

# Papilomatosis respiratoria recurrente: actualización y controversias acerca de cidofovir intralesional

Recurrent Respiratory Papillomatosis: Update and disputes about intralesional cidofovir

## RESUMEN

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es una enfermedad infrecuente pero potencialmente mortal que es frustrante tratar por la alta incidencia de recidivas. Los objetivos del tratamiento quirúrgico son mantener una vía aérea segura, evitando la cicatrización excesiva y el mantenimiento de la función de la cuerda vocal. Cuando se precisan más de cuatro intervenciones quirúrgicas en 12 meses o existe evidencia de la extensión distal de la PRR fuera de la laringe, se debe considerar la terapia médica adyuvante. No hay una terapia eficaz en la erradicación de PRR. A pesar de las controversias sobre la efectividad y los efectos secundarios del fármaco, la inyección intralesional del cidofovir tras la extirpación quirúrgica de las lesiones parece ser el tratamiento adyuvante con resultados más favorables y el más utilizado en la actualidad a nivel mundial. El uso casi universal de una vacuna contra el VPH que proporcionara protección contra los serotipos 6 y 11 podría eliminar prácticamente los casos nuevos.

Realizamos una revisión actualizada de las características y peculiaridades de esta enfermedad centrándonos fundamentalmente en el tratamiento. Explicaremos las controversias relacionadas con el uso del Cidofovir intralesional así como otros tratamientos adyuvantes utilizados en la actualidad.

## PALABRAS CLAVE:

Papilomatosis respiratoria recurrente, papilomavirus, cidofovir, vacuna.

## SUMMARY

*Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is a rare but potentially fatal disease that is frustrating to treat due to the high incidence of recurrence. Surgical treatment goals are to maintain a secure airway, preventing excessive scarring and the maintenance of the vocal cord function. When you require more than four surgeries in 12 months or there is evidence of distal extension beyond the larynx PRR, adjuvant medical therapy must be considered. There is no effective therapy in eradicating RRP. Despite the controversies about the effectiveness and side effects of drug using, cidofovir intralesional injection after surgical removal of the lesions seems to be the adjuvant treatment with more favorable results and the one most used today worldwide. The almost universal use of HPV vaccine that protects against HPV types 6 and 11 could virtually eliminate new cases. We conducted an updated review of the characteristics and peculiarities of this disease by focusing primarily on the treatment. We will explain the controversies related to the use of intralesional cidofovir and other adjuvant treatments used today.*

## KEY WORDS:

*Recurrent respiratory papillomatosis, papillomavirus, cidofovir, vaccine.*

## Introducción

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es una enfermedad relacionada con la infección del virus del papiloma humano (VPH) caracterizada por la aparición de lesiones de aspecto vegetante que pueden afectar a una o ambas cuerdas vocales así como a cualquier otra localización del epitelio respiratorio. Se considera el tumor benigno de la laringe más frecuente en niños<sup>1</sup>. Se trata de una enfermedad crónica infrecuente cuya clínica es impredecible. Muchos de los pacientes que la padecen deben someterse a múltiples intervenciones quirúrgicas, siendo mayor la recurrencia en niños que en adultos. Su coste económico es alto y puede ocasionar alteraciones emocionales en los pacientes y sus familiares. Se ha descrito la malignización que ocurriría con mayor frecuencia en adultos. La radioterapia cervical está contraindicada porque puede provocar malignización de las lesiones.

Realizamos una revisión de las características y peculiaridades de esta enfermedad centrándonos fundamentalmente en el tratamiento. Explicaremos las controversias del uso del Cidofovir intralesional así como otros tratamientos adyuvantes utilizados en la actualidad.

## Epidemiología y forma de contagio

En EEUU la incidencia estimada es del 4,3 por cada 100.000 niños y 1,8 por cada 100.000 adultos<sup>2,3</sup>. Estas cifras son similares a las obtenidas en la población danesa: 3.62 por cada 100.000 niños y 3.94 por cada 100.000 adultos<sup>4</sup>. No existen diferencias étnicas y está presente en todo el mundo. Clásicamente se habla de la forma juvenil de papilomatosis cuando aparece en niños menores a 5 años y la forma adulta cuando aparece en edades superiores a los 20 años. Existe un patrón bimodal de distribución por edades con 2 picos de edad: de 2 a 5 años y de 20 a 30 años.

En la población infantil no parece haber diferencias entre los niños y las niñas pero en adultos hay un predominio masculino. A pesar de que las formas más agresivas de papilomatosis laríngea recurrente se dan en adultos, cuando el diagnóstico se realiza antes de los 3 años de vida se triplica el riesgo de necesitar más de cuatro procedimientos quirúrgicos por año y se duplica el riesgo de afectación de dos o más lugares anatómicos<sup>2</sup>.

El agente etiológico es el VPH, serotipos 6 y 11. Estos serotipos son los mismos que ocasionan más del 90% de los condilomas genitales. El VPH pertenece a la familia de los papovavirus y está compuesto por una pequeña cadena de ADN. Se han identificado cerca de 110 subtipos distintos de acuerdo con la homología de su código genético y se caracterizan por su preferencia por determinados tejidos. Hay tres grupos principales asociados con el desarrollo de lesiones mucosas en el tubo digestivo, las vías aéreas y el aparato genital: los serotipos 6 y 11 son responsables de la PRR y se consideran de bajo potencial maligno en comparación con otros grupos como el de los tipos 16 y 18, que son responsables del cáncer anogenital y de orofaringe. El grupo de los tipos 31 y 33 tiene un potencial intermedio. Se cree que el VPH infecta a las células madre de la capa basal de la mucosa. El ADN viral se puede expresar de forma activa o permanecer como infección latente y mucosa normal, clínica e histológicamente. Ciertos estímulos desconocidos pueden activar la enfermedad y ocasionar una recurrencia clínica varios años después de la remisión. Algunos estudios mostraron que la presencia de VPH-11 se asociaba con una proliferación papilomatosa más temprana y de mayor tamaño (necesidad de traqueotomía) que la de los papilomas VPH-6<sup>5</sup>.

La papilomatosis laríngea no se considera una enfermedad contagiosa: no se han descrito epidemias ni casos familiares. No deben tomarse medidas de exclusión en la escuela ni en otras colectividades para estos niños. Se cree que el sistema inmune del huésped juega un importante papel en la patogénesis de las lesiones inducidas por el VPH. La acción de las citoquinas (IL-2, IL-4, IL10) y la mayor expresión de algunos complejos de antígenos de histocompatibilidad en la disfunción de la respuesta celular inmunomediada han sido demostradas en niños con PRR<sup>6</sup>. Desde hace mucho tiempo se postula la hipótesis de la contaminación infantil por condilomas durante el paso por el canal del parto pero los condilomas son infinitamente más frecuentes que la papilomatosis laríngea. Sin embargo, aunque la cesárea parece reducir de forma significativa el riesgo de desarrollar PRR<sup>7</sup> no protege totalmente de la enfermedad, lo que indica que ésta puede transmitirse a través de la placenta o después del nacimiento por otra vía<sup>9</sup>. De hecho se ha encontrado ADN del VPH en sangre del cordón de niños nacidos de madres con condilomas y también en el líquido amniótico de madres contaminadas. En la mayoría de países no se propone cesárea salvo en caso de condilomas muy floridos que entrañen riesgo de hemorragia o problemas durante el parto. El riesgo de contagio de un niño durante el paso por el canal del parto en una mujer con condiloma genital activo es de 1 entre 231 y 400 casos<sup>7,9</sup>. Claramente, se necesita un mejor conocimiento de los factores de riesgo y el mecanismo de transmisión de la enfermedad antes de decidir una cesárea electiva en estos casos.

Hoy por hoy, se desconoce la forma de transmisión en el adulto. No se puede descartar una contaminación en el momento del nacimiento, dado que el virus puede permanecer latente mucho tiempo y tampoco una contaminación durante relaciones sexuales orogenitales con una persona portadora de condilomas genitales. Si la vacuna contra el VPH demostrase reducir la incidencia de las verrugas genitales y las lesiones en cavidad oral, la vacunación podría erradicar la papilomatosis laríngea recurrente en futuras generaciones<sup>10</sup>.

Se desconocen los mecanismos capaces de desencadenar la reaparición de los papilomas en los pacientes con papilomatosis respiratoria. Se han propuesto algunos factores determinantes como la inmunidad del paciente, el tiempo y volumen de exposición al virus o el traumatismo local de la mucosa.

Numerosos autores señalan que la traqueotomía es un factor de riesgo de diseminación traqueobronquial de la papilomatosis, ya que altera el mecanismo de aclaramiento mucociliar y traumatiza la mucosa traqueal<sup>12</sup>. Algunas series muestran que los papilomas traqueales están presentes en la mitad de los pacientes con papilomatosis que han precisado traqueotomía<sup>12</sup>. La mayoría de autores están de acuerdo en que la traqueotomía debe evitarse hasta que sea absolutamente necesaria, y cuando es necesario realizarla, la decanulación debe llevarse a cabo lo antes posible recurriendo a técnicas endoscópicas para asegurar la vía aérea.

Los niños con displasia broncopulmonar que requieren largos períodos de intubación tienen también un riesgo mayor de desarrollar una papilomatosis respiratoria, ya que la irritación del tubo sobre la mucosa traqueal tendría el mismo efecto que la traqueotomía. Esta transformación del epitelio ciliado respiratorio por no ciliado con metaplasia escamosa como paso previo a la aparición de papilomas también puede explicar la asociación de la papilomatosis en pacientes con reflujo gastroesofágico incontrolado<sup>13</sup>.

## Anatomía patológica

Las primeras lesiones suelen aparecer en las cuerdas vocales y se pueden extender a toda la laringe, e incluso sobrepasarla invadiendo hipofaringe y árbol traqueobronquial. La localización extralaríngea de la papilomatosis respiratoria se ha identificado en el 30% de los niños y en el 16% de los adultos con PRR<sup>14</sup>. Los lugares extralaríngeos más frecuentes en orden decreciente son: la cavidad oral, tráquea, bronquios y esófago<sup>2,14</sup>. Estas localizaciones poseen características histológicas comunes: se trata de uniones entre dos tipos de epitelio, uno escamoso y otro ciliado. Los papilomas localizados en labios, vestíbulo nasal, velo del paladar o pilares amigdalinos tienen poca tendencia a extenderse y raras veces recidivan después de la exéresis. No ocurre lo mismo con los papilomas traqueales y bronquiales. Macroscópicamente son lesiones grisáceas, blanquecinas o rosadas, pediculadas o sésiles cuyo aspecto puede cambiar debido a la presencia de fibrosis y cicatrices laríngeas (Fig. 1). El aspecto microscópico es de ejes conjuntivo-vasculares revestidos por epitelio escamoso hiperplásico y bien diferenciado con aspecto arborescente en ocasiones, recubierto por una capa córnea con pocas

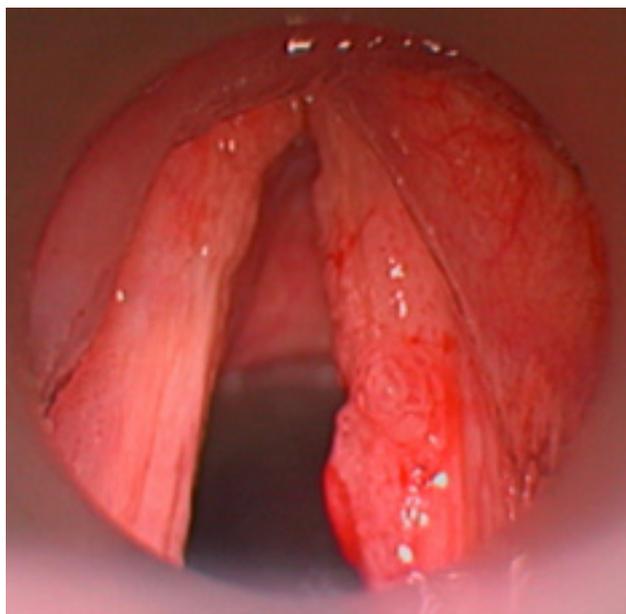


Figura 1: Papilomatosis laríngea.

mitosis en sus células y con membrana basal íntegra. En ocasiones existen atipias celulares que son más numerosas cuanto más extendida es la enfermedad y más grave es su curso. Estudios histoquímicos han encontrado la presencia de altas concentraciones de factor de crecimiento epidérmico (EGF) y proteína P53 en las células afectas. Su significado no está claro: puede ser un indicio de la actividad proliferativa del epitelio o fruto de una mutación del gen p53, lo que sería un factor favorecedor de transformación maligna. Es posible detectar ADN de VPH de los tipos 6 y 11 en las lesiones y mucosa adyacente.

## Clínica

El primer signo de alerta es siempre la disfonía, ya que las cuerdas vocales son la localización inicial y predominante. La voz suele describirse como ronca o débil y varía poco a lo largo del día. Puede pasar desapercibida en niños pequeños, lo que puede retrasar el diagnóstico. En ocasiones aparece disnea que suele ser progresiva, pero puede descompensarse rápidamente en el curso de una rinoфаринgitis. Otros signos de alerta pueden ser estridor en lactantes, que inicialmente suele ser inspiratorio y después bifásico, tos seca, neumonía recurrente, disfagia, retraso en el crecimiento. No es infrecuente el diagnóstico de asma, nódulos vocales, croup, alergia o bronquitis antes del diagnóstico definitivo.

En el examen estroboscópico los papilomas aparecen como lesiones inmóviles que provocan una rigidez marcada de la cuerda vocal.

## Tratamiento

Aunque se han propuesto sistemas de estadificación de la enfermedad, ninguno ha sido ampliamente aceptado. Esto ha conducido a la existencia de confusión en la litera-

tura en cuanto a la respuesta a las terapias y la capacidad de éxito de los tratamientos adyuvantes en el curso de la PRR. En el momento actual, ningún tratamiento único ha mostrado efectividad para erradicar la PRR. El tratamiento estándar actual es exéresis quirúrgica completa de los papilomas y la preservación de estructuras normales. En pacientes con afectación de la comisura anterior o posterior con papilomas de alta agresividad, el objetivo debe ser asegurar la vía aérea preservando el tejido sano para evitar complicaciones como estenosis glóticas o subglóticas, o la formación de sinequias que reduzcan el espacio glótico. Debemos prestar especial atención a la comisura anterior: en esta zona solo debe tratarse un lado por sesión. En las formas graves a veces es necesario recurrir a una traqueotomía pero en cuanto la extensión de las lesiones lo permite debemos retirarla para evitar la diseminación de los papilomas.

El láser CO<sub>2</sub> reemplazó al "instrumental frío" para la exéresis de los papilomas. El láser bajo visión microscópica puede ser usado con precisión para la vaporización de los papilomas con mínimo sangrado. En una serie de Dedo y cols<sup>15</sup> de 244 pacientes con PRR tratados con láser CO<sub>2</sub> y revisados quirúrgicamente cada 2 meses, el 82.8% mejoraron su enfermedad y el 9.8% permanecieron igual o peor. De los pacientes que mejoraron el 37% de los pacientes se consideraron "en remisión" (sin papilomas visibles 2 meses después de la última cirugía), el 6% sin papilomas 3 años después de la última cirugía y "curados" (sin papilomas visibles 5 años después de la última cirugía) el 17% de los casos. 1,6% de los pacientes desarrollaron transformación maligna. En cuanto a la malignización de la PRR, Klozar y colaboradores<sup>16</sup> publicaron un porcentaje de malignización del 1,7% en su serie de 179 pacientes, y otros autores hablan de cifras de 2-4%<sup>17</sup>.

Los inconvenientes del láser relacionados con la seguridad son: el rayo del láser puede rebotar con el metal del tubo del laringoscopio y dañar las áreas del paciente que no están protegidas; además se ha detectado DNA viral activo en el humo del láser lo que podría ser una potencial fuente de infección. Se deben utilizar sistemas eficaces de aspiración del humo en estos pacientes. Además el rayo del láser genera calor que puede dañar el tubo endotraqueal rico en oxígeno de los gases anestésicos y provocar una ignición en la vía aérea. El calor también puede dañar los tejidos profundos causando cicatrices y complicaciones que alteren la función de la cuerda vocal, la propagación de partículas virales a áreas que previamente no estaban afectadas o un daño local retardado en el tejido.

## Técnicas quirúrgicas emergentes

Para minimizar el riesgo de cicatriz en las cuerdas vocales, el microinstrumental frío de acero parece mostrar ventajas respecto al láser CO<sub>2</sub>, especialmente en adultos<sup>18-20</sup>. Aunque el láser CO<sub>2</sub> es el más ampliamente utilizado, el láser KTP o el láser Argón también podrían ser usados. Su acción se produce a través de la destrucción selectiva de la microvascularización subepitelial y separación del epitelio de la capa superficial de la lámina propia subyacente, mediante la desnaturalización de las proteínas de enlace en la membrana basal; lo anterior resulta en una isquemia

reversible de la mucosa patológica. Este mecanismo de angiólisis microvascular limita la supervivencia y el crecimiento de epitelio neoplásico o tumoral, al mismo tiempo que minimiza la citotoxicidad de las delicadas capas de la lámina propia. Este procedimiento puede llevarse a cabo en el quirófano a través de una microlaringoscopia directa o bajo anestesia local, según la extensión de la enfermedad, la evolución clínica de los pacientes y las comorbilidades que puedan existir. Rees y colaboradores<sup>21</sup> llevaron a cabo 328 tratamientos en la consulta con láser KTP en 131 pacientes y demostraron que los pacientes claramente preferían este procedimiento al de la anestesia general. Zeitels y colaboradores<sup>22</sup> publicaron que el uso en la consulta del láser KTP a 532nm pulsado para tratar la papilomatosis glótica recurrente producía un 75% de regresión de la enfermedad en dos tercios de los pacientes con resultados similares a los del láser CO<sub>2</sub>. La limitación de estos láseres tiene que ver con su capacidad de corte hacia planos profundos, ya que a pesar de que logran hacerlo cuando se utilizan en modalidad continua y a mayor número de watts, no alcanzan la misma energía que el láser de CO<sub>2</sub>.

Otros investigadores usaron el microdesbridador endoscópico para una rápida resección de los papilomas laríngeos. Pasquale y colaboradores<sup>23</sup> citaron como ventajas una mejoría en la calidad vocal, menor tiempo quirúrgico, menor daño mucoso, y mejor coste-beneficio con respecto al láser CO<sub>2</sub>.

Existe actualmente una tendencia a favor del uso de la tecnología "de afeitado" (shaver surgery) de las lesiones que evita el riesgo de ingnición del láser y el posible contagio por el aerosol de las partículas con DNA viral. En casos de enfermedad extensa, el objetivo debería ser reducir el volumen tumoral, disminuir la difusión de la enfermedad, asegurar la vía aérea del paciente, optimizar la calidad vocal y aumentar el intervalo entre las intervenciones quirúrgicas.

## Tratamiento adyuvante

Aunque la cirugía de las lesiones es el pilar del tratamiento en la papilomatosis, algunas formas de tratamiento adyuvante son necesarias en al menos el 20% de los casos<sup>14</sup>. Las indicaciones más ampliamente aceptadas para la aplicación de un tratamiento adyuvante son la necesidad de más de 4 procedimientos quirúrgicos por año, el rápido crecimiento de la papilomatosis con compromiso de la vía aérea o la extensión distal multicéntrica de la enfermedad. Debido a la baja frecuencia de la enfermedad, los ensayos son multicéntricos y el ritmo de inclusión muy bajo, por lo que se tarda mucho en obtener resultados. Es posible que algunos tratamientos sean eficaces, pero tengan efectos secundarios importantes que impidan su utilización como es el caso de los retinoides.

- **Interferón alfa:** Fue el primer tratamiento utilizado ampliamente. Los interferones son un tipo de proteínas elaboradas por células en respuesta de una variedad de estímulos, incluyendo la infección viral. El mecanismo de acción exacto es desconocido, pero parece influir en la modulación de la respuesta inmune incrementando la producción de proteína quinasa y endonucleasa, que inhiben la síntesis proteica viral. El uso en papilomatosis es el interferón alfa N1 obtenido por técnicas de

ADN recombinante. La dosis típica en niños con papilomatosis es de 5 millones de unidades/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrados mediante inyección subcutánea diariamente durante 28 días, después 3 días por semana durante 6 meses. Si hay buena respuesta y los efectos secundarios son tolerables, la dosis va disminuyendo a 3 millones de unidades/m<sup>2</sup> 3 días por semana. No siempre se tolera bien: los principales efectos secundarios son la astenia, cefaleas, febrícula y alopecia. Debe vigilarse la función hepática, hemograma y fórmula sanguínea.

- **Cidofovir:** Numerosos estudios han despertado un importante interés en la inyección intralesional de Cidofovir para el tratamiento de la PRR. El cidofovir es un fármaco de EEUU aprobado únicamente para el tratamiento de la retinitis pigmentaria en pacientes con VIH con infección por CMV. Su vía de administración es intravenosa y se sabe que puede producir nefrotoxicidad, disfunción hepática, disfunción hematopoyética y toxicidad ocular. Otros efectos secundarios menos graves son rash cutáneo, náuseas, vómitos y astenia. Además ha demostrado ser teratogénico y causar azoospermia en animales, por lo que es necesario recomendar a los pacientes métodos anticonceptivos durante el tratamiento. Aunque la posibilidad de que se produzca toxicidad sistémica existe, una dosis adecuada parece evitar las concentraciones séricas altas para producir efectos secundarios mediante su uso intralesional. Aunque la mayoría de estudios sobre su uso en la PRR son series de casos, los resultados son suficientemente alentadores para considerarlo como una opción de tratamiento en pacientes con PRR severa. Cidofovir es en la actualidad el tratamiento adyuvante más utilizado en niños con PRR<sup>14</sup>.

Pransky y cols<sup>24,26</sup> utilizaron esta terapia en 10 niños con PRR severa y obtuvieron buena respuesta a corto y largo plazo (4 años) en los 10 pacientes sin efectos secundarios. Naiman y cols<sup>27</sup> en su serie de 16 casos obtuvieron tasas de 75% de remisión completa a largo plazo (3 años) con intervalos entre dosis de 2 a 4 semanas y una media de 8,9 inyecciones. Otros autores siguieron publicando series de casos apoyando los beneficios del uso de cidofovir en PRR. Sin embargo, McMurray y cols<sup>28</sup> no consiguieron demostrar dichos beneficios con respecto al placebo en su estudio randomizado a doble ciego en 19 pacientes tras 12 meses de seguimiento con dosis bajas de cidofovir intralesional (0,3 mg / ml en niños y 0,75 mg / ml en adultos).

En 2012 se publicó una revisión Cochrane<sup>29</sup> en la que se concluyó que no hay pruebas suficientes para apoyar la eficacia de los agentes antivirales como tratamiento adyuvante para la papilomatosis respiratoria recurrente en niños o adultos. Sin embargo el estudio estaba limitado a ensayos controlados aleatorios y solo cumplió los requisitos de inclusión el estudio de McMurray con cidofovir entre 143 referencias. Un ensayo estadístico adecuado aleatorizado controlado de cidofovir intralesional, utilizando una muestra más extensa y mayores concentraciones de cidofovir en comparación con el placebo inyectado, sería necesario para determinar la eficacia de manera convincente.

A pesar de ello, estudios recientes basados en la evidencia siguen mostrando los beneficios que aporta el tratamiento con cidofovir en la remisión de la PRR así como la seguridad del fármaco administrado por esta vía a dosis adecuadas<sup>30,31</sup>.

## Problemas médico-legales

En 2005 un estudio en animales de Gilead, la compañía farmacéutica que produce el cidofovir, reveló una potencial carcinogenicidad para desarrollar cáncer de mama en ciertos tipos de ratas con mutaciones. Por tanto, a la degeneración maligna que puede ocurrir en humanos con papilomatosis podría añadirse el riesgo potencial del uso del fármaco. De hecho, en los pacientes con papilomatosis tratados con cidofovir que han sufrido una transformación maligna no es posible determinar si ha sido una degeneración espontánea o por el cidofovir. Algunos autores recomiendan su uso limitado a pacientes con severa obstrucción de la vía aérea por papilomas. Sin embargo, muchos clínicos de los EEUU creen que los beneficios superan los riesgos del uso del cidofovir y lo siguen utilizando a discreción. Posteriormente, varios estudios atenuaron la intensidad de la preocupación relacionada con el uso del cidofovir. Lindsay y cols<sup>32</sup> demostraron que no hay evidencia de incremento en el riesgo de transformación maligna con la administración de cidofovir en pacientes con papilomatosis. Una extensa revisión de efectos adversos de Broekema y Dijkers<sup>33</sup> mostró un 2,7% de casos de displasia usando cidofovir. Otro estudio de Gupta<sup>34</sup> demostró que la incidencia de malignidad espontánea en pacientes con papilomatosis que no han recibido tratamiento con cidofovir es del 2 al 3%, por tanto esto indica que el uso del cidofovir no aumenta el riesgo de displasia laríngea.

Un escándalo farmacéutico estalló en 2010 relacionado con el uso del fármaco de producción francesa Benfluorex, utilizado para la obesidad. Se documentaron muertes de pacientes por valvulopatías cardíacas e HTP y se suspendió su autorización de producción. Poco tiempo después, en enero de 2011, Gilead publicó un documento en el que no recomendaba el uso del cidofovir fuera de sus indicaciones. Argumentaron lo siguiente: "Cidofovir es formulado para vía intravenosa y no debe ser administrado por otro método (inyección intraocular o tópico); un aumento de efectos adversos se ha asociado al uso de cidofovir fuera de indicación; la seguridad y eficacia del cidofovir en otras enfermedades que no son la retinitis por citomegalovirus en adultos no ha sido demostrada".

Derkey y colaboradores<sup>35</sup> en 2012 publicaron un trabajo en el que intentaron definir estrictamente el perfil de seguridad de cidofovir intralesional. Se detallaron las indicaciones, la variabilidad de los patrones en la práctica, y las complicaciones del uso de cidofovir intralesional por laringólogos experimentados de todo el mundo que utilizaron el fármaco en una gran muestra de pacientes adultos y pediátricos con PRR. Sus resultados fueron aprobados por el Grupo de trabajo de la PRR de la Sociedad Americana de Otorrinolaringología pediátrica (The RRP Task Force). Las declaraciones de Consenso de este documento se enumeran a continuación:

1. Cidofovir intralesional puede ser aplicado a pacientes que requieren seis o más cirugías por año, o para los que el intervalo entre cirugías está disminuyendo, en los niños con afectación extralaríngea o en papilomas excesivamente voluminosos que causen compromiso de la vía aérea.

2. Se puede considerar iniciar el tratamiento con cidofovir intralesional en pacientes que requieren cuatro o más cirugías por año, enfermedad persistente en comisura anterior o posterior, y respuesta fallida al actual régimen quirúrgico.
3. Con menos frecuencia, se puede considerar el inicio de cidofovir junto con otra terapia adyuvante, por solicitud del paciente/padre, y en los niños cuando la aparición de enfermedades es antes de los 3 años de edad.
4. En la actualidad, no se recomienda iniciar cidofovir intralesional en todos los pacientes con PRR (casos nuevos).
5. Se recomienda cidofovir intralesional de PVP en concentraciones en el intervalo de 2,5 a 7,5 mg / ml. Según la literatura, la dosis no debe superar 3 mg/kg.
6. El volumen de inyección recomendado en endolaringe es <4 ml para adultos y adolescentes, y <2 ml en los niños a fin de no obstruir la vía respiratoria.
7. En los adultos, las dosis típicas de cidofovir no deben exceder de 40 mg, y la mayoría de los cirujanos administran 30 mg tanto en la consulta como en la laringoscopia directa. En los niños más pequeños, la mayoría de los cirujanos utilizan dosis de cidofovir <20 mg, siempre manteniéndose por debajo de 3 mg / kg.
8. La mayoría de los cirujanos utilizan la administración de cidofovir de forma programada; Se prefiere una periodicidad de administración de 2 a 6 semanas tanto en adultos como en niños.
9. Los niños con PRR que requieren tratamiento adyuvante deben adherirse a un régimen programado (es decir, no recibir tratamiento adyuvante esporádicamente). Aunque más de la mitad de los cirujanos de laringe se adhieren a un régimen programado para los adultos con PRR, no hubo consenso para recomendar el uso exclusivo de un régimen programado para todos los adultos.
10. El tratamiento programado más usado de cidofovir intralesional adyuvante consta de cinco inyecciones.
11. La continuación indefinida del tratamiento con cidofovir no se aconseja generalmente.
12. Hay una necesidad de determinar el régimen más deseable para una respuesta parcial al cidofovir (sin consenso claro).
13. Después de una respuesta completa, el cidofovir debe ser suspendido, aunque es común llevar a cabo un procedimiento adicional para verificar la ausencia de recurrencia.
14. Debido al riesgo de degeneración maligna con PRR, deben realizarse biopsias de rutina para adultos con PRR en cada laringoscopia directa en el quirófano, y en la consulta siempre que sea posible.
15. Se recomienda un enfoque similar en la biopsia en los niños; como mínimo, deben ser obtenidas dos biopsias: en la iniciación y durante la progresión de la enfermedad.

16. Mientras se permanece por debajo de la dosis máxima recomendada de 3 mg / kg, no parece necesaria la detección rutinaria de bioquímica sérica, creatinina, transaminasas, y recuento sanguíneo en el uso intralesional de cidofovir.

17. El proceso de consentimiento informado debe incluir mención del riesgo de insuficiencia renal aguda en niños. Los eventos adversos, incluyendo la displasia y la degeneración maligna, aunque ésta parece ocurrir con una frecuencia similar en pacientes no expuestos al cidofovir.

18. El consentimiento informado para el uso cidofovir debe incluir una descripción detallada de los riesgos y beneficios de la terapia. Aunque se encontró que la mayoría de personas no utilizan un consentimiento especial, esto se recomienda ya que puede ayudar a transmitir información esencial y con la documentación especial necesaria para iniciar el tratamiento.

- **Ribavirina:** Es un medicamento antiviral utilizado para tratar la neumonía por virus sincitial respiratorio en los lactantes, se ha demostrado cierta promesa en el tratamiento de la papilomatosis laríngea agresiva.
- **Aciclovir:** La actividad de aciclovir es dependiente de la presencia timidina quinasa, una enzima que se sabe que no es codificada por el virus del papiloma. Sin embargo, el aciclovir fue encontrado eficaz en algunos casos. Parece más probable que sea eficaz cuando hay infecciones virales simultáneas y coinfecciones virales con el virus herpes simplex-1, citomegalovirus, y virus de Epstein. Los pacientes adultos con coinfecciones virales parecen tener un curso clínico más agresivo.
- **Terapia Fotodinámica:** La terapia fotodinámica para la PRR se ha estudiado ampliamente por Shikowitz y cols<sup>36,37</sup>. Consiste en administrar medicamentos que son absorbidos por las células en crecimiento. Cuando estas células se exponen a la luz, los medicamentos se activan y las destruyen. El primer medicamento que se usó fue el éter de Dihematoporfirina (DHE). Este tratamiento condujo a una pequeña pero estadísticamente significativa disminución en el crecimiento de PRR, especialmente en los pacientes cuya enfermedad era severa<sup>36</sup>. El inconveniente de la DHE es que los pacientes se volvían notablemente fotosensibles durante 2 a 8 semanas después del tratamiento. Un nuevo medicamento, la Meso-tetrahidroxifenil-clorina (Foscan<sup>®</sup>) fue eficaz en el tratamiento de tumores inducidos por terapia fotodinámica en conejos con mínimos daños y menor fotosensibilidad. Un ensayo clínico aleatorizado de este medicamento en 23 pacientes de 4 a 60 años con PRR grave dio como resultado una mejoría en la enfermedad laríngea, sin embargo, los papilomas recidivaron en 3 a 5 años y la terapia fue mal tolerada por un cuarto de los pacientes<sup>37</sup>.
- **Indol-3-carbinol:** El suplemento dietético indol-3-carbinol, se encuentra en altas concentraciones en verduras crucíferas como la col, la coliflor y el brócoli. La razón de

su uso es que en la PRR las lesiones muestran una mayor unión de los estrógenos. Un estudio en ratones inmunocomprometidos mostró que la inhibición del metabolismo de los estrógenos usando indol-3-carbinol reducía la formación de tumores del VPH en casi 75%. En un estudio multicéntrico en niños con PRR, Rosen y Bryson<sup>38</sup> encontraron que después de 8 meses o más de tratamiento, un tercio de los pacientes tenían cese de crecimiento del papiloma y no precisaban cirugía, un tercio había reducido la tasa de crecimiento del papiloma, y un tercio no tenía ninguna respuesta evidente. Un seguimiento más prolongado en un ensayo controlado de muestra más grande y ciego de esta terapia parece justificado.

- **Retinoides** (metabolitos y análogos de la vitamina A): modulan la proliferación celular y la diferenciación de diversos tipos de células histológicas. El exceso de vitamina A suprime la diferenciación escamosa y puede causar metaplasia mucosa, y la deficiencia de vitamina A puede conducir a hiperqueratinización y metaplasia de células escamosas. El ácido 13 -cis- retinoico se está probando como tratamiento para PRR. La dosis para ácido retinoico es de 1 a 2 mg / kg / día durante 6 meses o hasta que el paciente desarrolla efectos secundarios que él o ella no puede tolerar. Se debe utilizar con extrema precaución en pacientes sexualmente activos, ya que es teratogénico. Además, sus efectos colaterales psiquiátricos pueden conducir a complicaciones en pacientes adolescentes.
- **PRR y Reflujo:** El papel de reflujo gastroesofágico en la exacerbación de PRR merece una mención especial. Informes recientes han demostrado que la tasa de recurrencia de la papilomatosis respiratoria en los niños puede disminuir significativamente después de la terapia antirreflujo. La ranitidina ha demostrado que tienen un efecto inmunomodulador contra diversas enfermedades víricas, incluyendo PRR<sup>39</sup>.
- **Terapias génicas:** Se trata de estrategias emergentes para el tratamiento de PRR. Las terapias génicas van dirigidas a genes diana que se expresan exclusivamente en los tejidos patológicos y no por las células normales. La expresión de altos niveles de receptor de EGF se ha confirmado en PRR. Un nuevo agente quimioterapéutico prometedor, el gefitinib se está estudiando en el tratamiento de la PRR severa con amplio crecimiento traqueobronquial. Una aplicación tópica o aerosol de inhibidores del receptor de EGF pueden inducir diferenciación epitelial y reducir el crecimiento del PRR.
- **Vacunas contra el VPH:** Las vacunas provocan una respuesta inmune contra los genes del VPH. Algunos de estos son una promesa como inmunoterapia para el VPH asociada a cánceres. Recientemente, una vacuna tetravalente contra el VPH, Gardasil<sup>®</sup> fue aprobada para la prevención del cáncer cervical, vulvar y vaginal así como de las verrugas genitales asociadas con VPH 6, 11, 16, y 18. El CDC Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización ha recomendado vacunación para todas las niñas entre 11 y 12 años, las niñas y mujeres de 13 a 26 años que aún no han sido vacunadas, y niñas a partir de 9 en el que el médico cree que sería apropiado.

Si la vacuna resulta eficaz en la reducción de la incidencia de la enfermedad del VPH cervicovaginal, también puede disminuir la incidencia de PRR, y posiblemente erradicarla en futuras generaciones. Una vacuna bivalente contra el VPH se encuentra actualmente en ensayos de fase 3. Esta vacuna proporciona protección contra el VPH 16 y 18, pero no contra los 6 y 11. Por lo tanto esta vacuna puede reducir la incidencia del cáncer de cabeza y cuello asociado al VPH pero debido a que no protege contra el VPH 6 y 11, no será probable que afecten a la transmisión vertical de VPH 6 y 11 de la madre al niño. Además la vacuna tetravalente (Gardasil®) podría prevenir la infección y la formación de nuevas lesiones por lo que potencialmente podría prevenir la aparición de recidivas<sup>40,42</sup>. Estos resultados con Gardasil® parecen ser muy alentadores. Sin embargo se necesitan más investigaciones para determinar los beneficios en pacientes con PRR.

## Consideraciones finales

- La PRR es una enfermedad caprichosa y potencialmente mortal que es frustrante tratar. Los objetivos del tratamiento quirúrgico son mantener una vía aérea segura, evitando la cicatrización excesiva y mantenimiento de la función de la cuerda vocal.
- Cuando se precisan de más de cuatro intervenciones quirúrgicas en 12 meses o existe evidencia de la extensión distal de la PRR fuera de la laringe, se debe considerar la terapia médica adyuvante. No hay una terapia eficaz en la erradicación de PRR.
- A pesar de las controversias sobre la efectividad y los efectos secundarios de fármaco, la inyección intralesional de cidofovir tras la extirpación quirúrgica de las lesiones es, para muchos autores, el tratamiento adyuvante con resultados más favorables para la PRR y el más utilizado en la actualidad a nivel mundial.
- Otras mejoras en las técnicas quirúrgicas, podrían incluir el uso de nuevos láseres para reducir al mínimo las cicatrices laríngeas.
- Se está progresando en aprender más sobre la historia natural de la enfermedad. Se necesitan investigaciones futuras en materia de prevención de la transmisión del VPH de la madre al niño. Específicamente, el papel de la cesárea durante el embarazo necesita ser aclarado.
- El uso casi universal de una vacuna contra el VPH que proporciona protección contra el VPH 6 y 11 podría eliminar prácticamente los casos nuevos. Se está investigando si además podría prevenir la formación de nuevas lesiones en pacientes con PRR para evitar recidivas.

## Bibliografía

1. Morgan AH, Zitsch RP. Recurrent respiratory papillomatosis in children: a retrospective study of management and complications. *Ear Nose Throat J*. 1986 Sep;65(9):19-28.
2. Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 Dec;121(12):1386-91.
3. 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.
4. Lindeberg H, Elbrønd O. Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965-1984. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1990 Apr;15(2):125-31.
5. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope*. 2004 Nov;114(11 Pt 2 Suppl 104):1-23. Review.
6. Snowden RT, Thompson J, Horwitz E, Stocks RM. The predictive value of serum interleukins in recurrent respiratory papillomatosis: a preliminary study. *Laryngoscope*. 2001 Mar;111(3):404-8.
7. Borkowski G, Sommer P, Stark T, Sudhoff H, Luckhaupt H. Recurrent respiratory papillomatosis associated with gastroesophageal reflux disease in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1999;256(7):370-2.
8. Shah K, Kashima H, Polk BF, Shah F, Abbey H, Abramson A. Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol*. 1986 Dec;68(6):795-9.
9. Kosko JR, Derkay CS. Role of cesarean section in prevention of recurrent respiratory papillomatosis--is there one? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1996 Mar;35(1):31-8.
10. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol*. 2003 Apr;101(4):645-52.
11. Freed GL, Derkay CS. Prevention of recurrent respiratory papillomatosis: role of HPV vaccination. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006 Oct;70(10):1799-803. Epub 2006 Aug 1. Review.
12. Blackledge FA, Anand VK. Tracheobronchial extension of recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000 Sep;109(9):812-8.
13. Cole RR, Myer CM 3rd, Cotton RT. Tracheotomy in children with recurrent respiratory papillomatosis. *Head Neck*. 1989 May-Jun;11(3):226-30
14. 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.
15. Dedo HH, Yu KC. CO(2) laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas. *Laryngoscope*. 2001 Sep;111(9):1639-44.
16. Klozar J, Taudy M, Betka J, Kana R. Laryngeal papilloma--precancerous condition?. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1997;527:100-2.
17. Lindeberg H, Elbrønd O. Malignant tumours in patients with a history of multiple laryngeal papillomas: the significance of irradiation. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1991 Apr;16(2):149-51.

18. Dean C, Sataloff RT, Hawkshaw M. Recurrent vocal fold papilloma: resection using cold instruments. *Ear Nose Throat J*. 1998 Nov;77(11):882-4.
19. Uloza V. The course of laryngeal papillomatosis treated by endolaryngeal microsurgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000 Nov;257(9):498-501.
20. Zeitels SM, Sataloff RT. Phonosurgical resection of glottal papillomatosis. *J Voice*. 1999 Mar;13(1):123-7.
21. Rees CJ, Halum SL, Wijewickrama RC, Koufman JA, Postma GN. Patient tolerance of in-office pulsed dye laser treatments to the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Jun;134(6):1023-7.
22. Zeitels SM, Lopez-Guerra G, Burns JA, Lutch M, Friedman AM, Hillman RE. Microlaryngoscopic and office-based injection of bevacizumab (Avastin) to enhance 532-nm pulsed KTP laser treatment of glottal papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 2009 Sep;201:1-13.
23. Pasquale K, Wiatrak B, Woolley A, Lewis L. Microdebrider versus CO<sub>2</sub> laser removal of recurrent respiratory papillomas: a prospective analysis. *Laryngoscope*. 2003 Jan;113(1):139-43.
24. Pransky SM, Magit AE, Kearns DB, Kang DR, Duncan NO. Intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999 Oct;125(10):1143-8.
25. Pransky SM, Brewster DF, Magit AE, Kearns DB. Clinical update on 10 children treated with intralesional cidofovir injections for severe recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Oct;126(10):1239-43.
26. Pransky SM, Albright JT, Magit AE. Long-term follow-up of pediatric recurrent respiratory papillomatosis managed with intralesional cidofovir. *Laryngoscope*. 2003 Sep;113(9):1583-7.
27. Naiman AN, Ayari S, Nicollas R, Landry G, Colombeau B, Froehlich P. Intermediate-term and long-term results after treatment by cidofovir and excision in juvenile laryngeal papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006 Sep;115(9):667-72.
28. McMurray JS, Connor N, Ford CN. Cidofovir efficacy in recurrent respiratory papillomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008 Jul; 117(7):477-83.
29. Chadha NK, James A. Adjuvant antiviral therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD005053.
30. Graupp M, Gugatschka M, Kiesler K, Reckenzaun E, Hammer G, Friedrich G. Experience of 11 years use of cidofovir in recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Feb;270(2):641-6.
31. Tjon Pian Gi RE, Ilmarinen T, van den Heuvel ER, Aaltonen LM, Andersen J, Brunings JW, Chirila M, Dietz A, Ferran Vilà F, Friedrich G, de Gier HH, Golusinski W, Graupp M, Hantzakos A, Horcasitas R, Jackowska J, Koelmel JC, Lawson G, Lindner F, Remacle M, Sittel C, Weichbold V, Wierzbicka M, Dikkers FG. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. Safety of intralesional cidofovir in patients with recurrent respiratory papillomatosis: an international retrospective study on 635 RRP patients 2013 May; 270(5):1679-87.
32. Lindsay F, Bloom D, Pransky S, Stabley R, Shick P. Histologic review of cidofovir-treated recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008 Feb;117(2):113-7.
33. Broekema FI, Dikkers FG. Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008 Aug;265(8):871-9.
34. Gupta HT, Robinson RA, Murray RC, Karnell LH, Smith RJ, Hoffman HT. Degrees of dysplasia and the use of cidofovir in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2010 Apr;120(4):698-702. doi: 10.1002/lary.20785.
35. Derkay CS, Volsky PG, Rosen CA, Pransky SM, McMurray JS, Chadha NK, Froehlich P. Current use of intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2013 Mar;123(3):705-12. doi: 10.1002/lary.23673. Epub 2012 Oct 15.
36. Shikowitz MJ, Abramson AL, Freeman K, et al. Efficacy of DHE photodynamic therapy for respiratory papillomatosis: immediate and long-term results. *Laryngoscope* 1998;108:962-967.
37. Shikowitz MJ, Abramson AL, Steinberg BM, et al. Clinical trial of photodynamic therapy with meso-tetra (hydroxyphenyl) chlorine for respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:99-105.
38. Rosen CA, Bryson PC. Indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results. *J Voice* 2004;18: 248-253.
39. Harcourt J, Worley PG, Leighton SE. Cimetidine treatment for recurrent respiratory papillomatosis. *Intl J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;51:109-113.
40. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ, Chaturvedi A, Steinberg BM, Schwartz S, Castellsagué X. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine*. 2012 Nov 20; 30 Suppl 5:F34-54.
41. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer*. 2012 Jan 20; 12:30.
42. Pawlita M, Gissmann L. Recurrent respiratory papillomatosis: indication for HPV vaccination? . *Dtsch Med Wochenschr*. 2009 Apr;134 Suppl 2:S100-2. doi: 10.1055/s-0029-1220219. Epub 2009 Apr 7.

## Correspondencia

Dra. Laura Pérez Delgado  
 Servicio ORL. Hosp. Univ. Miguel Servet  
 Paseo Isabel la Católica, 1-3  
 50009 Zaragoza  
 E-mail: layipez@hotmail.com