

Tratamiento combinado de cidofovir intralesional y láser CO₂ en la papilomatosis laringotraqueal

Intralesional cidofovir combination therapy and CO₂ laser in laryngotracheal papillomatosis

RESUMEN

La papilomatosis respiratoria recurrente es una afección viral rara que presenta una importante tendencia a la recidiva. Es considerada como motivo de frustración para los otorrinos y una de las enfermedades de más difícil control dentro de la especialidad. A pesar de que el mejor tratamiento es el quirúrgico, la mayoría de los pacientes requieren el uso de tratamientos adyuvantes.

El cidofovir ha demostrado disminuir la severidad de las lesiones y la frecuencia de las recurrencias.

Presentamos tres casos de papilomatosis laríngea estudiados en nuestro hospital que habían requerido varias intervenciones quirúrgicas, en los que se decidió utilizar la exéresis de las lesiones con láser CO₂ y inyección intralesional de Cidofovir.

PALABRAS CLAVE:

Papilomatosis respiratoria recurrente. Cidofovir. Virus del papiloma humano (HPV). Tratamiento Láser CO₂.

SUMMARY

Recurrent respiratory papillomatosis is a rare viral disease that presents a significant rate of recurrence. It is considered as a source of frustration for ENT doctors and one of the most difficult to control disease within the specialty. Despite the best treatment is surgery, most patients require the use of adjuvant therapies.

Cidofovir has been shown to decrease injury severity and frequency of recurrences.

Three cases of laryngeal papillomatosis studies in our hospital that had required several surgeries, which was decided to use the removal of the lesions with CO₂ laser and intralesional Cidofovir.

KEY WORDS:

Recurrent respiratory papillomatosis. Cidofovir. Human Papilloma Virus (HPV). CO₂ Laser Treatment.

Introducción

La papilomatosis laríngea es la neoplasia benigna más común en la laringe de los niños y adultos jóvenes.

Se caracteriza por la presencia de lesiones epiteliales de aspecto verrucoso, sésiles o pediculadas, únicas o múltiples, principalmente en las cuerdas vocales y subglotis, pero también en epiglotis y vestíbulo laríngeo. Y hasta en un 30% de los casos presenta localización extralaríngea como la tráquea, vestíbulo nasal y cavidad oral.

Se cree que se diseminan por contagio o "siembra" por lo que los papilomas laríngeos se pueden extender hacia el árbol traqueobronquial o hacia los estomas de traqueostomía. Si se diseminan hacia el parénquima pulmonar pueden producir nódulos que se cavitan^{1,2,3}.

Es una enfermedad poco frecuente que muestra una prevalencia de 4.3 casos por cada 100.000 niños. En el caso de la papilomatosis juvenil, la distribución de género es la misma y es diagnosticada entre los 2 y los 4 años de edad. Mientras que en la papilomatosis de edad adulta existe ligera predilección por el género masculino y es diagnosticada entre los 20 y los 40 años^{2,3}.

La papilomatosis respiratoria presenta una etiología viral, causada por el virus del papiloma humano. Los biotipos virales 6 y 11 son los más comunes. Éstos son los responsables de

los condilomas genitales. En diferentes estudios se ha mostrado una clara relación entre la presencia de condilomas en la madre y el desarrollo de papilomatosis en niños^{4,5,6}.

Los pacientes afectados con el biotipo 11 presentan un curso de la enfermedad más agresivo, por el rápido crecimiento y la rápida obstrucción de la vía aérea y por lo tanto, existe en éstos mayor necesidad de traqueostomía.

Los papilomas que son positivos para el VPH 16 y 18 son los que tienen mayor riesgo de transformación maligna (carcinoma de células escamosas).

Clínicamente los pacientes se presentan con cuadros progresivos de disfonía, estridor y dificultad respiratoria. No es raro que los niños sean diagnosticados inicialmente como pacientes asmáticos, con Croup o que padecen bronquitis crónica.

El diagnóstico se realiza mediante visualización directa (laringoscopia y/o fibrobroncoscopia) y toma de biopsia.

En la actualidad el tratamiento existente es sólo paliativo y consiste en la excisión quirúrgica de los papilomas para mantener la vía aérea sin obstrucción y mejorar la calidad de la voz. Sin embargo la cirugía, ya sea con técnica convencional fría, con láser CO₂ o con microdebridador, tiene una alta tasa de recidiva y con mucha frecuencia, los pacientes son sometidos a múltiples tratamientos quirúrgicos con los riesgos y coste económico que eso conlleva.

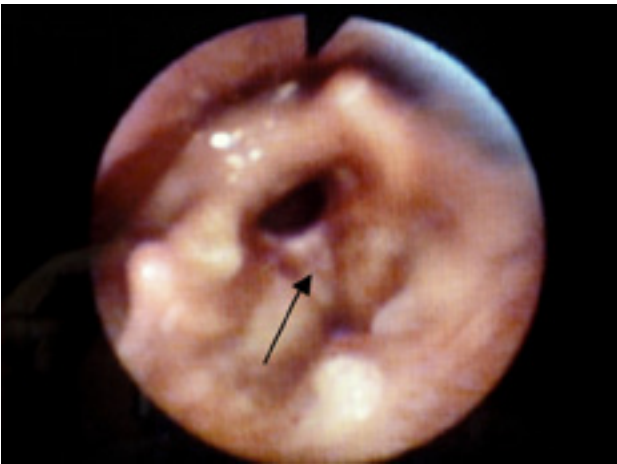


Figura 1: Sinequia tras primera intervención.

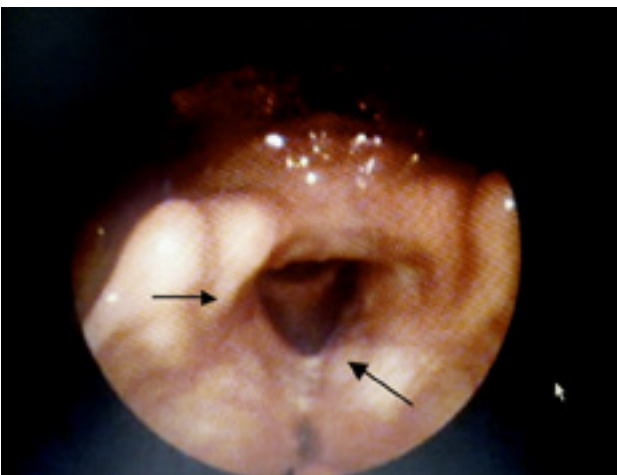


Figura 2: Recidiva a nivel de banda izquierda y aritenoides derecho y sinequia post-operatoria.

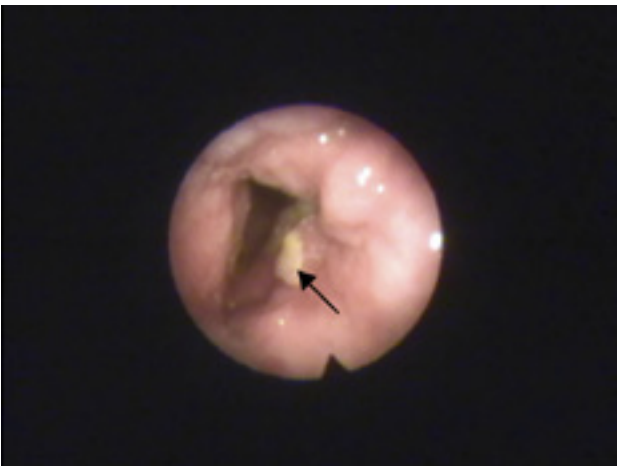


Figura 3: Lesión papilomatosa y de aspecto leucoplásico en banda izquierda.

El control de las recidivas suele exigir manipulaciones excesivas de la laringe y pueden aparecer secuelas como: estenosis, formación de membranas anteriores o posteriores, sinequias, lesiones de ambas cuerdas y formación de granulomas².

Para intentar evitar estos problemas y completar un tratamiento más efectivo, se han utilizado diferentes neoadyuvantes como antimetabólicos, hormonas, podofilina, interferon alfa, indol-3-carbinol, terapia fotodinámica y antivirales. Los antivirales utilizados han sido el Aciclovir, la Ribavirina y el Cidofovir. Los dos primeros han mostrado pobres resultados, mientras que el Cidofovir intralesional, parece en la actualidad el más utilizado y el que presenta resultados más alentadores.

El Cidofovir (3-hidroxi-2fosfonilmetoxipropilcitosina-HPMCP), análogo del nucleótido citosina es un medicamento que inhibe la Dna-polimerasa viral. Resulta potente in vivo e in vitro contra una amplia variedad de virus de la familia herpes, entre los cuales se encuentran citomegalovirus, herpes virus tipo 1 y 2, virus Epstein-barr, adenovirus y virus del papiloma humano.

Tiene una vida media de eliminación de 3 horas, y la vida media intracelular del metabolito es aproximadamente 17-65h. Viene en ampollas de 5 ml con una concentración de 75 mg/ml. y puede diluirse según la necesidad para su uso terapéutico.

Este medicamento ha sido aprobado por la FDA (Food and drug administration) para su uso intravenoso de los pacientes VIH+ que presentan Retinitis por citomegalovirus^{2,3,4,5}.

Cuando se administra por vía intravenosa, puede presentar reacciones adversas como la nefrotoxicidad y hepatotoxicidad. Se ha descrito también proteinuria, elevación de la creatinina, fiebre, neutropenia, cansancio, náuseas, diarrea y alopecia. A pesar de que la aplicación del cidofovir en la papilomatosis es intralesional, algunos autores solicitan un hemograma, fosfatasa alcalina GGT, GOT, GPT, urea y creatinina de control tras cada aplicación. Debemos tener en cuenta el posible potencial carcinogénico del Cidofovir en humanos, puesto que se han reportado estudios donde se han producido adenocarcinomas en ratas⁶.

Se han desarrollado en los últimos años múltiples escalas para describir la severidad del compromiso, con el fin de hacer más objetiva la calificación de severidad y más fácilmente comparables los resultados del tratamiento. La escala más conocida es la de Derkay en la que se realiza una puntuación de 0 a 3 para cada sitio anatómico del tracto aerodigestivo (0 lesión ausente, 1 lesión superficial, 2 lesión levantada, 3 lesión abultada), la suma de éstos da un puntaje anatómico; además se responden seis preguntas acerca del estadio clínico del paciente, que al sumarse dan un puntaje clínico. Por último se debe graficar en un formato standard el lugar de las lesiones, de las biopsias y de la aplicación del tratamiento coadyuvante.

Según Derkay, los principales criterios que debe cumplir los pacientes candidatos a una terapia adyuvante son los siguientes: necesidad de cuatro o más procedimientos para control del proceso, la aparición de rápidas recidivas de la enfermedad papilomatosa con compromiso de la vía aérea y el crecimiento de papilomas en múltiples localizaciones^{3,5}.

Casos Clínicos

Presentamos tres casos clínicos de papilomatosis laríngea, dos eran en adultos jóvenes y el tercero adulto. Todos ellos habían sido sometidos a varias cirugías y en uno de ellos se utilizó alguna terapia neoadyuvante sin conseguir buenos resultados hasta la utilización del cidofovir.

Caso Clínico 1

Paciente varón de 23 años que acude a nuestras consultas por presentar disfonía.

En la exploración mediante fibrolaringoscopia se aprecian lesiones de aspecto papilomatoso en ambas cuerdas, comisura anterior y banda izquierda. Se decide la exéresis de dichas lesiones con láser CO₂.

Como complicación postoperatoria aparece una sinequia en comisura anterior.

Pasado un año de dicha cirugía nos encontramos con una nueva recidiva a nivel de banda izquierda, por lo que se interviene de nuevo con el objetivo de eliminar la sinequia y las lesiones. En ésta cirugía se decide utilizar como terapia neoadyuvante la mitomicina. Debido a la dificultad para la intubación anestésica requirió la realización de una traqueotomía de forma temporal.

Dos meses más tarde, nos encontramos de nuevo con la sinequia y una nueva recidiva de papilomas a nivel de banda izquierda y aritenoides derecho, esta vez con buen espacio glótico. Por lo que procedimos a la exéresis de los papilomas, la sinequia y la aplicación de nuevo de mitomicina.

Transcurridos seis meses, apreciamos mediante fibroendoscopia papilomas en banda izquierda, aritenoides derecho y pie de epiglotis. Además de la sinequia en comisura anterior.

Se procedió entonces a la inyección intralesional de cidofovir (a una concentración de 2,5 mg/ml.) tras la exéresis de las lesiones mediante láser CO₂. Tras ésta última cirugía encontramos un pequeño papiloma en banda izquierda a los seis meses. Y decidimos una nueva resección e inyección de Cidofovir.

Ha pasado un año y medio desde la última cirugía y el paciente no ha vuelto a presentar recidiva de sus papilomas.

Caso Clínico 2

Paciente varón de 25 años procedente de otro país, que había sido intervenido en 2 ocasiones de microcirugía laríngea, con exéresis de lesiones de aspecto papilomatoso. Acude a nuestras consultas por presentar recidiva de dichas lesiones a nivel de pie de epiglotis y banda derecha. Se decide intervenir en quirófano para la exéresis de dichos papilomas con láser CO₂, y posterior inyección intralesional de cidofovir.

Pasados seis meses tras la cirugía el paciente se encontraba asintomático. No hemos podido continuar con las revisiones periódicas debido a que volvió de nuevo a su país.

Caso Clínico 3

Paciente varón de 60 años, que nos es remitido por presentar disfonía de años de evolución. En la exploración mediante fibrolaringoscopia apreciamos un papiloma en banda izquierda que va aumentando de tamaño en sucesivas revisiones, por lo que se decide intervenir mediante láser CO₂, llevando a cabo una exéresis de la lesión. El estudio anatomopatológico nos confirmó la existencia de papilomatosis e hiperqueratosis. Fue sometido de nuevo a dos cirugías con láser para la exéresis de lesiones papilomatosas, primero en tercio anterior de ambas cuerdas y comisura y en segundo lugar en banda izquierda.

En las siguientes revisiones encontramos una paresia de cuerva vocal izquierda y la presencia de nuevo de un papiloma en banda izquierda. Pasados dos años de la última intervención se decidió la exéresis de el papiloma de banda izquierda mediante laringoscopia directa en suspensión, exéresis de lesiones con láser CO₂ y la inyección intralesional de cidofovir.

Tras un año de la intervención el paciente se encuentra asintomático sin apreciarse recidiva de lesiones.

Debido a que hemos introducido el cidofovir intralesional hace escasamente dos años, nuestra experiencia y nuestro periodo de seguimiento es relativamente corto. La concentración utilizada en todos los pacientes ha sido de 2,5 mg/ml.

Discusión

El potencial del cidofovir en la papilomatosis respiratoria ha sido demostrado en varios estudios. Los pacientes con papilomatosis severa consiguen una mejora de la calidad de la voz, una mejoría en el estado de la vía aérea y una disminución dramática del número de intervenciones quirúrgicas.

Fue Van Cutsem^{3,10}, en 1995 el primero en publicar los efectos beneficiosos que presentaba la inyección intralesional de cidofovir en lesiones papilomatosas de vías aerodigestivas altas (hipofaringe y esófago) en una paciente adulta.

Pransky^{4,10} comunica en 1999 el éxito obtenido mediante la inyección intralesional de cidofovir tras la exéresis de las lesiones en la papilomatosis respiratoria juvenil, ya que obtiene resultados muy satisfactorios con una mejoría de 4 de los 5 pacientes.

Snoeck^{11,12} y cols. reportaron 17 pacientes donde aplicaron la inyección intralesional en el lecho laríngeo posterior a la excisión de la lesión con láser CO₂, mostrando una respuesta adecuada en 14 de ellos.

Pontes⁶ en el 2006, reporta su experiencia en 10 pacientes adultos tratados con Cidofovir en Brasil, y cuyo dato más significativo fue el aumento del periodo entre las recurrencias.

En determinados estudios en roedores (ratas) se ha llegado a un aumento del riesgo de transformación maligna en los casos tratados mediante inyección de cidofovir, pero este aspecto no se ha puesto de manifiesto en la administración en humanos^{3,13}.

La comparación de los resultados obtenidos por las diferentes series se hace difícil, debido a que los grupos iniciales en los cuales se realizan la intervención no son comparables.

Las intervenciones realizadas en cada uno de los grupos difieren en número de inyecciones utilizadas, vía de acceso, concentración utilizada del fármaco, intervalo entre las sesiones de tratamiento y coinervenciones realizadas. Todavía no existe un protocolo estandarizado a seguir.

La mayoría de los autores utilizan preparados de este antiviral a concentraciones que varían entre 2,5 mg/ml y 5 mg/ml teniendo en cuenta que la dosis máxima total administrada no debe superar 1 mg/ kg de peso.

En nuestros pacientes utilizamos las inyecciones de cidofovir a demanda. Se le practicaba la exéresis de la lesión con láser CO₂ y posteriormente infiltrábamos en dicha zona el antiviral, evitando en lo posible el sangrado lesional.

Procedíamos a realizar revisiones en consulta y cuando mediante fibrolaringoscopia apreciábamos recurrencia y crecimiento de los papilomas volvíamos a realizar la resección de las lesiones y de nuevo infiltrábamos cidofovir.

Nuestro seguimiento es relativamente corto y nuestra experiencia escasa debido a la reciente introducción de dicho antiviral. A pesar de ello sí que hemos comprobado el efecto positivo de éste tratamiento que se manifiesta con la severidad de la disminución del compromiso y la disminución de la frecuencia de las recurrencias. Además es un tratamiento seguro que no ha reportado efectos secundarios de su uso, en la función renal, hepática o hematológica.

El número de pacientes incluidos hasta ahora es muy limitado, además hay que recordar que para la evaluación de la seguridad de un medicamento se necesitan muchos más pacientes, dado que algunos efectos secundarios adversos pueden ser infrecuentes⁵.

La principal desventaja radica en el coste económico y la poca accesibilidad del fármaco.

Bibliografía

1. Castillo P, García R, Flores S, Nuñez C. Tratamiento combinado de la papilomatosis laringotraqueal con laser ND-YAG y cidofovir intralesional. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Neumología y cirugía de torax*. 2005; 64(1): 30-33.
2. Melissa A, Gutzman R, Reginaldo R, Pignatary S. Estudo do efeito do cidofovir na papilomatose laríngea recorrente em crianças: relato preliminar. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004; 70(6), 734-8.
3. Palomar Asenjo V, Palomar García V, Soteras Ollé J, Ruis Giner A. Actividad del cidofovir en la papilomatosis respiratoria infantil recidivante. *Acta otorrinolaringol Esp*. 2005; 56: 22-24.
4. Pransky SM., Magit AE, Kearns DB, Kang DR, Duncan NO. Intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1143-8.
5. Marrugo G, Gómez D. Cidofovir intralesional para el tratamiento de la papilomatosis respiratoria recurrente. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*. 2005; 53(3): 169-177.
6. Pontes P, Avelino M, Pignatari S, Weckx LL. Effect of local application of cidofovir on the control of recurrences in recurrent laryngeal papillomatosis. *Otolaryngol Head and Neck Surg* .2006; 135, 22-7.
7. Holland BW, Koufman JA, Postma GN, McGuirt WF. Laryngopharyngeal reflux and laryngeal web formation in patients with pediatric recurrent respiratory papillomas. *Laryngoscope* 2002;112:1926-9.
8. Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 2001; 111: 57-69.
9. Chhetri DK, Shapiro NL. A scheduled protocol for the treatment of juvenile recurrent respiratory papillomatosis with intralesional cidofovir. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:1081-5.
10. Pransky S, Allbright J, Magit A. Long term follow-up of pediatric recurrent respiratory papillomatosis, managed with intralesional cidofovir. *The Laryngoscope*. 2003; 113: 1583-1587.
11. Van Cutsem E, Snoeck R, Van Ranst M, Fiten P, Opdenakker G, Geboes K et al. Successful treatment of squamous papilloma of the hypopharynx-esophagus by local injections of (S)-1-(3-hidroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) cytosine. *J Med Virol* 1995;45:230-5.
12. Wilson W. Hashemiyoon R, Hawrych A. Intralesional cidofovir for recurrent laryngeal papillomas: Preliminary report. *Ear Nose and throat*. 2000; 79: 236-240.
13. Brunetto B, Zelada B. Uso de cidofovir en la papilomatosis respiratoria recurrente. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza cuello*. 2007; 67(2), 1-4.

Correspondencia

Dra. Raquel Artal Sánchez
La lectura, 13 - 3º dcha.
50015 ZARAGOZA
e-mail: raquelartal@hotmail.com