

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Resultados terapéuticos de la papilomatosis respiratoria recurrente en otorrinolaringología Hospital de Clínicas periodo 2005 a 2020

### Therapeutic results of recurrent respiratory papillomatosis in otorhinolaryngology Hospital de Clinicas period 2005 to 2020

Pires Cardozo, Francisco Adrián<sup>1</sup>; Mena Canata, Carlos<sup>1</sup>; Ortiz Bogado, José Luis<sup>1</sup>;  
Tornaco Maidana, Raúl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Cátedra y Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. San Lorenzo, Paraguay.

#### Como referenciar este artículo | How to reference this article:

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. (Asunción)*, Agosto - 2022; 55(2): 68-81

## RESUMEN

**Introducción:** La papilomatosis respiratoria recurrente es el crecimiento de lesiones papilomatosas en el tracto aerodigestivo causada por el virus del papiloma humano, aparece más entre los 3 y 6 años (juvenil) y entre la tercera y quinta décadas (adulto). Los síntomas suelen ser disfonía y dificultad respiratoria. La terapéutica consiste en la resección de lesiones y terapia adyuvante (bevacizumab e interferón). Su curso es variable, tiende a recidivar y maligniza en 3-7%, más en adultos. **Objetivos:** Describir resultados terapéuticos de la papilomatosis respiratoria recurrente en nuestro servicio. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, descriptivo con asociación cruzada, transversal, retrospectivo, muestreo no probabilístico de casos consecutivos, de pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente operados en la Cátedra y Servicio Otorrinolaringología del Hospital de Clínicas en el periodo 2005-2020. **Resultados:** Se estudiaron 40 pacientes, 65% hombres y 35% mujeres; 35% adultos y 65% juveniles. La media de edad fue  $16,05 \pm 18,042$  años; en los casos juveniles fue  $4,69 \pm 2,908$  años, en los adultos  $37,14 \pm 14,94$  años. Se observaron alteraciones de la voz en el 100% y de la mecánica respiratoria en el 72,5%. Se contabilizaron 119 procedimientos, en 11 pacientes se realizó solamente resección, 29 con adyuvancia, de estos 22,5% recibieron bevacizumab y 50% interferón. No hubo diferencia significativa en la media de tiempo sin lesiones entre jóvenes y adultos ( $p > 0,05$ ), pero si según la terapéutica con tendencia favorable con la adyuvancia, sobre todo con bevacizumab. Se constató displasia en 10% y malignización en 2,5%. La afectación fue: glotis 100% (cuerda vocal derecha 92,5%, izquierda 82,5%, ambas 77,5%, comisura anterior 62,5%), supraglotis 20% y subglotis 10%. El promedio de número de áreas afectas fue  $3,34 \pm 1,274$ , hubo una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) entre los casos adultos ( $2,071 \pm 0,379$ ) y juveniles ( $3,846 \pm 1,015$ ) constatándose mayor afectación en este último. **Conclusión:** La mayor parte fueron casos juveniles masculinos. Las zonas más afectas fueron la glotis, sobre todo cuerdas vocales. En jóvenes se vio mayor número de regiones

**Autor correspondiente:** Dr. Francisco Adrián Pires Cardozo. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Otorrinolaringología. San Lorenzo, Paraguay. E-mail: franpires950@gmail.com

Fecha de recepción el 12 de Junio del 2022; aceptado el 13 de Julio del 2022.

afectas. Todos presentaban disfonía o afonía, seguido por dificultad respiratoria. Las terapéuticas fueron resección quirúrgica sola o asociada a adyuvancia (bevacizumab o Interferón). El tiempo de recurrencia fue mayor al emplear adyuvancia terapéutica con tendencia favorable hacia el bevacizumab. La malignización ocurrió en un caso.

**Palabras Clave:** Papiloma, disfonía, infecciones por papilomavirus, Papillomaviridae, Dificultad respiratoria.

## ABSTRACT

**Introduction:** Recurrent respiratory papillomatosis is the growth of papillomatous lesions in the aerodigestive tract caused by human papillomavirus, appears more between the ages of 3 and 6 years (juvenile) and between the third and fifth decades (adult). Symptoms are usually dysphonia and respiratory distress. The therapy consists of resection of lesions and adjuvant therapy (bevacizumab and interferon). Its course is variable, it tends to recur and malignancy occurs in 3-7%, more in adults. **Objectives:** To describe therapeutic results of recurrent respiratory papillomatosis in our service. **Materials and methods:** Observational, descriptive, cross-sectional, cross-sectional, retrospective, retrospective, non-probabilistic sampling of consecutive cases, of patients with recurrent respiratory papillomatosis operated in the Otorhinolaryngology Department of the Hospital de Clínicas in the period 2005-2020. **Results:** We studied 40 patients, 65% male and 35% female; 35% adults and 65% juveniles. Mean age was  $16.05 \pm 18.042$  years. In juvenile cases the mean age was  $4.69 \pm 2.908$  years, in adults  $37.14 \pm 14.94$  years. Voice alterations were observed in 100% and respiratory mechanics in 72.5%. There were 119 procedures, 11 laryngeal microsurgery alone, 29 associated with adjuvant, of these 22.5% received bevacizumab and 50% interferon. There was no significant difference in the mean time without lesions between young people and adults ( $p > 0.05$ ), but there was a favorable trend with adjuvant therapy, especially with bevacizumab. Dysplasia was found in 10% and malignization in 2.5%. The involvement was: glottis 100% (right vocal cord 92.5%, left 82.5%, both 77.5%, anterior commissure 62.5%), supraglottis 20% and subglottis 10%. The average number of affected areas was  $3.34 \pm 1.274$ , there was a significant difference ( $p < 0.05$ ) between adult ( $2.071 \pm 0.379$ ) and juvenile ( $3.846 \pm 1.015$ ) cases, with greater involvement in the latter. **Conclusion:** Most of the cases were juvenile male cases. The most affected areas were the glottis, especially vocal cords. A greater number of affected regions were seen in young people. All presented dysphonia or aphonia, followed by respiratory distress. Therapeutics were surgical resection alone or associated with adjuvant therapy (bevacizumab or interferon). The time to recurrence was longer when adjuvant therapy was used, with a favorable trend towards bevacizumab. Malignization occurred in one case.

**Keywords:** Papilloma, Dysphonia, Papillomavirus Infections, Papillomaviridae, Respiratory Distress.

## INTRODUCCIÓN

La Papilomatosis Respiratoria Recurrente (PRR) se define como el crecimiento benigno recurrente de lesiones papilomatosas en el tracto aerodigestivo superior que puede comprometer la vocalización, la respiración y la deglución.<sup>1</sup> No es una enfermedad muy frecuente pero aun así implica un gran impacto económico y en la calidad de vida de los pacientes, las estimaciones de la prevalencia

de incidencia de la PRR son imprecisas, en nuestra región en el estudio del 2020 en los cinco mayores centros regionales de Salud del interior de São Paulo Brasil se encontró una incidencia y prevalencia de 1,87-11,46 y 6,86-22,92 por 1.000.000 de habitantes respectivamente (1,2).

Es causada por un virus ADN de la familia Papillomaviridae llamado Virus del Papiloma

Humano o VPH, ésta es la lesión benigna más frecuente causada por este virus, sobre todo por los tipos 6 y 11 hasta en 50 a 100% de casos, también pueden deberse a otros subtipos como el 16 y 18 de mayor riesgo oncológico (2,5).

Puede presentarse a cualquier edad, pero se suele dar en dos picos de forma bimodal, entre los 3 y 6 años, que es el rango etario más frecuente; y entre la tercera y quinta décadas de vida (a partir de los 20 años aproximadamente) que coincide con el inicio de las relaciones sexuales (6,9).

Se la puede dividir en dos entidades clínicas, la Papilomatosis Respiratoria Juvenil (PRRJ) y la adulta (PRRA), la juvenil va desde el periodo postnatal hasta los 14, histológicamente no existe una diferencia, pero tienen un comportamiento clínico distinto; en los casos juveniles el contagio se suele dar de manera vertical de la madre al hijo sobre todo durante el parto, estos se caracterizan por proliferaciones papilares exofíticas multifocales y tienden a ser más agresivos, recidivantes y resistentes a la terapéutica; en los casos adultos la principal forma de contagio es por la vía sexual, en estos las lesiones se presentan con mayor frecuencia como formaciones únicas, menos recidivantes y con mayor probabilidad de malignización (3,10,11).

La disfonía es el síntoma principal, puede llegar incluso hasta la afonía. Algunos pacientes no presentan alteraciones de la voz y llegan directamente a la consulta con obstrucción de la vía aérea y dificultad respiratoria estando en riesgo su vida, esto ocurre sobre todo en los casos juveniles donde el diagnóstico se suele retrasar más (11). El curso de la enfermedad es variable, tiende a la recidiva y a requerir múltiples intervenciones quirúrgicas, sobre todo los casos juveniles, requieren casi 20 procedimientos quirúrgicos a lo largo de su vida y hasta el 19% manifiesta una evolución más agresiva llegando a necesitar más de 40 intervenciones (12,13). Puede malignizar a carcinoma de células escamosas en 2% de los casos, principalmente en los adultos,

sobre todo si hay otros factores de riesgo, como el consumo de tabaco o la exposición a sustancias tóxicas o a la radiación, sin embargo, también se ve en niños con una enfermedad prolongada y extensa y con diseminación distal (14,15).

La extensión extralaringea de las lesiones se observa hasta en el 16% de los adultos y hasta el 30% en los niños (3,16). Los lugares más frecuentes de propagación extralaringea tanto en adultos como en niños son, en orden decreciente de frecuencia, cavidad oral, la tráquea y bronquios y el esófago (17-19).

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la triada clínica: disfonía, estridor y disnea progresiva; además de la presencia de las lesiones papilomatosas características. Es fundamental que, ante un paciente con síntomas compatible con esta patología, se realice un examen físico exhaustivo a nivel laríngeo para valorar las estructuras y la presencia de las lesiones, sus características y distribución (19-21).

La terapéutica consiste en la resección quirúrgica de las lesiones mediante microcirugía laríngea y la utilización de medicación antiviral adyuvante, lo que se busca es extender más los periodos libres de lesiones, ya que no existe una cura definitiva actualmente. Existen muchos métodos y técnicas quirúrgicas para la resección, así como terapéutica adyuvante para la misma como el cidofovir, bevacizumab, interferón alfa 2b, rivabirina, entre otros. El concepto actual es que la verdadera terapéutica es la medicación, ya que se trata de una infección de etiología viral y se considera a la resección quirúrgica como la adyuvancia. Esta entidad es muy recidivante y resistente a los distintos tratamientos disponibles, por lo tanto, su diagnóstico, terapéutica y seguimiento estricto son fundamentales (22).

Este trabajo adquiere un particular interés debido a la gran variedad de métodos terapéuticos, tanto quirúrgicos como medicamentosos, existentes en la actualidad

para el manejo de la PRR; nos planteamos el propósito de determinar cuáles son los métodos terapéuticos para erradicar las lesiones papilomatosas más utilizados en nuestro servicio y sus resultados en cuanto a su eficacia y tiempo libre de recidivas, para ofrecer a nuestros pacientes las mejores opciones terapéuticas.

**Objetivo:** Describir los resultados del manejo terapéutico de la papilomatosis respiratoria recurrente en el Cátedra y Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Clínicas en el periodo comprendido 2005 a 2020.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de corte transversal, con asociación cruzada. El muestreo fue no probabilístico de casos consecutivos. La población de estudio fueron los pacientes con diagnóstico de papilomatosis respiratoria recurrente operados de microcirugía laríngea en el Cátedra y Servicio Otorrinolaringología del Hospital de Clínicas en el periodo 2005 a 2020 con fichas completas.

Los criterios de inclusión fueron los pacientes que hayan sido sometidos a microcirugía laríngea en la Cátedra y Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Clínicas en el periodo previamente establecido, pacientes que hayan hecho su seguimiento post quirúrgico en el servicio y aquellos con una técnica quirúrgica detallada. Los criterios de exclusión pacientes que abandonaron el seguimiento, pacientes que recibieron más de un tipo de adyuvancia terapéutica y pacientes con fichas incompletas donde no se encuentren los datos sociodemográficos, datos clínicos, historia clínica, hallazgos operatorios y los seguimientos posteriores a las intervenciones.

Para el reclutamiento de datos utilizamos los expedientes clínicos de la Cátedra y Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Clínicas (Fuente de datos de segundo orden). En las historias clínicas se contemplaron el sexo, procedencia, motivos de consulta, edad del inicio de los síntomas, se utilizó esto para

clasificarlos en dos grupos etarios, juvenil y adulto, según eran menores o mayores de 14 años; También se contempló el examen físico completo para determinar las áreas afectas y el número de estas. De las técnicas quirúrgicas de cada caso, se recabó el tipo de cirugía junto con los hallazgos intraquirúrgicos, si se implementó adyuvancia terapéutica y el tipo y se los clasificó en tres grupos dependiendo del procedimiento realizado. Se contempló el diagnóstico anatomopatológico para determinar el porcentaje de malignización y se determinó el tiempo entre cada intervención quirúrgica y la cantidad de procedimientos a los que se sometió cada paciente.

Las variables fueron:

- Cualitativas nominales: sexo, clasificación según edad, motivo de consulta, áreas afectas, terapéutica, adyuvancia, estudio histopatológico.
- Cuantitativas discretas: Número de regiones afectas, número de intervenciones quirúrgicas.
- Cuantitativas continuas: edad, intervalo entre procedimientos.

Para calcular el tamaño de la muestra, nos basamos en la prevalencia reportada de Papilomatosis laríngea en un estudio realizado en pacientes que consultan en un centro de nivel terciario (Papilomatosis laríngea juvenil y su relación con la infección genital por virus de papiloma humano durante el embarazo, Castillo HK, Caro V, González Blanco M, Acosta L, Correnti M, Suárez J) (23).

Considerando una prevalencia esperada de 0,83%, un nivel de confianza de 95% ( $Z_{\alpha}$  1,96) y un margen de error del 3% el tamaño mínimo de la muestra dio como resultado 36 pacientes sometidos a microcirugía laríngea, como mínimo.

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 p (1 - p)}{e^2} = 35,13 \rightarrow 36 \text{ pacientes}$$

### Análisis estadísticos:

Para la carga de los datos, se empleó la planilla del programa EXCEL para Microsoft 365 y para el análisis y gestión se utilizó el programa EPI INFO versión 2021. Se llevó a cabo una descripción de la frecuencia absoluta y relativa de todas las variables cualitativas y cuantitativas. Los datos fueron procesados y presentados en gráficos donde se utilizará medidas de tendencia central.

Las variables categóricas se describieron en porcentajes.

La asociación del tipo de adyuvancia con el intervalo entre los procedimientos se realizó con test de ANOVA. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

La diferencia entre las medias del número de intervenciones y la clasificación según la edad se realizó con la Prueba t de Student.

### Asuntos éticos:

Este estudio no representó riesgo para la integridad física y psíquica del paciente. Los datos que se recabaron de las fichas no incluyen datos que puedan descubrir la identidad del paciente. Se respetó el principio de:

**Beneficencia:** En caso de resultados de alarma se proporciona información al sujeto para acudir a ayuda profesional.

**No maleficencia:** Los datos obtenidos en este estudio no se utilizarán para otros fines ajenos a la investigación en este estudio y presentación de casos.

**Justicia:** Todos los pacientes tenían la misma oportunidad de participar en el estudio.

## RESULTADOS

Se estudiaron de forma retrospectiva las historias clínicas de 44 pacientes afectados por papilomatosis respiratoria recurrente en el periodo de tiempo establecido de enero del 2005 a diciembre del 2020, de estos 40 cumplían con nuestros criterios de selección; 26 pacientes eran del sexo masculino (65%) y 14 del sexo femenino (35%); 23 (57,5%) pacientes provenían del área urbana y 17 (42,5%) del área rural (Tabla 1); 14 (35%) pacientes eran casos adultos y 26 (65%) casos juveniles. El rango de edad fue de 1 a 70 años con una media de 16,05 años con una desviación estándar de +18,042. En la PRRJ el rango etario varió de 1 a 11 años con una media de 4,69 años con una desviación estándar de + 2,908. En la PRRA el rango en cuanto a la edad varió de 22 a 70 años con una media de 37,14 años y una desviación estándar de +14,94. (Figura 1 y Figura 2)

Entre los síntomas, el más frecuente fue la disfonía en el 87,5% (35), seguido de disnea leve en el 50% (20). Tanto en el grupo de la PRRJ (26) como en el de la PRRA (14) los principales síntomas que motivaban la consulta se relacionaban con alguna alteración de la voz, esto se observó en el 100% de ambas series, la alteración de la mecánica respiratoria desde una disnea leve hasta una dificultad respiratoria marcada se constató en el 72,5% de toda la muestra, en el 80,76% de casos de PRRJ y 57,14% de casos de PRRA. Todos los síntomas que motivaban a la consulta se detallan en el Figura 3.

Datos demográficos	Valores
Hombres	26 – (65%)
Mujeres	14 – (35%)
Procedencia rural	17 – (42,5%)
Procedencia urbana	23 – (57,5%)

**Tabla 1.** Datos en cuanto al género y procedencia de los pacientes.

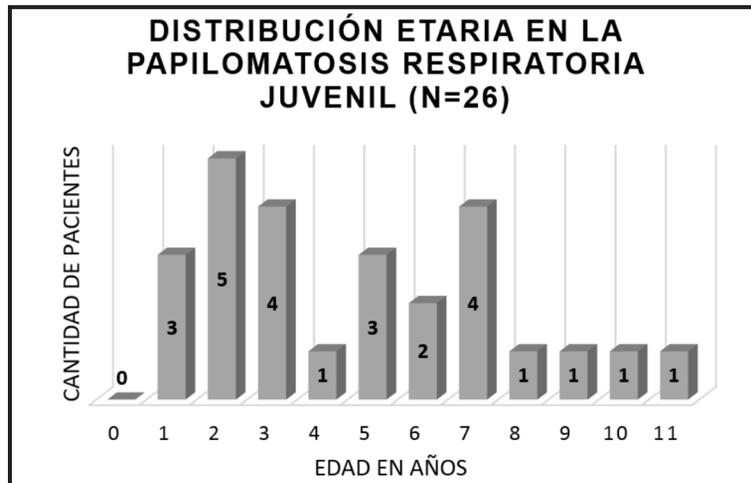


Figura 1. Distribución etaria en años en la papilomatosis respiratoria juvenil.

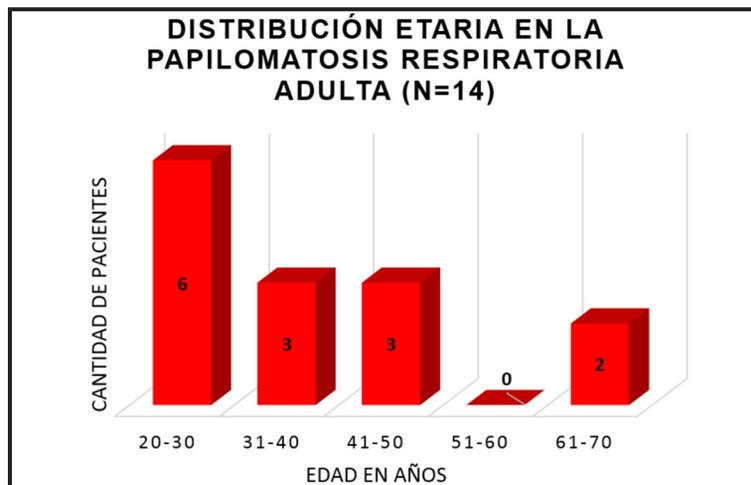


Figura 2. Distribución etaria en años en la papilomatosis respiratoria adulta.

En cuanto a la terapéutica se contabilizaron 119 procedimientos o intervenciones quirúrgicas. De nuestra muestra, 11 pacientes fueron sometidos solo a microcirugía laríngea sin ningún tipo de adyuvancia y 29 pacientes fueron sometidos a microcirugía laríngea más alguna adyuvancia, de estos 9 (22,5%) recibieron bevacizumab y 20 (50%) interferón (Figura 4).

En la tabla 2 se agrupan los procedimientos realizados a todos los pacientes, el promedio de procedimientos realizados por grupo, el porcentaje de recurrencia y el tiempo medio libre de lesiones.

En cuanto a la diferencia de la media de tiempo sin lesiones, no se encontró diferencia significativa entre papilomatosis juvenil y del adulto ( $p > 0,05$ ) (tabla 3), pero si según la terapéutica instalada (Tabla 4) con tendencia a un mayor periodo sin lesiones con la adyuvancia, sobre todo con bevacizumab.

No se encontró diferencia significativa en cuanto a la media del número de procedimientos realizados por grupo de terapéutica (Tabla 5).

En cuanto a los hallazgos de anatomía patológica se constató un grado de displasia del 10% (4) y un porcentaje de malignización del 2,5% (un caso de PRRA de sexo femenino), esto se detalla en el Figura 5.

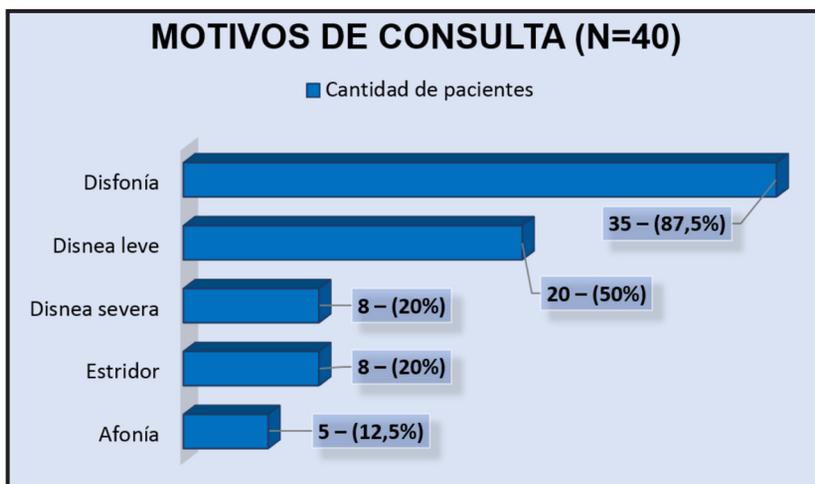


Figura 3. Motivos de consulta en orden de frecuencia en toda la muestra.

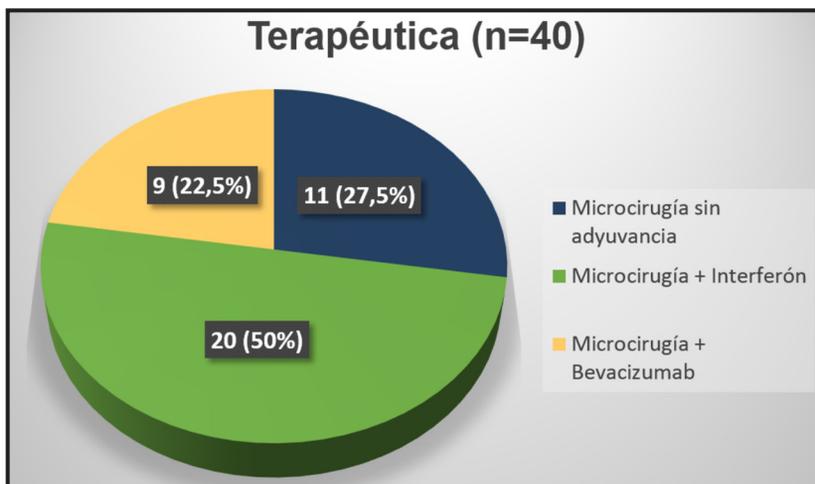


Figura 4. Distribución según el tipo de terapéutica de toda la muestra.

	Sin adyuvancia	Interferón	Bevacizumab
Número de pacientes	11	20	9
Número de procedimientos	40	54	25
Promedio de procedimientos por paciente	3.636	2,7	2,77
Recurrencia	100%	70%	66,67%
Tiempo medio entre cada intervención	4,34 ± 1,446 meses	9,5 ± 4,032 meses	14,81 ± 12,421 meses

Tabla 2. Terapéutica de toda la muestra (n=40).

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	9,612482219	2	4,80624111	2,13020823	0,13439924	3,275897991
Intra grupos	76,71184211	34	2,25623065			
Total	86,32432432	36				

Tabla 3. Análisis de varianza del número de procedimientos por paciente de los grupos de casos adultos y juveniles.

	Adulto	Juvenil
Media	11,9047619	7,67272727
Varianza	151,290476	13,4835017
Observaciones	21	55
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	21	
Estadístico t	1,55055341	
P(T<=t) una cola	0,06797461	
Valor crítico de t (una cola)	1,7207429	
P(T<=t) dos colas	0,13594922	
Valor crítico de t (dos colas)	2,07961384	

Tabla 4. Prueba t, comparación entre las medias del tiempo entre las intervenciones según edad.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	1236,149028	2	618,074514	16,9650739	7,21196E-07	3,110766166
Intra grupos	2914,573864	80	36,4321733			
Total	4150,722892	82				

Tabla 5. Análisis de varianza del tiempo de recurrencia según terapéutica (sin adyuvancia, con interferón, con bevacizumab).

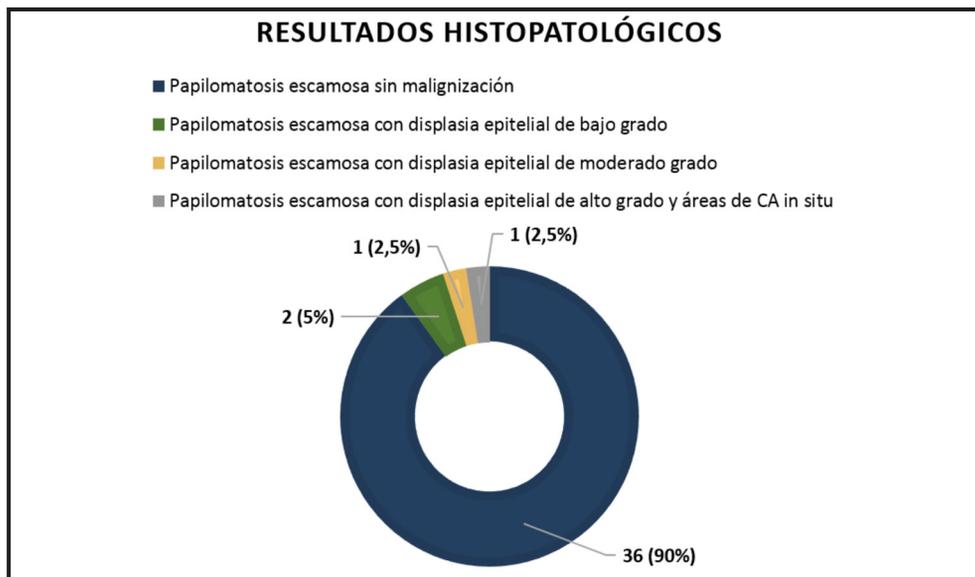


Figura 5. Resultados de anatomía patológica de toda la muestra.

En cuanto a la distribución de las lesiones en las diferentes regiones y localizaciones, la más afectada fue la glotis en el 100% (40) de los casos, la supraglotis en el 20% (8) y subglotis en el 10% (4). En la glotis la cuerda vocal derecha se afectó en el 92,5%, la izquierda en

el 82,5%, ambas cuerdas vocales en el 77,5%, la comisura anterior en el 62,5%. (Figura 6).

En cuanto al número de áreas afectas por las lesiones papilomatosas, el promedio de toda la muestra (40) fue de  $3,34 \pm 1,274$ . Al

analizar cada grupo por separado se encontró una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) entre el número de áreas afectas en el grupo de casos adultos ( $2,071 \pm 0,379$ ) y juveniles

( $3,846 \pm 1,015$ ) constatándose un mayor número de regiones afectadas en el grupo de los casos juveniles (Tabla 6).

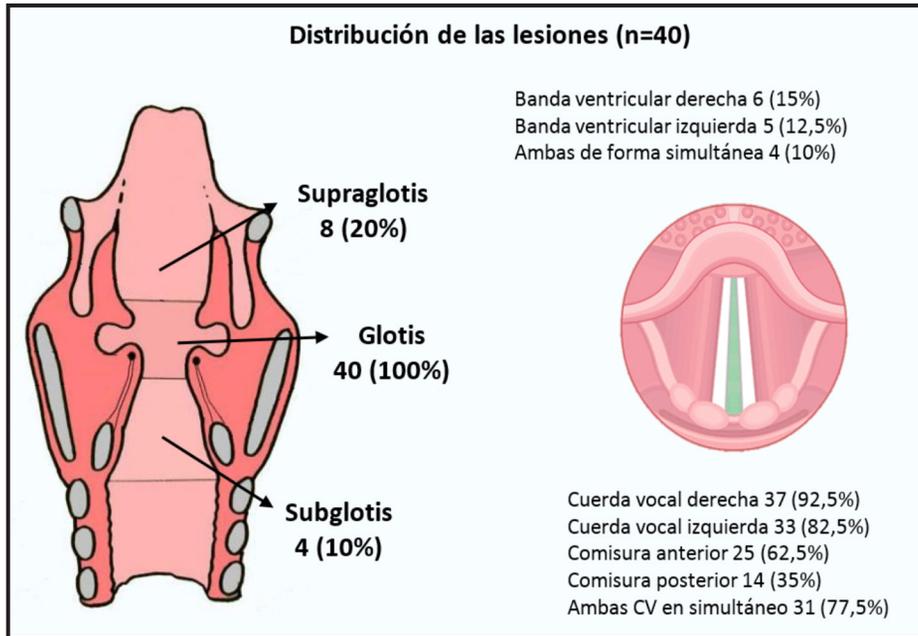


Figura 6. Distribución de las lesiones a nivel de la laringe de toda la muestra.

	Adulto	Juvenil
Media	2,07142857	3,84615385
Varianza	0,37912088	1,01538462
Observaciones	14	26
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	37	
Estadístico t	-6,90114227	
P(T<=t) una cola	1,9203E-08	
Valor crítico de t (una cola)	1,68709362	
P(T<=t) dos colas	3,8405E-08	
Valor crítico de t (dos colas)	2,02619246	

Tabla 6. Prueba t, comparación entre las medias del número de áreas anatómicas afectas entre los casos adultos y juveniles.

## DISCUSIÓN

Las principales terapéuticas utilizadas en el servicio fueron la microcirugía laríngea sola y está asociada a la medicación adyuvante donde las más implementadas fueron el interferón y el bevacizumab, hallándose

mejores resultados con la adyuvancia, sobre todo con el bevacizumab, en cuanto tiempo sin lesiones y número de procedimientos requeridos. 35% de los casos fueron adultos y el 65% juveniles, con una proporción de 1:1,85, esto coincide con la bibliografía internacional que establece mayor predilección por la

población juvenil.20,24,25,26,27,28 En los casos adultos la edad fue de 22 a 70 años con un promedio de  $37,14 \pm 14,94$  años, la mayor parte (12) se encontraba entre la tercera y quinta décadas de vida lo cual coincide con la literatura consultada.4,8,20,21 En los casos juveniles la edad fue de 1 a 11 años con un promedio de  $4,69 \pm 2,908$  años, la mayor parte de casos (16) estaban en el rango de hasta los 5 años de edad, esto asemeja con la bibliografía y mayoría de series. 4,18,20,29

La población masculina representó el 65% del total de pacientes, con una proporción global de 1,85:1 con respecto a la femenina, lo cual coincide con la literatura y la mayoría de los estudios llevados a cabo (12,20,25,30).

Los síntomas fueron la disfonía en el 87,5%, la disnea en el 70% (leve en el 50% y severa en el 20%), estridor en el 20% y afonía en el 12,5%. Como la mayor parte de la literatura menciona, el principal síntoma que motiva la consulta suelen ser las alteraciones de la voz como es la disfonía con ronquera, llegando la misma a estar presente entre el 68-78% de los casos (21,31,32).

Se encontró una alta tasa de alteración en la mecánica respiratoria, lo que indica que los pacientes tardan en acudir a la consulta, los motivos por los cuales ocurre esto es algo que se debería indagar a mayor profundidad para tratar de lograr una atención de forma más precoz. Las alteraciones en la voz suelen ser de los primeros hallazgos, pero debido a la naturaleza más sutil de este hallazgo en los niños, sobre todo en menores de 3 años esto puede pasar desapercibido y por ende la consulta se suele retrasar más en comparación con los adultos y también explica el hecho que alteraciones en la mecánica respiratoria como la dificultad respiratoria o el estridor sean un motivo de consulta más frecuente que los cambios en la voz en este grupo etario (16,17).

El 100% de los pacientes presentó afectación glótica, sobre todo a nivel de las cuerdas vocales, el 20% supraglótica y el 10% subglótica; en la bibliografía las regiones más

afectadas corresponden a la glotis, sobre todo en las cuerdas vocales y comisura anterior debido al tipo de epitelio;(16,20,30,33,34) hallazgos similares se constatan en los estudios de Kashima et al (19). quienes constataron, en su serie de más de 400 casos adultos y juveniles, afectación laríngea glótica en el 97,9% de casos. Campisi et al. encontraron afectación de la glotis en el 94,1% (12).

Se encontró una diferencia significativa entre la cantidad de regiones afectadas de jóvenes y adultos, siendo mayor el número de regiones en los casos juveniles ( $3,846 \pm 1,015$ ) en comparación con los casos adultos ( $2,071 \pm 0,379$ ), en los casos juveniles las lesiones se suelen presentar de forma más difusa y heterogénea afectando a un mayor número de regiones, presentando una distribución más variada y difícil de predecir (16,33,30).

La malignización ocurre en aproximadamente 2% de los casos según la literatura; (32,35,36) esto se corrobora en otros estudios como el de Gutiérrez Castillo et al.36 donde, se halló una tasa de malignización del 3,4%; o en el de Quiney et al. (30) donde se reportó la malignización en el 1,79%. Estos hallazgos son comparables a la tasa de malignización hallada en este estudio que fue del 2,5%.

Actualmente existen muchos estudios que analizan distintas formas y opciones terapéuticas para erradicar las lesiones de la papilomatosis, como la disección con instrumentales en frío, los láseres, microdebridadores, entre otros y si bien algunos tienen ventaja frente a otros, el éxito o los buenos resultados dependen en parte de la habilidad del operador y de la experiencia del mismo y no solo del método en sí.

El requerimiento de reintervenciones en la serie fue del 100% en los casos que no recibieron ninguna adyuvancia. En otros estudios, se constató una tasa de "curación" (sin lesiones por más de 5 años) sin recidiva del 17%, una tasa de remisión (sin lesiones visibles 2 meses o más después del último procedimiento) del

37% y una persistencia de la enfermedad en menor, igual o peor grado, en el 46% de los casos; (37) existe una diferencia entre el grado de éxito de estas series y la de este estudio al utilizar solo la resección quirúrgica, esto puede deberse al seguimiento irregular de los pacientes, la falta de adherencia a la consulta y controles por parte de los mismos, al retraso en la realización de los procedimientos cuando estos ya se encontraban indicados o eran necesarios y el menor número de casos.

En esta serie el 70% de los que recibieron interferón requirieron reintervenciones y el 66,67% de los que recibieron Bevacizumab. Existe una menor cantidad de reintervenciones y recurrencia cuando se utiliza la adyuvancia.<sup>38</sup> Sin embargo, las tasas de control de la enfermedad alcanzados con la adyuvancia, ya sea bevacizumab o INF son bastante más elevados en otras series en comparación con los de este estudio, lo cual se puede deber a factores ya mencionados y a otros como la diferencia entre los esquemas de administración, y su uso adecuado, así como la dificultad para conseguir estos medicamentos y su elevado costo (39,40).

Al comparar los tiempos libres de enfermedad entre los adultos y jóvenes no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ), este hecho se debe probablemente por un lado a que la cantidad de muestras es escasa para lograr hacer una buena comparación y una diferenciación estadísticamente significativa entre ambos y a que todos estos casos no son nuevos, todos ya fueron tratados, algunos en varias oportunidades, por lo tanto, se alteró el curso de la enfermedad.

Se encontró que en la mayoría de los estudios consultados hay mayor disminución del promedio de intervenciones requeridas posterior al tratamiento con adyuvantes en comparación con la resección quirúrgica sola, así como un aumento en el tiempo sin recurrencia; esto también se constató en este estudio, lo cual es de esperarse debido al efecto beneficioso de los adyuvantes (40,41).

La comparación entre el bevacizumab y el INF es importante para saber cuál de ellos nos ofrece más ventajas y mejores resultados en el tratamiento; ambos se administran por vías diferentes, con esquemas distintos, ambas adyuvancias ofrecen buenos resultados comprobados en el tratamiento. Al comparar los tiempos o periodos libres de enfermedad de los tres grupos, se una diferencia significativa en favor de las terapéuticas que implican adyuvancia, y al comparar estas entre sí, se notó una tendencia a mejores resultados en cuanto al tiempo sin recurrencias y libre de lesiones con el Bevacizumab.

Nuestras principales limitaciones fueron la poca cantidad de casos, insuficientes para lograr una comparación adecuada, así como el seguimiento irregular de algunos pacientes y el abandono del tratamiento por parte de los mismos, para lograr una comparación estadísticamente significativa sobre cual adyuvancia es mejor se debería realizar a futuro estudios de casos y controles de mayor cantidad de muestras y con mayor tiempo de seguimiento.

## CONCLUSIÓN

La mayor parte de los pacientes correspondía a casos juveniles y el sexo masculino, provenientes del área urbana.

Las regiones más afectas por la PRR fueron en orden decreciente la glotis, supraglotis y subglotis, a nivel glótico se vieron comprometidas sobre todo las cuerdas vocales y comisura anterior, el número de regiones afectas fue significativamente mayor en la población juvenil.

Todos los pacientes acudieron a consulta por alteraciones de la voz (disfonía, afonía) en primer lugar, seguido por dificultad respiratoria en segundo lugar, esta última fue más frecuente en la población juvenil.

Las terapéuticas empleadas fueron resección quirúrgica con instrumentos fríos por microcirugía laríngea de forma aislada

o asociada a la adyuvancia terapéutica (bevacizumab o Interferón).

El tiempo de recurrencia fue mayor al emplear la adyuvancia terapéutica con una tendencia favorable hacia el bevacizumab.

La malignización se presentó en uno sólo de los casos.

#### Contribución de los autores:

PC-FA, MC-C, OB-JL, TM-RA han participado de la concepción y diseño del trabajo, recolección y obtención de resultados, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito y aprobación de su versión final.

**Conflicto de intereses:** Todos los autores del presente trabajo declaran ausencia de conflictos de intereses, la financiación fue propia y la aceptación de publicación en la revista, además declaran que todos los autores han leído y aprobado el manuscrito, de que se han cumplido los requisitos para la autoría y de que cada autor opina que el manuscrito obedece a un trabajo honrado.

**Fuente de Financiación:** Este trabajo fue financiado por los autores. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Campisi P, Hawkes M, Simpson K; Canadian Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Working Group. The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis derived from a population level national database. *Laryngoscope*. 2010 Jun;120(6):1233-45. doi: 10.1002/lary.20901. PMID: 20513045.
2. Mercuri G, Rodrigues SA, Martins RHG. An estimate of the incidence and prevalence of laryngeal papillomatosis in São Paulo State (Brasil). *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020 Septiembre;66(9):1247-1251. doi: 10.1590/1806-9282.66.9.1247. PMID: 33027453.
3. Uloza V. The course of laryngeal papillomatosis treated by endolaryngeal microsurgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000 Nov;257(9):498-501. doi: 10.1007/s004050000273. PMID: 11131377.
4. Gallagher, Thomas Q; Derkay, Craig S. Recurrent respiratory papillomatosis: update 2008, *Current*

- Opinion in *Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. December 2008; 16(6):536-542 doi: 10.1097/MOO.0b013e328316930e.
5. Wiatrak, B.J., Wiatrak, D.W., Broker, T.R. and 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 Pediatric Population. *El Laringoscopio*, 114: 1-23. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mlg.000148224.83491.0f>
6. Chen S, Connors J, Zhang Y, Wang B, Vieira D, Shapira-Galitz Y, Garber D, Amin MR. Recurrent Respiratory Papillomatosis Office versus Operating Room: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2021 Mar;130(3):234-244. doi: 10.1177/0003489420949586. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32781827.
7. Castillo HK, Caro V, González Blanco M, Acosta L, Correnti M, Suárez J. Papilomatosis laríngea juvenil y su relación con la infección genital por virus de papiloma humano durante el embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* [online]. 2015 dic;75(4):260-268. Disponible en: <[http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0048-77322015000400006&lng=es&nrm=iso](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322015000400006&lng=es&nrm=iso)>. ISSN 0048-7732.
8. Larson, D.A. y Derkay, C.S. (2010), Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS*, 118: 450-454. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02619.x>
9. Sendagorta, E. Burgos, J. Rodríguez M. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Elsiever*. Mayo 2019; 37(5):324-334. doi: 10.1016/j.eimc.2019.01.010
10. Rangel H, Aguilar R. Características clínicas y epidemiológicas de la Papilomatosis Respiratoria Recurrente en pacientes pediátricos. *Boletín Médico de Postgrado* 2019; 35(2): 51-56. ISSN: 0798-0361. ID: biblio-1120210.
11. Ávila-Suárez E, Naranjo-Chiluiza, V. Características clínicas y epidemiológicas de la papilomatosis laríngea recurrente. Estudio retrospectivo del periodo 2012 a 2017. *Revista ORL*, 11(2), 117-128. Epub 13 de octubre de 2020. Doi: <https://dx.doi.org/10.14201/orl.21763>
12. Campisi P, Hawkes M, Simpson K; Canadian Youth-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Working Group. The epidemiology of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis is derived from a national database at the population level. *Laryngoscope*. 2010 Jun;120(6):1233-45. doi: 10.1002/lary.20901. PMID: 20513045.
13. Syrjänen S., Rautava J., Syrjänen K. HPV in Head and Neck Cancer—30 Years of History. En: Golusiński W., Leemans C., Dietz A. (eds) *HPV Infection in Head and Neck Cancer. Recent results in cancer research*, vol 206. Springer 2017, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-43580-0\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-43580-0_1).
14. Gallagher TQ, Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis: update 2008. *Curr Opin Otolaryngol*

- Head Neck Surg. 2008 Dec;16(6):536-42. doi: 10.1097/MOO.0b013e328316930e. PMID: 19005325.
15. Hartley C, Hamilton J, Birzgalis AR, Farrington WT. Recurrent respiratory papillomatosis- the Manchester experience, 1974-1992. *J Laryngol Otol.* 1994 Mar;108(3):226-9. PMID: 8169504.
  16. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope.* 2008 Jul;118(7):1236-47. doi: 10.1097/MLG.0b013e31816a7135. PMID: 18496162.
  17. Venkatesan NN, Pino HS, Underbrink MP. Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2012 Jun;45(3):671-94, viii-ix. doi: 10.1016/j.otc.2012.03.006. PMID: 22588043; PMCID: PMC3682415.
  18. 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 Sep;130(9):1039-42. doi: 10.1001/archotol.130.9.1039. PMID: 15381589.
  19. Kashima H, Mounts P, Leventhal B, Hruban RH. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993 Aug;102(8 Pt 1):580-3. doi: 10.1177/000348949310200802. PMID: 8394667.
  20. Ávila-Suárez Edgar, Naranjo-Chiluiza Vicky. Características clínicas y epidemiológicas de la papilomatosis laríngea recurrente. Estudio retrospectivo del periodo 2012 a 2017. *Rev. ORL [Internet].* 2020 Jun [citado 2021 Nov 24]; 11(2): 117-128. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2444-79862020000200002&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-79862020000200002&lng=es). Epub 13-Oct- 2020. <https://dx.doi.org/10.14201/orl.21763>.
  21. Slaim, L, F. Rubin, Pierre Bonfils y O Laccourreye. Papilomatosis laríngea del adulto. *EMC-Otorrinolaringología*, mayo 2017; 46(2):1-7. doi: [https://doi.org/10.1016/S1632-3475\(17\)83975-8](https://doi.org/10.1016/S1632-3475(17)83975-8).
  22. Ballestas SA, Shelly S, Soriano RM, Klein A. Trends in recurrent respiratory papillomatosis treatment. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed).* 2021 Mar-Apr;72(2):109-120. English, Spanish. doi: 10.1016/j.otorri.2019.11.001. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32312478
  23. Castillo HK, De los Ángeles CV, González BM, Acosta L, Correnti M, Suárez J. Papilomatosis laríngea juvenil y su relación con la infección genital por virus de papiloma humano durante el embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez [Internet].* 75(4):260-268. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0048-77322015000400006&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322015000400006&lng=es).
  24. Capper JW, Bailey CM, Michaels L. Squamous papillomas of the larynx in adults. A review of 63 cases. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1983 Apr;8(2):109-19. doi: 10.1111/j.1365-2273.1983.tb01414.x. PMID: 6851208.
  25. Chen S, Connors J, Zhang Y, Wang B, Vieira D, Shapira-Galitz Y, Garber D, Amin MR. Recurrent Respiratory Papillomatosis Office versus Operating Room: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2021 Mar;130(3):234-244. doi: 10.1177/0003489420949586. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32781827.
  26. Leahy K, Friedman O, Thayer R. Laryngeal Papilloma. En: Thayer Sataloff R. *Clinical Assessment of Voice.* 2ª ed. San Diego, CA: Plural Publishing; 2017. p.387-95
  27. Strong MS, Vaughan CW, Cooperband SR, Healy GB, Clemente MA. Recurrent respiratory papillomatosis: management with the CO2 laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1976 Jul-Aug;85(4 Pt 1):508-16. doi: 10.1177/000348947608500412. PMID: 949157.
  28. Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC. Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP Task Force. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Jul;125(7):743-8. doi: 10.1001/archotol.125.7.743. PMID: 10406310.
  29. El-Bitar MA, Zalzal GH. Powered instrumentation in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: an alternative to carbon dioxide laser. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Apr;128(4):425-8. doi: 10.1001/archotol.128.4.425. PMID: 11926919.
  30. Quiney RE, Hall D, Croft CB. Laryngeal papillomatosis: analysis of 113 patients. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1989 Jun;14(3):217-25. doi: 10.1111/j.1365-2273.1989.tb00364.x. PMID: 2787218.
  31. Kupfer RA, Çadalli Tatar E, Barry JO, Allen CT, Merati AL. Anatomic Derkay Score Is Associated with Voice Handicap in Laryngeal Papillomatosis in Adults. *Otolaryngology Head Neck Surg.* 2016 Apr;154(4):689-92. doi: 10.1177/0194599816628871. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26908550
  32. Alarcón L., Arias J., Arce C., Lee C., Torres A., Yoffe I., Papilomatosis laríngea recurrente con transformación a carcinoma pulmonar. *Rev. Cir. Parag. [Internet].* Junio de 2013; 37(1):27-30. Disponible en: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2307-04202013000100005&lng=en](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-04202013000100005&lng=en)
  33. Monnier P, Dikkers FG, Eckel H, Sittel C, Piazza C, Campos G, et al. Preoperative assessment and classification of benign laryngotracheal stenosis: a consensus paper of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(10):2885-96. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3635-4> PMID:25951790.
  34. Uloza V. The course of laryngeal papillomatosis treated by endolaryngeal microsurgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000 Nov;257(9):498-501. doi: 10.1007/s004050000273. PMID: 11131377.
  35. Karatayli-Ozgursoy S, Bishop JA, Hillel A, Akst L,

- Best SR. Risk Factors for Dysplasia in Recurrent Respiratory Papillomatosis in an Adult and Pediatric Population. *Annals of Otolaryngology and Laryngology*. 2016 Marzo;125(3):235-41. doi: 10.1177/0003489415608196. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26453486.
36. Castillo CG, García EM, Duran MD, Mestre MS, Gras JR. Papilomas y papilomatosis laríngea. Tratamiento con láser CO2. Nuestra experiencia en 15 años. *Acta Otorrinolaringol Esp*. Noviembre-Diciembre 2010;61(6):422-427. Doi: 10.1016/j.otorri.2010.07.006.
  37. Dedo HH, Yu KC. CO(2) laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas. *Laryngoscope*. 2001 Sep;111(9):1639-44. doi: 10.1097/00005537-200109000-00028. PMID: 11568620.
  38. Gomes Avelino MA, Domingues Teixeira TC, Oliveira Gomes R. Surgical treatment and adjuvant therapies of recurrent respiratory papillomatosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79(5):636-42. Doi: 10.5935/1808-8694.20130114.
  39. Gerein V, Rastorguev E, Gerein J, Jecker P, Pfister H. Use of interferon-alpha in recurrent respiratory papillomatosis: 20-year follow-up. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005 Jun;114(6):463-71. doi: 10.1177/000348940511400608. PMID: 16042104.
  40. Rodríguez M, Labeledz G, Pérez C, Rodríguez H. Bevacizumab intralesional para el tratamiento de papilomatosis respiratoria recurrente. *Revista FASO* 2019;26(2):31-36. Doi: <http://faso.org.ar/revistas/2019/2/4.pdf>.
  41. Rogers DJ, Ojha S, Maurer R, Hartnick CJ. Use of adjuvant intralesional bevacizumab for aggressive respiratory papillomatosis in children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 May;139(5):496-501. doi: 10.1001/jamaoto.2013.1810. PMID: 23681032.