, aclarando dudas que puedan presentarse en el curso del tratamiento.

Es muy importante instar al paciente a la asistencia a las consultas de seguimiento posoperatorios y otras consultas especializadas si así lo necesitara, como es el caso de alergia, medicina interna, inmunología, hematología, etc., para poder tener un mayor éxito en nuestra labor, pues en muchas ocasiones estas patologías otorrinolaringológicas forman parte de una enfermedad sistémica de base que deben ser tratadas en conjunto.

Bibliografía

1. Detection of Human papillomavirus in esophageal carcinoma. Journal of medicine Virology 68; 412-416 (2002).
2. Dueñas y Col. Uso de Interferón Alfa en la Papilomatosis Laríngea. ocho años de programa nacional en Cuba .Acta otorrynolaringology 1998.
3. Derkay CS, Darrow DH. Recurrent respiratory papillomatosis. Ann Otol Rhinol Laryngol 2006; 115: 1-11.
4. Reidy PM, Dedo HH, Rabah R, Field JB, Mathog RH, Gregoire L, Lancaster WD. Integration of human papillomavirus type 11 in recurrent respiratory papilloma-associated cancer. Laryngoscope 2004; 114: 1906-9.
5. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, and Broker TR, Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large paediatric population. Laryngoscope 2004; 114: 1-23.
6. Nodarse-Cuni H, Iznaga-Marin N, Viera-Alvarez D, Rodriguez-Gomez H,
7. Fernández-Fernández H, Blanco-López Y, Viada-González C, López-Saura P; Cuban Group for the Study of Interferon in Recurrent Respiratory Papillomatosis. Interferon alpha-2b as adjuvant treatment of recurrent

- respiratory papillomatosis in Cuba: National Programme (1994-1999 report). J Laryngol Otol 2004; 118:681-7.
8. Schraff S, Derkay CS, Burke B, Lawson L. American Society of Pediatric Otolaryngology members experience with recurrent respiratory papillomatosis and the use of adjuvant therapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130: 1039-42.
 9. Detection of Human papillomavirus in esophageal carcinoma. Journal of medicine Virology 68;412-416 (2002).
 10. Gorodner Ofelia Z. de. Schelover Eduardo R.; Nakasone Aiksa A.; Carcinoma de laringe asociado a efecto citopático por Virus del Papiloma Humano en un Hospital de Corrientes. Reuniones de Comunicaciones Científicas y Tecnológicas. Universidad Nacional del Nordeste. Ciencias Médicas. 2002.
 11. Schelover et al. Detección del Virus del Papiloma Humano (HPV) en carcinoma laríngeo. Reuniones de Comunicaciones Científicas y Tecnológicas. Universidad Nacional del Nordeste. Ciencias Médicas. 2004. PJ.132.
 12. Christopher N. Prichard, M.D. Otolaryngologic Manifestations of HIV June 10, 2004.
 13. Dr. Javier Cortes et al. El virus del papiloma humano (HPV) y lesiones asociadas. Documento de consenso de las sociedades científicas. Vacunas profilácticas frente al hpv. grupo sanofi pasteur msd .2005
 14. Burchell AN, Winer RL, De Sanjosé S, Franco E. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. Vaccine 2006;24(Supl 3): S3/52-61.
 15. International Committee on Taxonomy of Viruses. (Acceso 19 Dic 2006). Disponible en: <http://phene.cpmc.columbia.edu/Ictv/index.htm>