

Transmisión materno fetal del VPH. Evolución clínica y nasofibroscópica

Danette Izaguirre*, María A. Rosas A.** , Jaqueline Parra*, Benjamin Sánchez*

*Neumólogo Infantil. Hospital de Niños Dr.Jorge Lizárraga, Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. **Infectólogo Pediatra, Hospital de Niños Dr Jorge Lizárraga

RESUMEN

A nivel mundial, se estima 630 millones de individuos infectados en el área ano-genital y 190 millones con enfermedad clínica por el virus papiloma humano (VPH), siendo la primera infección de transmisión sexual. En Venezuela se estima que entre el 11 % y 12 % de las mujeres embarazadas pueden estar infectadas, con riesgo de transmisión al recién nacido por mecanismo vertical/perinatal pudiendo llevar a infección crónica en el niño. **Objetivo:** determinar el porcentaje de transmisibilidad materno fetal del VPH, la persistencia y tipo del mismo en faringe, y los hallazgos nasofibroscópicos en los veinticuatro primeros meses de vida, en pacientes que acuden al servicio de infectología y neumonología del Hospital Pediátrico Dr. Jorge Lizárraga, Valencia, Edo. Carabobo. **Metodología:** Trabajo descriptivo, longitudinal, retro y prospectivo en hijos de madre con VPH, período junio 2010 a marzo 2016, a quienes se les realizó evaluación clínica y nasofibroscópica, antes del primer año y entre el primer y segundo año de vida, con toma de muestra laríngea para PCR VPH. **Resultados:** Se evaluaron 12 niños. El 58 % de las madres eran menores de 25 años, el 40,6 % habían tenido más de 4 parejas sexuales; en su mayoría presentaron arrugas vulvares. Los niños fueron en su mayoría a términos, y 75 % parto vaginal; 2/3 presentaron el virus en laringe antes del primer año, predominando el tipo 6, pero persistiendo solo en uno durante el segundo año (tipo 11), con lesión vegetante. **CONCLUSIONES:** El inicio de actividad sexual es precoz, con una tasa importante de madres embarazadas con VPH. Transmisión vertical/perinatal aproximada del 75 % pero con una lisis viral mayor al 90 % en el segundo año de vida.

Palabras clave: Virus del papiloma humano, condilomatosis, papilomatosis laríngea

SUMMARY

Globally, an estimated 630 million individuals are infected in the ano-genital area and 190 million with clinical disease from the Human Papillomavirus (HPV), being the first sexually transmitted infection in the world. In Venezuela, it is estimated that between 11 and 12 % of pregnant women may be infected, with risk of transmission to the newborn by vertical or perinatal mechanism, leading to complications due to chronic infection in the child. **Objective:** To determine the percentage of maternal fetal transmissibility of HPV, the persistence and type of the pharynx, as well as the nasofibrosopic findings in the first 24 months of life, in patients attending the infectious and pneumonology department of the Pediatric Hospital Dr. Jorge Lizárraga, Valencia, Edo. Carabobo. **Methods:** Descriptive, longitudinal, retrospective and prospective work in children of HPV mothers during the period June 2010 to March 2016, who underwent clinical and nasofibrosopic evaluation, before the first year and between the first and second year of life, with laryngeal sampling for HPV PCR. **Results:** Twelve children were evaluated. 58 % of the mothers were under 25 years old, where 40.6 % had had more than 4 sexual partners; most of them had vulvar wrinkles. In terms of children were mostly terms, 75 % vaginal delivery. Two-thirds of the children presented the virus in the larynx before the first year, predominating type 6, but persisting only in one child during the second year of life (type 11), with a persistent vegetative lesion. **Conclusions:** The onset of sexual activity is precocious in our population, with an important rate of pregnant mothers important for HPV. There is approximately 75 % vertical / perinatal transmission but viral lysis greater than 90 % in the second year of life.

Key words: Human Papillomavirus, condylomatosis, laryngeal papillomatosis

INTRODUCCIÓN

El virus papiloma humano (VPH) pertenece a la familia de los Papovaviridae, incluida en el género papilomavirus. Están ampliamente distribuidos en la naturaleza, son especie específicos, infectan al hombre, a mamíferos y a aves. El VPH infecta solo a seres humanos. Son virus de tamaño pequeño, no encapsulados, con estructura icosaédrica y doble cadena de ADN circular. Comprometen la piel y mucosas produciendo principalmente lesiones benignas llamadas verrugas, sin embargo, algunos tipos de VPH se han asociado con el desarrollo de procesos malignos epiteliales y mucosos, especialmente en el área ano-genital (Cáncer de cuello uterino, vagina, pene y ano), así como en laringe ⁽¹⁾.

A nivel mundial, se estima la existencia de 630 millones de individuos infectados en el área ano-genital y 190 millones con enfermedad clínica, siendo la primera infección de transmisión sexual del mundo. Estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos de América, muestran que 75 % de la población entre 15 y 50 años está infectada ⁽¹⁾.

La incidencia anual de verrugas ano genitales varía entre 100 y 200 nuevos casos por cada 10 000 personas en la población adulta en general, con una prevalencia de 0,13 % a 0,20 %, sin diferencias significativas entre las diferentes regiones del planeta. En EE.UU cada año son diagnosticados entre 500 000 y 1 millón de nuevos casos clínicos de condilomas, lo cual representa el 1 % de la población sexualmente activa ⁽²⁾. En el 2005 alrededor de 80 000 nuevos casos de verrugas anogenitales fueron diagnosticados en las clínicas de medicina genitourinaria en el Reino Unido. En Cuba se aprecia un incremento en el año 2000 con un discreto descenso en el 2003; estudios recientes arrojan datos de incidencia del VPH del 3,2 % y otros de hasta el 8 %. Durante la gestación aumenta la incidencia con una variación entre 11,6 % a 51,7 % según diferentes autores, quizás por el aumento del diagnóstico de la entidad efectuado durante los controles habituales de la etapa prenatal ⁽²⁾.

En Venezuela se estima que 60 % de la población está infectada por el virus y el cáncer de cuello uterino representa la primera causa de cáncer (Ca) en la mujer (25,54 %) y de muerte en el país, aún por encima del cáncer de mama ⁽³⁾. Cada año se detectan 3 000 nuevos casos de Ca de cuello uterino en edades comprendidas entre 25 y 64 años. Por otra parte, en un estudio correlacional, de campo y transversal realizado por Marrero Coromoto y col., publicado en octubre del

2014, cuya muestra estuvo conformada por 101 adolescentes entre 12 y 19 años, que acudieron a la consulta de PASAE del Hospital Materno Infantil "Dr. José María Vargas" en Valencia, en el período, julio -sep 2013 concluyó que el promedio de la sexarquia fue de 13 años, el 72,27 % habían tenido más de 2 parejas y presentaron la infección por VPH en el 16,83 % ⁽⁴⁾.

Se han identificado más de 100 tipos de VPH. Los virus son clasificados de bajo, intermedio y alto riesgo según su capacidad de derivar en lesiones malignas, siendo de Alto Riesgo los tipos 16, 18, 41, 33, 35, 39, 41, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 8; los de Bajo Riesgo los tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 108; y de riesgo Intermedio los tipos 26, 53 y 66 ⁽⁴⁾.

Alrededor de 40 tipos de VPH pueden infectar el tracto genital y la mayoría de estas infecciones son asintomáticas. Los tipos que afectan los genitales externos son principalmente los tipos 6 y 11, mientras que los tipos 16 y 18 están asociados a malignidad, donde evidencias recientes, usando la PCR en una gran colección de especímenes de cáncer de cuello uterino concluyen que el ADN del VPH está presente en el 99,7 % de los casos y este hallazgo indica que la infección por VPH es una condición necesaria para el desarrollo neoplásico ⁽¹⁾. Entre los tipos de bajo riesgo, el 11 tiene mayor poder de replicación y mayor tendencia a recurrencias ⁽⁷⁾.

Rombaldi y Gajewska en Brasil estiman que la prevalencia de VPH en las mujeres embarazadas es del 25 % ⁽⁸⁾.

En el 2011 se publicó un estudio realizado por Pulido Ana y col., realizado en Caracas con la finalidad de conocer las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes con infección por VPH que acudieron a la consulta de patología vulvar del Instituto de Biomedicina, durante enero 2004 y septiembre 2009. De 248 historias, se tomaron 98 (39,5 %) con diagnóstico de infección por VPH, las cuales fueron el objeto de estudio. Predominó el grupo etario entre 21 y 30 años (25,5 %), de ocupación oficios del hogar (45,9 %), solteras (50,0 %) y procedentes del Distrito Capital. El 11 % de estas pacientes se encontraban embarazadas para el momento del diagnóstico quienes tenían riesgo de transmitir dicha enfermedad a sus hijos ⁽⁹⁾.

Existen diversos mecanismos de transmisión en la infancia:

- Horizontal, no sexual: (auto y hetero inoculación) partir de lesiones genitales y/o no genitales, por contacto durante el cambio de pañales o baño en conjunto y el intercambio de ropa interior.

- Sexual: principal modo de transmisión en adultos, con penetración o contacto íntimo genital o manipulación.
- Vertical o congénito: fue sugerido por Hayek en 1956, quien describió por primera vez una condición en la que múltiples papilomas laríngeos se encontraban en niños y adolescentes pequeños, estando un 20 % de los casos desde el nacimiento. Treinta años después, se comprobó que la infección por VPH materna estaba vinculada a estas lesiones. Indica infección intrauterina por diseminación hematogena, o por el pasaje transplacentario del virus, o en forma ascendente secundario o no a ruptura temprana de membranas. Sería la vía más frecuente en niños en quienes HPV genitoanal aparece antes de los 3 años de vida. Cerca del 50 % de los recién nacidos de madres portadoras de HPV genital presentan positividad para el virus en faringe ⁽¹⁾.
- Perinatal: es aquella que se produce durante el parto cuando el recién nacido se pone en contacto con el canal de parto infectado. La tasa de infección perinatal es difícil de estimar debido al prolongado período de latencia ^(1,8).

La transmisión vertical del VPH se ha demostrado en vista que el tipo de VPH materno es concordante con el tipo de VPH aislado del recién nacido. En un amplio estudio, Smith encontró una tasa de concordancia del 71 % de los genotipos del VPH en pares ⁽⁷⁾.

Varios estudios han evaluado la velocidad a la que el VPH se transmite de madre a hijo, pero las tasas reportadas de transmisión varían. Watts reportó una tasa de transmisión de 1 % de VPH en los bebés que nacieron a mujeres sin evidencia clínica de VPH o la presencia de ADN de VPH. Smith y col. encontró tasas similares de transmisión en su población de estudio de 203 bebés nacidos de 198 mujeres. De los 203 recién nacidos, dos tenían detectable VPH en hisopos orales o genitales. En el otro extremo del espectro, Fredericks detectó ADN de VPH en 1/19 (una velocidad de transferencia de 5 %) lactantes nacidos de 19 mujeres que tenían frotis cervicales positivos de VPH. Pararkain detectado VPH en un frotis bucal o genital en un 9 % (1/11) de los bebés nacidos de mujeres con evidencia de VPH en hisopados cervical usando PCR. Este número aumentó a 18 % cuando el niño se examinó seis semanas después ⁽⁸⁾.

Otros estudios estudiaron la tasa de transmisión en los bebés cuyas madres tenían evidencia clínica de VPH o en las mujeres que tenían VPH detectable por PCR de hisopado cervical durante el embarazo, siendo reportadas entre 5 hasta

72 % ⁽⁸⁾.

Existen evidencias de su transmisión transplacentaria a pesar de que inicialmente se pensaba que solo se adquiría al paso del neonato por el canal del parto. La transmisión transplacentaria se apoya sin duda en casos con presencia de condiloma acuminado, papilomatosis laríngea o enfermedad anogenital al nacer o poco después (antes del año de vida). Se ha identificado un porcentaje de transmisión que oscila de 38 % a 73 % ⁽⁵⁾.

A fin de aclarar el riesgo de transmisión, Medeiros realizó un metanálisis de los estudios de cohorte prospectivos. Los estudios incluyeron a mujeres embarazadas de todas las razas. Nueve estudios (realizados desde 1994 hasta 2004) con un total de 2 111 mujeres y 2 113 recién nacidos fueron incluidos en el análisis. La prevalencia estimada de VPH fue del 24,3 %. El análisis también incluyó siete estudios que compararon el parto vaginal versus parto por cesárea y se obtuvo que la transmisión del VPH fue del 18 % en el parto vaginal en comparación con el 8 % en parto por cesárea ⁽⁸⁾.

La papilomatosis laríngea es una enfermedad viral crónica producida por el VPH, es poco usual en relación con la presentación cutánea y anogenital en los infantes, con una baja frecuencia (de 1 a 4 casos por 100 000), y cuando se presenta a tempranas edades de la vida, tiene principalmente relación con la transmisión congénita (transplacentaria) o perinatal; sin embargo, acarrea consecuencias clínicas y sociales importantes. El VPH genera cambios en los queratinocitos del epitelio y produce lesiones hiperproliferativas de las mucosas; las cuales pueden desarrollar condilomas, displasia leve y hasta un carcinoma epidermoide agresivo en laringe ⁽⁴⁾. Cuando los tumores interfirieren con las vibraciones normales de las cuerdas vocales, se produce disfonía y/o estridor, que es el síntoma más común de la papilomatosis laríngea. Finalmente, los tumores pueden bloquear el paso de las vías respiratorias y causar dificultad para respirar. El manejo de las lesiones depende de la extensión del cuadro, del tiempo de evolución, de la forma clínica, del estado inmunológico y del deseo por parte del paciente de someterse a tratamiento. El objetivo del mismo es remover las lesiones clínicas presentes. La existencia de múltiples alternativas terapéuticas (FÍSICOS: Radiofrecuencia, Cirugía, Láser, Electrocoagulación, Criocirugía. QUÍMICOS: Tricloroacético, Podofilina, Podofilotoxina. INMUNOMODULADORES: Interferón, Imiquimod, 5-fluoruracilo) refleja la ausencia de un tratamiento

antiviral eficaz, con un alto índice de recaídas y en algunos casos, terminar con traqueostomía, que, por factores sociales, podrían limitar las actividades y la inserción social del niño ^(1,5,10).

A pesar de la amplia gama de tipos virales implicados, la papilomatosis de faringe y laringe es poco frecuente en países desarrollados, las estadísticas de estos países muestran una prevalencia de 4,3 casos por 100 000 niños; según los centros de vigilancia de Estados Unidos, esto se traduce en 2 000 a 2 500 nuevos casos en la población pediátrica anualmente y aproximadamente unos 6 000 casos activos anualmente en Estados Unidos de Norteamérica ⁽¹¹⁾.

A pesar que es una enfermedad benigna que normalmente involucra solamente la laringe y faringe, tiene un curso clínico impredecible, tiende a la recurrencia, a extenderse al resto del tracto aerodigestivo y puede sufrir transformación maligna en 3 %-7 % ⁽¹²⁾.

Esta invasión del tejido laríngeo y faríngeo presenta una distribución bimodal con una forma infantil y otra adulta. La de aparición infantil ocurre en niños menores de 5 años. La manifestación clínica de la enfermedad antes de los 3 años es un factor de riesgo para que el paciente presente enfermedad severa, siendo la más frecuente la infección por el VPH tipo 11. Este se asocia a presentación más precoz, tiende a requerir cirugía más frecuente, tiene un mayor riesgo de extensión broncopulmonar y más frecuentemente requiere traqueostomía ⁽¹²⁾.

En un estudio realizado en México para el año 2013, realizado por Herrera E. y col. Se obtuvieron 15 muestras: 11 muestras de lesiones laríngeas y 4 de lesiones nasales de los 11 pacientes con tumor laríngeo en estudio, se confirmó el diagnóstico de papilomatosis laríngea en 10, 5 (50 %) pacientes positivos a VPH 6 y 5 pacientes positivos para VPH11. Los pacientes con papiloma nasal invertido fueron 4, todos varones. Se encontró en todos VPH6 y 11 ⁽¹³⁾.

Para el 2014 Olavarría C y Cortez en Chile describen que una de las causas orgánicas que se debe descartar en una paciente de edad pediátrica ante un cuadro de disfonía persistente es la papilomatosis respiratoria, debido al riesgo inminente de provocar obstrucción por el crecimiento progresivo dentro de la vía aérea ⁽¹⁴⁾.

En Venezuela, el servicio de otorrinolaringología del Hospital Universitario de Caracas en el año de 2001 publicó un estudio titulado "Tipificación del virus del papiloma humano en papilomatosis laríngea juvenil" documentando una población de 15 pacientes con edades comprendidas entre los 3 y 20 años de edad con el diagnóstico clínico e histopatológico de papilomatosis laríngea juvenil, durante el período 1994 y 1999. Se

efectuó la detección de VPH y tipificación viral por métodos moleculares de Ingeniería Genética a especímenes clínicos (muestras de tejidos) utilizando la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) con una mezcla de los ADN genómicos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35; concluyendo que en el 53 % de las muestras procesadas se determinaron: 4 del tipo 6 y 4 del tipo 11, coincidiendo estos datos con lo descrito en la literatura mundial. En el resto de muestras (47 %) la determinación del VPH fue negativa. No se detectó ninguno de los otros serotipos investigados ni se evidenció coinfección viral ⁽¹⁵⁾.

En un estudio en el Estado Carabobo durante el año 1996, se demostró una incidencia de un 40 % de cambios histológicos como atipia coilocítica y acantosis sugestivas de VPH en biopsia de faringe ⁽¹⁶⁾. Otro estudio realizado en este estado en 1999, en 30 niños con antecedentes de condilomatosis materna reportó: un 86,66 % fueron producto de parto vaginal, observándose que de los niños nacidos por cesárea 31 % positivo al VPH por PCR DNA, mientras que esta prueba fue positiva en el 69 % de los Rn obtenidos por vía vaginal ⁽¹⁶⁾.

Diversos estudios han demostrado que la persistencia del VPH puede ocurrir en 83 % de los neonatos seguidos hasta los seis meses de edad ⁽³⁾, es por ello que se considera importante realizar un estudio para determinar la presencia y persistencia del virus de VPH en niños expuestos al mismo por transmisión congénita/perinatal, durante los primeros dos años de vida en nuestra comunidad, para de esta manera conocer la incidencia de transmisión vertical y de persistencia, pudiendo considerar, según los resultados, establecer una estrategia preventiva y de seguimiento en todo hijo de madre con VPH genital. Adicionalmente, en forma indirecta se podría conocer la importancia de incluir la vacuna contra VPH en los esquemas actuales de inmunizaciones en adolescentes y adultos.

En el presente trabajo se plantea, como objetivo general, determinar el porcentaje de transmisibilidad materno fetal del VPH, la persistencia y tipo del mismo en faringe, así como los hallazgos nasofibroscopicos en los veinticuatro primeros meses de vida, en pacientes que acuden al servicio de infectología y neumonología del Hospital Pediátrico Dr. Jorge Lizárraga, Valencia, Edo. Carabobo.

Son objetivos específicos de este trabajo. - Determinar características epidemiológicas de la madre con VPH genital y su hijo expuesto. - Establecer el porcentaje de persistencia del VPH en faringe del niño, hasta los dos años de vida. - Identificar el tipo de VPH aislado en faringe de niños expuestos. - Establecer la evolución natural

del virus del VPH laríngeo diagnosticados antes del primer año de vida. - Comparar los hallazgos nasofibrosclópicos de los pacientes con VPH por transmisión materno fetal antes de los tres años de vida según lisis o persistencia del virus.

MATERIALES Y MÉTODOS

La investigación se enmarcó dentro de la modalidad de estudio descriptivo, no experimental, documental de tipo mixta, ya que se hizo revisión de las historias de pacientes evaluados en la consulta de infectología y neumonología, hijos de madre con VPH genital para el momento del embarazo/parto, desde 2010 hasta junio 2015 (retrospectivo) y se realizó evaluación directa de aquellos niños, de iguales características, referidos a dichas consultas durante el período julio 2015 a marzo 2016 (prospectivo).

La población estuvo constituida por todos los niños, de la consulta de infectología y neumonología, con antecedente materno de VPH durante el embarazo, durante el período establecido.

La muestra, de tipo probabilística, estuvo representada por los niños que fueron evaluados durante el período de estudio (retro y prospectivo) y en quienes se cumplieron los siguientes criterios de inclusión: que fuesen menores de un año en la primera evaluación y tuvieran al menos un control después del año y antes de los 3 y en ambos períodos de tiempo se les haya hecho estudio de nasofibrosclopia con PCR laríngeo para VPH.

Se realizó revisión documental de las historias de los niños seleccionados, durante el período 2010 a junio 2015 que cumplieron con los criterios de inclusión (fase retrospectiva). Para cumplir con la fase prospectiva (julio 2015 a marzo 2016), se realizó una visita al servicio de Obstetricia de la institución, planteando protocolo establecido y solicitando fuesen referidos a la consulta de Infectología Pediátrica todos los binomios madre/hijo con hallazgos positivos para VPH en la madre durante el embarazo. Una vez captados y previo a la firma del consentimiento informado por parte de los tutores (Anexo 1), se les realizó evaluación clínica y nasofibrosclópica, antes del primer año y entre el primer y segundo año de vida, con toma de muestra laríngeo para PCR VPH.

La nasofibrosclopia se realizó con equipo flexible marca Olimpu, con visualización directa de estructuras de las vías respiratorias superiores y biopsia faríngeo, que consiste en la toma de tejido faríngeo de la pared posterior con pinza para biopsia y previa aplicación anestesia local. Dicha muestra fue procesada en centro privado donde se

realizó detección y tipificación del virus papiloma humano (VPH) por técnica de PCR-RFLP.

Los datos epidemiológicos de la madre y el niño, así como los hallazgos nasofibrosclópicos y el resultado de la PCR para VPH, fueron recogidos en una ficha de recolección diseñada por la autora, contentiva de las variables bajo estudio (Anexo 2) en cada una de las evaluaciones realizadas.

Se analizaron los datos a partir de las técnicas estadísticas descriptivas univariadas en tablas de distribución de frecuencias (absolutas y relativas)

RESULTADOS

En total se identificaron 16 pacientes hijos de madre con VPH durante el embarazo; de ellos, 9 fueron en el período 2010- junio 2015 y 7 durante el período julio 2015 a marzo 2016. La muestra definitiva del estudio fue de 12 niños, ya que 4 historias del período retrospectivo no fueron encontradas, cumpliendo los 12 restantes con los criterios de inclusión (5 retrospectivos y 7 prospectivos).

Al analizar las características epidemiológicas de las madres portadoras del virus VPH se observó:

- El 58 % fueron menores de 25 años, correspondiendo $\frac{1}{4}$ de la muestra total a adolescentes; el 50 % de estas madres tenían entre 2 a 4 embarazos.
- El 50 % habían tenido entre 2-3 parejas sexuales y el 40,6 % más de 4. Llama la atención que el grupo de adolescentes, en su totalidad, habían tenido de 2 a 3 parejas sexuales.
- En su mayoría, presentaron un adecuado control del embarazo (75 %) y solo 33 % tuvo alguna complicación. El 83,3 % presentaron lesiones genitales por VPH.
- El 91,7 % de estas madres pertenecían al estrato de pobreza.

Se puede evidenciar que los niños expuestos a VPH estudiados estuvo representada por el sexo femenino (58,3 %), con predominio de haber sido obtenido a término (83,3 %) y mediante parto (75 %)

Se logró aislamiento del virus en muestra laríngeo en la primera evaluación (<1 año), en 2/3 partes de los niños estudiados con una edad promedio para el momento de la toma de muestra de 5 meses, con una mínima de 2 meses y una máxima de 8 meses y solo en el 8,3 % en la segunda evaluación, lo que representa una lisis viral del 88,9 % en los niños al primer año de vida.

Predominó la determinación del tipo 6 (88,9 %), sin embargo, es de hacer notar que aunque solo

TRANSMISIÓN MATERNO FETAL DEL VPH

Tabla 1

Características epidemiológicas y antecedentes obstétricos de las madres VPH positivas, según la edad.

Edad Caract. Epidemiol.	14-19a	20-25a	26-31a		32-37a	Total				
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Embarazos										
1	2	16,6			1	8,3	1	8,3	4	33,3
2-4	1	8,3	4	33,3	1	8,3			6	50
>5			1	8,3	1	8,3	2	16,6		
Total	3	25	4	33,3	3	25	2	16,6	12	100
Parejas										
1							1	8,3	1	8,3
2-3	3	25	2	16,6	1	8,3			6	50
4-5			2	16,6	2	16,6		4	33,3	
>6				1	8,3	1	8,3			
Total	3	25	4	33,3	3	25	2	16,6	12	100
Control Emb.										
Si	2	16,6	4	33,3	2	16,6	1	8,3	9	75
No	1	8,3			1	8,3	1	8,3	3	25
Total	3	25	4	33,3	3	25	2	16,6	12	100
Compl. Embarazo										
Si			2	16,6	1	8,3	1	8,3	4	33,3
No	3	25	2	16,6	2	16,6	1	8,3	8	66,6
Total	3	25	4	33,3	3	25	2	16,6	12	100
Lesiones VPH										
Si	1	8,3	4	33,3	3	25	2	16,6	10	83,3
No	2	16,6							2	16,6
Total	3	25	4	33,3	3	25	2	16,6	12	100
Graffar										
III							1	8,3	1	8,3
IV	2	16,6	2	16,6	3	25	1	8,3	8	66,6
V	1	8,3	2	16,6					3	25
Total	3	25	4	33,3	3	25	2	16,6	12	100

Fuente: historias clínicas y/o datos del investigador

Tabla 2

Características epidemiológicas de los niños expuestos al VPH

	Nº	%
Sexo		
Masculino	5	41,7
Femenino	7	58,3
Total	12	100
Edad Gestacional		
Pre-término	2	16,7
A término	10	83,3
Total	12	100
Forma de nacimiento		
Parto	9	75
Cesárea	3	25
Total	12	100

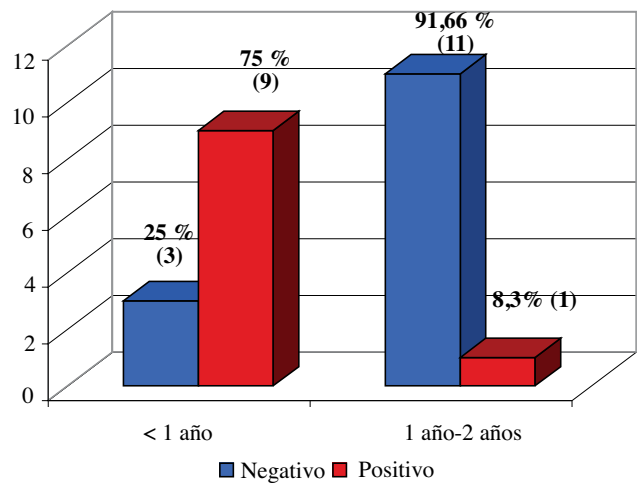


Figura 1. Presencia de VPH en faringe del niño, según primera y segunda muestra realizada.

Fuente: Historias Clínicas y/o datos del investigador.

hubo un aislamiento del tipo 11, este fue el único persistente en los mayores de un año (segunda evaluación).

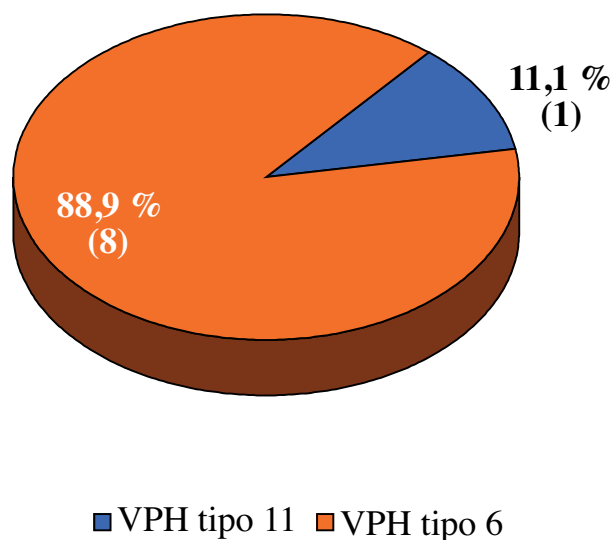


Figura 2. Distribución de los tipos de VPH encontrados en faringe.

Tabla 3
Hallazgos nasofibroscoópicos según edad del niño y presencia de VPH

Presencia virus Hallazgo	VPH +		VPH -	
	N	%	N	%
< 1 año				
Nódulo	1	11,1		
Cuerdas vocales				
Faringe folicular	6	66,7	1	33,3
Normal	2	22,2	2	67,7
TOTAL	9	100	3	100
1 a < 3 años				
Faringe folicular			5	45,5
Lesión vegetante	1	100		
Normal			6	54,5
TOTAL	1	100	11	100

Fuente: Historias clínicas y/o datos del investigado.

Al evaluar los hallazgos en la nasofibroscopia durante la primera evaluación (<1 año de vida) la faringe folicular fue dos veces más frecuente en el grupo positivo al VPH (66,7 % vs 33,3 %), evidenciándose un caso de nódulo en cuerdas vocales, el cual correspondió al único aislamiento

del VPH tipo 11. Al hacer el comparativo con la segunda evaluación (≥ 1 año y <3 años), sigue siendo la faringe folicular el hallazgo más frecuente, aunque en menor porcentaje (45,5 %), todos en niños sin aislamiento de VPH. Se observó una lesión vegetante, correspondiente al niño quien presentó nódulo en cuerdas vocales antes del año de edad y tipo 11.

DISCUSIÓN

La infección por VPH es reconocida actualmente como la primera enfermedad de transmisión sexual, reportando tasas de incidencia variables en las diferentes regiones, siendo mayor del 45 %, en general, para la población en edad reproductiva. Históricamente se ha reconocido el papel de la actividad sexual como principal mecanismo de transmisión, pero desde hace ya muchos años se ha puesto de manifiesto la posibilidad de transmisión materno fetal durante el embarazo o durante el momento del nacimiento, conllevando a la presentación de manifestaciones clínicas variadas y tempranas en el tiempo. Clásicamente en pediatría se reconoce un comportamiento bimodal de esta entidad, en menores de 4 años y en adolescentes. Si bien la presentación a tempranas edades de la vida sigue obligando a excluir la posibilidad de un abuso sexual, pero cada vez más evidencia apunta sobre la importancia de la transmisión vertical. La papilomatosis laríngea recurrente es una complicación de bajo riesgo, producto de la infección de la mucosa oral del neonato, siendo posible la transmisión materno/fetal desde in útero hasta el parto⁽²¹⁾.

Dentro de las manifestaciones clínicas propias de este mecanismo, se encuentran las lesiones o verrugas genitoanales, el condiloma acuminado y la papilomatosis laríngea recurrente (PLR), siendo esta última una entidad poco frecuente y pesar que es una enfermedad benigna que normalmente involucra solamente la laringe, la PLR tiene un curso clínico impredecible, tiende a la recurrencia, a extenderse al resto del tracto aerodigestivo, y puede sufrir transformación maligna en 3 % a 7 %. La manifestación clínica de la enfermedad antes de los 3 años es un factor de riesgo para que el paciente presente enfermedad severa, que podría conllevar a afectación importante en el desarrollo y calidad de vida futura del niño, por lo que es de suma importancia tratar de establecer el riesgo real de persistencia del virus en laringe/faringe para poder establecer medidas tempranas.

Se estudiaron 12 niños, hijos de madre con VPH cervical y al establecer las características epidemiológicas de ellas se encontró: una edad

materna temprana, siendo más de la mitad de las madres (58,3 %) menores de 25 años (25 % entre 14-19 y 33,3 % entre 20-25 años); solo el 16,7 % eran multíparas (> 5 hijos); el 42 % habían tenido más de 4 parejas sexuales (todas las adolescentes habían tenido entre 2-3 parejas); hubo un buen control de embarazo en 2/3 de la muestra; solo el 33,3 % de las madres presentó alguna complicación durante el embarazo; el 83,3 % presentaron lesiones condilomatosas en el área genital y en su mayoría pertenecían al estrato de pobreza. Estos hallazgos están en concordancia con lo evidenciado por Marrero Coromoto y col. (4), en el estudio realizado en adolescentes entre 12 y 19 años, que acudieron a la consulta de PASAE del Hospital Materno Infantil "Dr. José María Vargas" en Valencia, el cual concluyó que el promedio de la sexarquia fue de 13 años, el 72,27 % habían tenido más de 2 parejas y presentaron la infección por VPH en el 16,83 %. Otro estudio realizado en Venezuela por la Dra. Correnti M y col. (17), en estudiantes de la Universidad Central de Venezuela (<25 años), demostró que el 60,7 % presentó genoma viral en cuello uterino o secreción vaginal. Dicho fenómeno también se evidencia en otras poblaciones, como se demuestra en el estudio de Xavier Castellsagué y col. (18), en España, para el año 2009, sobre Infección por VPH en mujeres embarazadas y transmisión madre-hijo de VPH genital, en el cual el 54,5 % de las mujeres estudiadas, habían iniciado actividad sexual antes de los 19 años (un 34 % antes de los 17 años).

Se ha establecido que la adolescencia es un factor de riesgo importante para la infección y transmisión vertical, ya que en este grupo de edad existe un desplazamiento de la unión escamo celular al cérvix, originando una "zona de transición" donde el riesgo de infección, mayor carga viral y transformación maligna/célula blanco es mayor que en cualquier otro momento (19).

De forma diferente, un estudio realizado sobre la transmisión vertical del virus del papiloma humano [VPH] y su asociación con patologías neonatales y prevalencia en mujeres sintomáticas, realizado en Argentina por Gómez, María Atilia (20), reporta que solo un 25 % de sus madres con VPH eran menores de 25 años.

Al analizar lo referente al número de parejas sexuales y otros factores de riesgo implicados en la infección materna, Xavier Castellsagué y col. (18) refiere que el número de parejas sexuales antes de los 20 años, antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, y la edad precoz e inicio de relaciones sexuales, son altamente determinantes en la presencia de VPH en mujeres embarazadas.

Igualmente, Santistevan Evelyn y col. (19) reportó en estudio realizado en Guayaquil en adolescentes femeninas entre 12 y 19 años, que la sexarquía fue entre los 12 y 15 años en el 45 % de la muestra estudiada y el 22 % habían tenido 2 o más parejas sexuales.

Al igual que muchos estudios, no se evidenció una alta tasa de complicaciones durante el parto (19) y en su mayoría presentaron lesiones vulvares, factor implicado con mayor riesgo de transmisión vertical, como lo reportan Dra. Correnti M y col. (17), en Venezuela y Santistevan Evelyn y col. (19) en Guayaquil, quienes manifiestan una alta incidencia de lesiones verrugosas en mujeres embarazadas, VPH positivas, con mayor riesgo de transmisión vertical.

En lo referente al estrato social el 91,7 % de las madres de este estudio pertenecían al estrato de pobreza, que si bien es cierto puede deberse al área de influencia del hospital, los Drs. Morales Alfredo y Ramírez Alejandro, en el trabajo realizado sobre, Condiloma acuminado y embarazo; consideraciones en atención prenatal (21), establecen que la tasa inadecuadas políticas alimentarias, medioambientales, sanitarias y el bajo nivel sociocultural favorecen la infección y la transmisibilidad del virus.

Al describir las características epidemiológicas de los niños hijos de madre con VPH durante el embarazo se observó un discreto predominio del sexo femenino, en su mayoría fueron productos a término, lo cual está en concordancia con los diversos estudios que no demuestran una relación entre infección por VPH y complicaciones durante el embarazo (16,19). Un 75 % nacieron por vía vaginal, pudiendo establecerse una relación entre parto vaginal e infección congénita, como lo reporta Dr. Meza Jesús y col. (16), en estudio realizado en la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera de Valencia, en el año 1999, en el trabajo de incidencia de VPH en faringe y área supralótica, en niños con antecedentes de condilomatosis materna, donde evidenció que el 69 % nació por vía vaginal; asimismo Tseng CJ y col. (21), en Finlandia y Sanchez María y col., en España (22) igualmente reportaron un mayor riesgo de exposición al VPH materno después del parto vaginal. Sin embargo, muchos otros autores manifiestan que la transmisión perinatal no solo ocurre como resultado de la deglución de sangre materna, líquido amniótico o secreciones vaginales durante el paso del feto por el canal del parto, sino que se ha demostrado la presencia de VPH en los nacidos por Cesárea, probablemente adquirida por vía transplacentaria al feto, por lo que muchas Sociedades de Ginecología establecen

que la cesárea no debe realizarse de rutina a menos que la paciente presente grandes lesiones que obstruyan el canal del parto ⁽²¹⁾.

El 75 % de los niños estudiados presentaron PCR para VPH positivo en muestra faríngea antes de cumplir el primer año de vida (promedio de toma de muestra a los 5 meses de edad), muy por encima de lo reportado por el Dr. Navarro R ⁽¹⁶⁾ en estudio realizado en Valencia, en este mismo hospital, quien reporta una transmisión de 54,7 % y mucho más alto que lo descrito por Castellsagué X y col. en España ⁽¹⁸⁾ quien solo reporta una presencia del virus en muestras laríngeas en el 16,7 % de hijos de madres positivas, antes de cumplir el primer año de vida. Sin embargo, al analizar la persistencia del virus después del año de edad, los resultados encontrados en este estudio, coinciden con los estudios antes descritos, los cuales hablan de una persistencia más allá del año de edad entre el 0-8 %. Todo esto sugiere fuertemente que el riesgo de persistencia del virus de VPH por transmisión congénita/perinatal del VPH, aunque existe, es muy baja pero posible. Por otro lado, diversos estudios plantean la posibilidad de transmisión horizontal por parte de los padres y cuidadores, durante las primeras semanas y meses de vida, por lo que estudios prospectivos a largo plazo, determinando presencia y tipo concordancia de VPH en los binomios madre-cuidador/niño son necesarios, ya que definitivamente la presencia de este virus en edades tempranas de la vida no necesariamente implica obligatoriamente manipulación o abuso sexual.

Se aislaron solo dos tipos de VPH (6 y 11) pudiendo esto deberse a que son estos dos tipos son los mayormente implicados en condiloma genital y que el 83,3 % de las madres presentaban dicha condición, como lo reporta igualmente Himan Richani ⁽²⁶⁾ en su tesis doctoral del año 2014, sobre "Evaluación a través del diagnóstico y seguimiento de la infección por virus papiloma humano en una población femenina", en la ciudad de Valencia, donde evidencia mayor frecuencia de los tipos de bajo riesgo, en especial el 6 y 11 en la población menor de 25 años. Esto en concordancia con lo reportado por varios autores quienes manifiestan que son estos dos tipos los principalmente implicados en PLR ^(9,11,20,26), aunque en nuestro país, según refiere la Dra. Correnti M y col. ⁽¹⁷⁾, el genotipo de mayor circulación en diferentes de regiones de Venezuela es el tipo 16 y las infecciones mixtas. Igual hallazgo reporta Park Hyun y col. ⁽²⁷⁾, en Korea del Sur.

Al discutir los hallazgos a la nasofibroscofia se apreciaron mayor porcentaje de faringe folicular

en la primera evaluación en el grupo con VPH positivo, (3 niños fueron negativos y presentaron faringe folicular). Para la segunda evaluación hubo discreta disminución de los casos de faringe folicular, pero esta vez sin presencia de VPH en faringe y el caso de nódulo persistió, convirtiéndose en lesión vegetante. Es de hacer notar que dicho caso fue el único aislamiento de VPH en la segunda evaluación y existió tipo concordancia en ambos casos (tipo 11), siendo este tipo el mayormente implicado en enfermedad severa en faringe y se asocia a presentación más precoz, tiende a requerir cirugía más frecuente, tiene un mayor riesgo de extensión broncopulmonar y más frecuentemente requiere traqueostomía ⁽²⁸⁾. Ya en el estudio realizado por el Dr. Navarro R ⁽¹⁶⁾, en hijos de madres con condilomatosis, evidenció como hallazgo a la nasofibroscofia en niños con aislamiento positivo, un 77 % de faringe folicular, como único hallazgo, pero con porcentaje similar a lo encontrado en niños sin dicho antecedente, por lo que no se puede establecer dicho hallazgo sugestivo de esta infección congénita/perinatal.

CONCLUSIÓN

Al describir las características epidemiológicas de las madres con VPH se encontró:

Una edad materna temprana (58,3 % menores de 25 años, de ellas 25 % entre 14-19 años).

El grupo de adolescentes tienen una iniciación temprana a la vida sexual, teniendo en su totalidad, 2 a 3 parejas sexuales.

El 50 % de las madres habían tenido entre 2-3 parejas sexuales y el 40,6 % más de 4.

No se evidenció una alta tasa de complicaciones durante el parto.

En su mayoría presentaron lesiones vulvares.

El 91,7 % de las madres de este estudio pertenecían al estrato de pobreza.

Al describir las características epidemiológicas de los niños hijos de madre con VPH durante el embarazo se observó:

Un discreto predominio del sexo femenino.

En su mayoría fueron productos a término.

Un 75 % nacieron por vía vaginal.

Los tipos de VPH aislados fueron 6 y 11, siendo el su mayoría de tipo 6.

El hallazgo nasofibrosκόpico más frecuente fue la faringe folicular en la primera evaluación y en niños con presencia de VPH.

Hubo un caso de nódulo en cuerdas vocales que posteriormente evolucionó a lesión vegetante, correspondiendo al único aislamiento tipo 11 siendo el único que persistió después del año de vida.

RECOMENDACIÓN

Alargar el tiempo del período prospectivo, realizando una mayor integración del servicio de ginecología del Hospital Dr. Enrique Tejera en la captación del binomio madre-hijo VPH, con el propósito de aumentar la muestra estudiada.

Establecer la toma de hisopado de cuello uterino para PCR VPH y biopsias en caso de ser necesario, a las mujeres embarazadas, para conocer así la verdadera incidencia de esta patología en dicho grupo.

Al tener mayor número de pacientes estudiados se puede establecer la incidencia y prevalencia de dicha patología y definir así pautas de control y seguimientos, que se adapten a nuestra población venezolana.

REFERENCIAS

- Rodríguez Eduardo y Col. Consenso sobre Papiloma Virus Humano (HPV) y Herpes Simplex Virus (HSV 1 y 2). Sociedad Argentina Dermatología. Argentina 2016.
- Morales A, Ramírez A. Condiloma acuminado y embarazo. Consideraciones en la atención prenatal. Cuba. Gac Méd Espirituana. 2015;17(2).
- Rodríguez ML. Virus Papiloma Humano. Riesgo latente. Salud. 2005;4:17-20.
- Marrero C, et al. nivel de conocimiento y su relación con la prevalencia de VPH en las adolescentes que acuden a la consulta de PASAE del Hospital Materno Infantil "Dr. José María Vargas". Valencia. Edo. Carabobo. Consultado septiembre 2016. Disponible en: <http://www.riuc.bc.uc.edu.ve/bitstream/123456789/546/4/cmarrero.pdf>
- Jasso L. Infecciones congénitas de baja frecuencia en los neonatos. Algunos aspectos relevantes. Bol Med Hosp Infant. Mexico 2011
- Cortés A. Diagnóstico y Tratamiento Quirúrgico de Papilomatosis Laríngea Juvenil. México. consultado Febrero de 2015 disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/557_GPC_Papilomatosislaríngea/GER_Papilomatosis.pdf
- Sánchez F. Papilomatosis Laríngea Recurrente. 97 VI Manual de Otorrinolaringología Pediátrica de la IAPO, Brasil, consultado en febrero de 2015. Disponible en: http://www.iapo.org.br/manuals/VI_manual_es_Francis%20Sanchez.pdf
- Delese E, LaCour. Human Papillomavirus in Infants: Transmission, Prevalence, and Persistence. Revisión sistemática de la literatura. Estados Unidos de Norteamérica, Consulta en abril 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21600804>
- Pulido A, et al. Infección por el Virus de Papiloma Humano (VPH) en mujeres: Características epidemiológicas, clínicas y patológicas. Rev Soc Venez Dermatol. Venezuela 2011, Consulta septiembre 2016. Disponible en: <http://revista.svderma.org/index.php/ojs/article/view/5/>
- Harris J. Papiloma bucal en pacientes pediátricos, potencial transmisión materna. REV CLÍN MED FAM 2012;5(1):46-50. Consultada en Febrero de 2015, Disponible a través de: <http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v5n1/paciente1.pdf>
- Marrugo G, Gómez D. Cidofovir Intralesional para el tratamiento de la Papilomatosis respiratoria recurrente. Revisión sistemática de la literatura. Colombia, Consulta en Febrero de 2015. Disponible en: http://rev.fac.med.vol.53.no.3.Bogotá.July.2005http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-00112005000300003&script=sci_arttext
- Sedaghat N. Papilomatosis respiratoria recurrente y el rol de la vacunación antiVPH. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello vol.73 no.1 Santiago abr. 2013. Consulta en Febrero de 2015. disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162013000100015
- Herrera, et al. Tipificación del virus de VPH en lesiones del epitelio respiratorio. An ORL Mex. 2013;58(4). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/anaotomex/aom-2013/aom134d.pdf>
- Olavarría C, et al. Evaluación y diagnóstico de las disfonías en niños. Chile 2014. Neumol Pediatr 2014;9(3):75-79. Consultada en marzo de 2015. disponible en: <http://www.neumologia-pediatria.cl/PDF/201493/evaluacion-diagnostico-disfonia-ninos.pdf>
- Bello M, Alford y Caibe R. Tipificación del virus del papiloma humano en papilomatosis laríngea recurrente juvenil. Caracas, Consultado en Febrero de 2015, En: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S079804692001000100009
- Navarro R. Incidencia del VPH en faringe y **área** supraglótica, en niños con antecedentes de condilomatosis materna. Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera". Valencia, Venezuela, consultado en marzo 2015, disponible en: <http://produccion-uc.bc.uc.edu.ve/documentos/medicina/mnavarro>
- Correnti M, Cavazza M. E., Alfonso, B. y Lozada C. La Infección por el Virus de Papiloma Humano: un problema de salud pública en Venezuela en file:///C:/Users/frank817/Documents/tesis%202016/VPH-VITAE.pdf
- Castellsagué X, et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: A prospective study in Spain. BMC Infectious Diseases 2009;9:74.
- Santistevan E, et al. Complicaciones por el virus del papiloma humano en mujeres embarazadas de 14 a 18 años de edad a realizarse en la Maternidad Matilde Hidalgo de Procel desde septiembre 2012 a febrero del 2013. Ecuador. 2014
- Gómez M. Estudio de la transmisión vertical del virus del papiloma humano [VPH]: su asociación con patologías neonatales y prevalencia en mujeres sintomáticas. Argentina. 2012.
- Tseng CJ, et al. Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: Relationship between infection rate and mode of delivery. Obstet Gynecol. 1998;91(1):926.
- Sánchez M, Millán R, Hijona J. Colonización orofaríngea perinatal por el virus del papiloma humano. Acta Otorrinolaringológica Española. Mayo-junio 2016;67(3).
- Kaspersen MD, Larsen PB, Ingerslev HJ, Fedder J, Petersen G B, Bonde J, et al. Identification of multiple HPV types on spermatozoa from human sperm donors. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3066218/>
- Foresta C, Patassini C, Bertoldo A, Menegazzo M, Francavilla F, Barzon L, et al. Mechanism of human papillomavirus binding to human spermatozoa and fertilizing ability of infected spermatozoa. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3051064/>

25. Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5912a1.htm>
26. Richani H, et al. Evaluación a través del diagnóstico y seguimiento de la infección por virus papiloma humano en una población femenina. Venezuela. 2014.
27. Hyun Park, et al. Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: Relationship between infection rate and mode of delivery. *Virology J.* 2012;9:80.
28. Barrera D, et al. Papilomatosis laríngea recurrente con seguimiento multidisciplinario. A propósito de un caso. *Rev Med. Electrón.* Jul-ago. 2001;38(4).