

Título: PAPILOMA VIRUS HUMANO (HPV) EN AFECIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS

Autoras:

Dra. Elisa Leyva Montero.

Especialista de 2º Grado en Otorrinolaringología, Máster en enfermedades infecciosas, Profesora Auxiliar.

Dra. Marta Ortega Lamas

Especialista de 2º Grado en Otorrinolaringología, Máster en enfermedades infecciosas, Profesora Auxiliar y Consultante.

Servicio de Otorrinolaringología

Email: orl@hha.sld.cu

Introducción

La infección causada en el epitelio respiratorio por el papiloma virus humano (HPV) se denomina papilomatosis respiratoria recurrente (PRR), la cual se considera la neoplasia benigna más frecuente en la laringe infantil. Debido a su elevado potencial de recurrencia, localización múltiple, especialmente en laringe, y conocimiento incompleto del mecanismo patogénico, el índice de prevalencia de la enfermedad se mantiene elevado y, en el tiempo, se ha convertido en un verdadero problema terapéutico.

El papiloma virus humano perteneciente a la familia papovaviridae, es un agente biológico que comprende un grupo de virus no envueltos, de ácido desoxirribonucleico (ADN) pequeño, que se replican en el núcleo de las células epiteliales no permisivas (tropismo celular), con gran afinidad por órganos tubulares en contacto con el exterior, como: fosas nasales, cavidad oral, faringe,

laringe, tráquea, bronquios, esófago, vagina, etc.; y es capaz de provocar lesiones benignas, premalignas y malignas en cualquier parte de las mucosas y de la piel en ambos sexos.

Objetivos:

- 1. Realizar exéresis de papilomas con LASER CO2 y/o microdebridador, mediante las técnicas establecidas: como microcirugía laríngea para las localizaciones en este órgano
- 2. Evitar el ingreso de pacientes que puedan ser operados en régimen ambulatorio.
- 3. 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.
- 4. Lograr que se incluyan en el protocolo de investigación los enfermos que cumplan los requisitos para ser incluidos.
- 5. Realizar el seguimiento sistemático y con la periodicidad establecida a pacientes comprendidos en investigaciones.
- 6. Realizar la tipificación viral en todos los casos.
- 7. Realizar el tratamiento adyuvante con Interferón Alfa en todos los pacientes con Papilomatosis Respiratoria Recurrente.

Desarrollo

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Diagnóstico clínico:

– Los síntomas están dados por:

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 epistaxis u obstrucción nasal cuando la localización es nasosinusal.

– Los signos posibles son:

Al examen de laringoscopia indirecta, fibro-naso-laringoscopia o laringoendoscopia o endoscopia nasal, así como el examen directo de la cavidad oral y faríngea y la otoscopia de acuerdo a la localización de los papilomas, se observan las lesiones en forma de nódulos grisáceos-blanquecinos o rosados únicos o múltiples, sésiles o pediculadas, en cualquier estructura de la laringe, preferentemente en las cuerdas vocales, aunque puede estar ocupando toda la laringe, y parte de la cavidad oral, faringe e hipofaringe, esófago, tráquea y bronquios, así como nariz, senos perinasales y oído externo.

Criterios histológicos:

Todas las muestras que fueron analizadas (en estudio realizado) por el método histopatológico, se fijaron en una solución amortiguadora de formol al 10 % y luego incluidas en parafina. Se realizaron cortes de 5 µm y coloración con hematoxilina-eosina (H-E), para la interpretación con el microscopio de luz, donde se apreció el aspecto digitiforme del papiloma, con los ejes conjuntivo vasculares, cubierto de epitelio escamoso estratificado, con presencia de coilocitos al ser cortados de manera transversal y longitudinal

Diagnóstico molecular:

La detección se realiza amplificando un fragmento de ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), basados en la técnica de hibridación con sondas específicas, mediante la digestión consecutiva de dicho fragmento en tres enzimas de restricción, lo que permite diferenciar los 33 tipos de HPV de mayor importancia clínica Rsa I, DDeI, Hinc II, correspondientes a los tipos 6; 16; 18; 31; 33 y 56.

Clasificación:

Se diferencian dos formas clínicas (Papilomatosis laríngea difusa (juvenil), múltiple y habitualmente en el niño.

– Papiloma del adulto, generalmente único, casi exclusivo del adulto, cuya malignización es más frecuente.

Pruebas básicas confirmatorias o ambas

Las pruebas que confirman el diagnóstico son:

– Biopsia de las lesiones y su estudio histopatológico: para determinar la presencia de coilocitos, hiperplasia epitelial e hiperqueratosis que confirman el diagnóstico de infección por virus del papiloma humano.

– Mediante el método de estudio molecular de reacción en cadena de la polimerasa se realiza la detección y tipificación viral.

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

- Paciente <40 años: no es necesario ningún estudio de rutina.
- Pacientes >40 años: se les indica glucemia.
- Pacientes >50 años: glucemia y creatinina.

- Pacientes >60 años: se añaden a los anteriores el electrocardiograma (ECG) y la radiografía del tórax.

-La evaluación clínica dicta la conveniencia de otros estudios, los que no se consideran rutina.

Estudio de enfermedades asociadas

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

Recomendaciones terapéuticas

Los pacientes son incluidos en dos grupos:

- Pacientes ingresados: se atienden 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, son ingresados el día antes o cuando sea posible el propio día de la cirugía, y si la evolución clínica no aconseja otra alternativa, son dados de alta hospitalaria al día siguiente.
- Pacientes ambulatorios: son los del área de atención o no, a quienes por diferentes causas se considere deben ser tratados en el centro. También en estos pacientes su estado clínico determina la necesidad de ingreso.

Tratamiento higiénico-dietético

- La dieta debe ser blanda a partir de las 6 h después de la cirugía, y libre el día siguiente.

- El reposo en cama es relativo y la posición libre reposo en cama es relativo y la posición libre.

Terapia operatoria

Indicaciones

- Lesiones papilomatosas en diferentes localizaciones, de la esfera ORL tales como:

- Laringe.
- Faringe.
- Tráquea, bronquios y lengua.
- Fosas nasales y senos paranasales.
- Oído externo.

Contraindicaciones

- Las que deriven de una enfermedad asociada que contraindique la anestesia general para la localización laríngea, pues las demás localizaciones no requieren de anestesia general.

Preparación preoperatoria

A los pacientes que van a ser operados en régimen ambulatorio, se les realiza una consulta anestésica previa a la fecha de la cirugía, en la cual se les recomienda:

- Dieta libre el día antes de la cirugía.
- Ayunas el día de la cirugía.
- Administrarse los medicamentos que habitualmente utiliza a las 6:00 a.m. y con muy poca agua.
- Asistir al Departamento de Información del hospital a las 7:30 a.m. con un acompañante y su historia clínica ambulatoria, historia anestésica y chequeo preoperatorio.

- Se les explica que una vez sean operados y recuperados, pueden regresar a sus casas, si no requieren una vigilancia que aconseje el ingreso.
- De igual forma será para los pacientes en régimen hospitalario, excepto que la consulta de anestesia se realiza en la sala de hospitalización el día del ingreso (el día antes de la cirugía) y se egresan al día siguiente de la cirugía.

Técnicas

Técnica anestésica:

- La anestesia puede ser general o local, según Guía Práctica desarrollada por el servicio de Anestesiología y Reanimación.
- Para la localización laríngea de los papilomas se utiliza la anestesia general, excepto que por decisión del cirujano, siempre consultando al anestesiólogo o cuando este último lo solicite por alguna causa específica, será con anestesia local, las demás localizaciones se operan con anestesia local.

Técnicas quirúrgicas:

- Microcirugía laríngea con pinzas y tijeras (para las localizaciones laríngeas): Requiere de instrumental para laringoscopia directa de suspensión y un microscopio quirúrgico con un objetivo con distancia focal de 300-400 mm que permita suficiente espacio para operar. Además, se requiere una fuente de luz de fibra óptica para el laringoscopio, y un salón de operaciones dotado de un anestesiólogo entrenado en este tipo de procedimiento.
- El paciente debe ser sometido a anestesia general, con tubo endotraqueal de pequeño calibre de 4,5-6 (para que no ocupe todo el espacio glótico y permita ver la laringe). Se coloca el laringoscopio No. 2 o 3 con el paciente en posición dorsal y

cuello en hiperextensión en posición de Rose hasta visualizar la laringe; se procede a fijarlo con el sistema de suspensión disponible. Luego se procede a enfocar la imagen con el microscopio quirúrgico a una distancia que permita amplificar la imagen sin obstaculizar la manipulación del instrumental quirúrgico (De Jako-Kleinsasser) y, a continuación, se realiza la exéresis de las lesiones con pinzas y tijeras microquirúrgicas, previa exéresis de dos muestras para biopsia y tipificación viral respectivamente, comprobando la ausencia de lesiones papilomatosas. Se aspira la sangre hasta lograr la hemostasia, se retira el microscopio y el laringoscopio.

– Microcirugía laríngea con láser CO2 o microdebridador o ambos.

El proceder es el mismo, para lo cual se debe usar un tubo anestésico blindado o en su defecto cubierto por un papel de aluminio, para evitar que sea perforado por el láser. Previa exéresis de la mayor cantidad de papilomas con pinzas y tijeras microquirúrgicas, se procede a sublimar la lesión o el lecho de esta con un haz de láser CO2 a una potencia de 3-5 Watts, de modo continuo, con un equipo láser quirúrgico de CO2 DEKA SmartXide, para lo cual se cubrirán los ojos del paciente con un paño embebido en agua y /o gafas para dicho fin, y se coloca una tira de gasa embebida en suero fisiológico atada a una sutura de seda que servirá de guía, en la subglotis, para proteger la tráquea y el balón del tubo anestésico. Si se dispone de un microdebridador laríngeo, la exéresis se realiza con este.

Para otras localizaciones, la exéresis se realiza con las pinzas disponibles en los sets quirúrgicos acorde a la localización, mediante láser CO2 o por medio de la aplicación de criocirugía (Ver Protocolos de criocirugía).

- La muestra para tipificación viral se echa en un frasco con suero fisiológico rotulado y se entrega en el departamento de Genética Molecular, inmediatamente que finalice el proceder quirúrgico.
- La muestra para biopsia se echa en formol y se envía al Departamento de Anatomía Patológica, según lo establecido.

Cuidados posoperatorios en Unidades de Cuidados Especiales

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

Cuidados posoperatorios mediatos:

- Paciente ambulatorio: al ser dado de alta se le entrega su historia clínica ambulatoria donde se escribe 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 le orienta continuar cualquier régimen terapéutico previo; por ejemplo, tratamiento antihipertensivo. No están indicados los antibióticos en este periodo.
- Pacientes ingresados: serán tratados de igual manera.

Alta hospitalaria

- Se debe hacer énfasis en el alta precoz. Se tratará que el alta ocurra al día siguiente de su operación.

En la figura 1 se muestra el algoritmo de diagnóstico y tratamiento de las afecciones otorrinolaringológicas por el papiloma virus humano.

Tratamiento adyuvante

– A los pacientes con diagnóstico confirmado por anatomía patológica de papilomatosis respiratoria recurrente, se les indica el esquema de: interferón

Interferón Alfa 2 B recombinante:

6000 000 de UI IM 3 veces por semana durante 1 mes.

3000 000 de UI IM 3 veces por semana durante 3 meses.

3000 000 de UI IM 2 veces por semana durante 8 meses.

6000 000 de UI IM 1 vez al mes durante 1 año.

En caso de disponibilidad, el Interferón Alfa 2 B recombinante será sustituido por Interferón Pegilado 1 bulbo (1,5 mcg) el cual se administrará 1bb i.m. ,1 vez por semana, durante un año según recomendación de los fabricantes.

Si existe recidiva se realizará nueva exéresis y se regresa a la dosis anterior, continuando posteriormente según esquema, hasta lograr el control de la enfermedad, mediante la desaparición de las recidivas.

Seguimiento:

– El seguimiento posoperatorio se lleva 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 se observa en el cuadro 1.

Si en un periodo de 5 años no se logra eliminar las recidivas, se suspende el tratamiento con interferón.

Escala para describir la severidad del compromiso, con la finalidad de hacer más objetiva la calificación de severidad y más fácilmente comparables los resultados

de tratamiento. La escala más conocida es la desarrollada por Derkay, en esta se realiza una puntuación de 0-3 para cada sitio anatómico del tracto aerodigestivo (0 lesión ausente, 1 lesión superficial, 2 lesión levantada, 3 lesión abultada), la suma de estos da un puntaje anatómico; además de un punto adicional por localización y uno si la luz se estrecha en más de un tercio, que al sumarse dan un puntaje clínico.

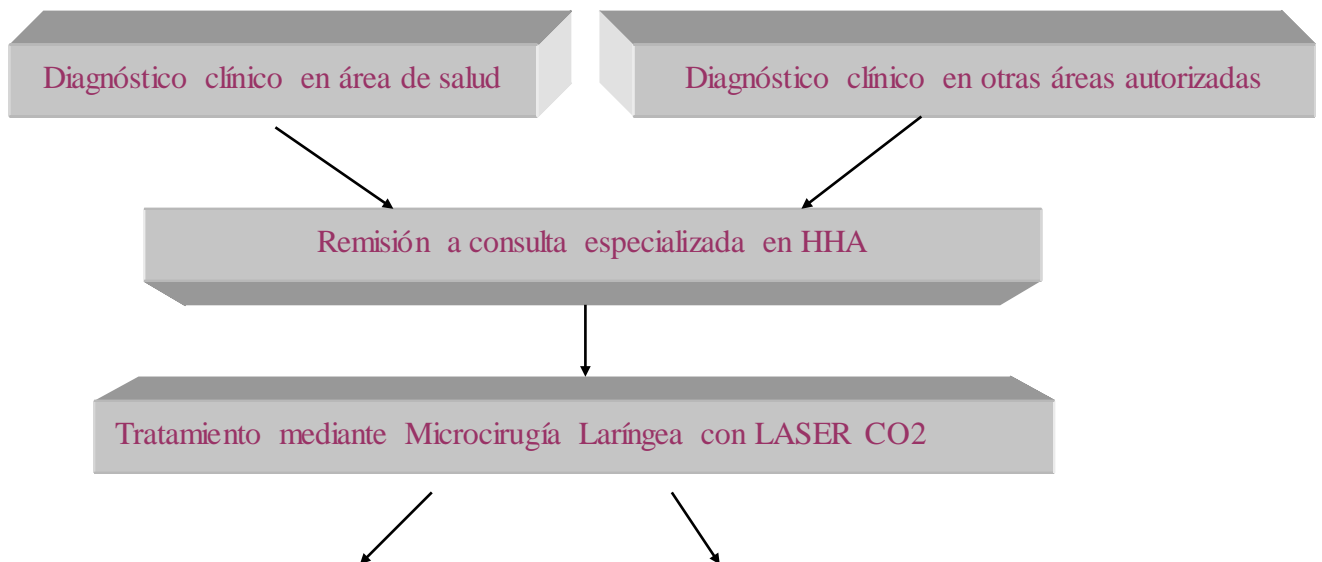
Cuadro 1. Seguimiento por consulta en el posoperatorio

Intervalo de consulta al alta

	1ra	2da-12va	2do Año	Hasta 5to. Año
	15 días	30 días	3meses	cada 1 Año
Objetivo	Evolución	Evolución	Evolución	Evolución.

Fig. 1. Esquema para el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones Otorrinolaringológicas por el papiloma virus humano.

Algoritmo de diagnóstico



Muestra de tejido en suero fisiológico para estudio genético viral

Muestra de tejido en formol para estudio histopatológico

Consulta especializada para evaluar resultados a los 15 días. Tratamiento adyuvante con Interferón Alfa

CONSULTAS DE PROTOCOLIZACIÓN

Indicadores

Indicadores de estructura		Estándar
Recursos humanos	% equipo médico y auxiliares entrenados en el contenido de este PA	>95%
Recursos	% de medicamentos en el PA	>95%
Materiales	% de los recursos para las Investigaciones.	>95%
	% de instrumental y equipos médicos según PA	>95
	% de planillas para la recogida de datos	100%
Recursos Organizativos	% de planillas introducidas en la base de datos electrónica	100%
Indicadores de procesos		Estándar
	% de pacientes a los que se les aplicará la técnica establecida (supervisión del personal más calificado) según PA	100%
	% de pacientes con control de la causa de ingreso y de la estadía pre y pos operatoria	100%
	% de pacientes a ser operados con los requisitos para ser incluidos en el PA	>95%
	% de pacientes para ser atendidos en régimen Hospitalario, en los que se evaluarán las razones para ello	>95%

% de pacientes con seguimiento, según está establecido en el PA	>90%
Indicadores de resultados	Estándar
% de pacientes sin recidivas al año	>85%
% de disminución de la escala de severidad al finalizar el tratamiento de 1 año, en 65% de los pacientes	>2,9%
% de pacientes operados sin recidivas o con control de recidivas mediante Intervalo libre de enfermedad más prolongado de 6 meses/año	>80%
% de pacientes con adherencia al tratamiento	>85%
% de pacientes con estenosis cicatrizal	<0.01%
% de pacientes con virus de mayor oncogenicidad con control más riguroso para prevenir futuras lesiones malignas	<0,5%

Bibliografía

Ahn, J. & Best, (2016). SRA Curr Otorhinolaryngol Rep . 4: 67. doi: 10.1007/s40136-016-0111-7 46

Burchell AN, Winer RL, De Sanjosé S, Franco E. (2006). Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. Vaccine;24 (Supl 3): S3/52-61.

Derkey C, Volsky P, Rosen C, Pransky S, et al. (2013). Current use of intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis.

Tai Cong Luong, Dra. Adriana Scrigni, Dra. Silvina Ruvinsky, Alejandro Cocciaglia y Dr. Hernán Rowensztein. (2015). Papilomatosis respiratoria recurrente. Caso Clínico. Arch. argent. pediatr. vol.113 no.4. Buenos Aires ago.

Gorodner Ofelia Z. de. Schelover Eduardo R.; Nakasone Aiksa A.; (2002).

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.

Haug CJ. Aug 21 (2008) Human papillomavirus vaccination--reasons for caution. *N Engl J Med.* ;359(8):861-2. [\[Medline\]](#).

International Committee on Taxonomy of Viruses. (2015). Disponible en:<http://phene.cpmc.columbia.edu/lctv/index.htm>.

Javier Cortes et al. (2015). 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 *Laryngoscope*;123(3):705-12.

Kim JJ, Goldie SJ. (2012) Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med.* ;359(8):821-32. [\[Medline\]](#)

Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. (2007). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 7;56:1-24. [\[Medline\]](#)

Michael Mohr et al. (2014). Rapid response to systemic bevacizumab therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Oncology Letters*1912-1918 DOI: 10.3892/ol.2486.

Nodarse-Cuni López-Saura P; (2004) 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*; 118:681-7.

Parkin DM, Bray F. Chapter 2: Aug 31 (2016);The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 24 Suppl 3:S3/11-25. [\[Medline\]](#)

Reidy PM, Dedo HH, Rabah R, Field JB, Mathog RH, Gregoire L, Lancaster WD. (2004). Integration of human papillomavirus type 11 in recurrent respiratory papilloma-associated cancer. *Laryngoscope*; 114: 1906-9.

Rogers D, Ojha S, Maurer R, Hartnick C. (2013). Use of adjuvant intralesional bevacizumab for aggressive respiratory papillomatosis in children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*;139(5):496-501.

Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG. (2007) Vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) *CA Cancer J Ameri Clin.* ;57(1):7-28. [\[Medline\]](#)

Tai Cong Luong, Dra. Adriana Scrigni, Dra. Silvana Ruvinsky, Alejandro Cocciaglia y Dr. Hernán Rowensztein.(2015). Papilomatosis respiratoria recurrente. Caso Clínico. *Arch. argent. pediatr.* vol.113 no.4. Buenos Aires ago

Unne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. (2007). Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA.* ;297(8):813-9. [\[Medline\]](#)

Wiatrak BJ, Wiatrak DW, and Broker TR, Lewis L. (2004). 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*; 114: 1-23.

% con virus de mayor oncogenicidad con control más
Riguroso para prevenir futuras lesiones malignas

<0,5