

El uso del cidofovir intralesional en el tratamiento de la papilomatosis respiratoria recurrente. Nuestra experiencia.

Study the Cidofovir intralesional in treatment the recurrent respiratory papillomatosis

RESUMEN

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es una enfermedad poco común que puede causar desde síntomas muy leves como ronquera o disfonía hasta graves como disnea laríngea poniendo en peligro la vida del paciente. Causada por el virus del papiloma humano. El tratamiento de elección es la cirugía pero para evitar la recurrencia de esta enfermedad se han utilizado diferentes medicamentos, tales como la Ribavirina, Aciclovir, Isotretinoína e Interferón con variabilidad de resultados. El objetivo de este estudio es valorar el beneficio de la inyección intralesional de cidofovir unida a microcirugía como tratamiento para la PRR. Se analizaron retrospectivamente a todos los pacientes con PRR que se presentaron desde Octubre 1998 hasta Enero 2014 en el H.C.U. Lozano Blesa. Para que los pacientes fueran incluidos tenían que presentar microcirugía de repetición por PRR. A todos los pacientes se les realizó microcirugía con Láser CO2 con posterior infiltración intralesional con Cidofovir al 2.5mg/ml. Se presentó una resolución de la enfermedad en un 70 % de los pacientes y se constató un mayor intervalo de tiempo entre recidivas. Con estos datos se concluye que el cidofovir en combinación con microcirugía esta otorgando un enfoque prometedor para el tratamiento de la PRR.

PALABRAS CLAVE:

Papilomatosis Respiratoria Recurrente, Cidofovir, Inyección, Tratamiento, Laringe.

SUMMARY

Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is a uncommon disease that may cause since mild symptoms like hoarseness or dysphonia until severe symptoms like laryngeal disnea, this can put in danger the life's patient. This disease is caused by human papilloma virus. The treatment of choice is surgery but for prevent the recurrence many diferents drugs has been used, suches like Ribavirin, Acyclovir, Isotretinoin and Interferon, all with diferents outcomes. The aim of this study is to asses the benefit of the intralesional infiltration of Cidofovir linked to mycosurgery as treatment for RRP. All patients that presented RRP, were retrospectively analyzed since October 1998 to January 2014 in the H.C.U. Lozano Blesa. To be included in this study, the patients had to present repeated mycosurgery by RRP. All patients underwent mycosurgery with CO2 laser with posterior intralesional infiltration with Cidofovir 2.5mg/ml. A resolution of the disease was present in 70% of the patients and increasing time was observed from the recurrence periods. With this data we conclude that Cidofovir linked to mycosurgery as treatment for RRP is giving a promising approach.

KEY WORDS:

Recurrent Respiratory Papillomatosis, Cidofovir, Inyection, Treatment, Larynx.

Introducción

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) o papilomatosis laríngea es una enfermedad benigna que puede en ocasiones presentar un curso clínico agresivo, siendo en ocasiones frustrante por parte de los pacientes y para el facultativo que los atiende. Se caracteriza por la presencia de múltiples papilomas benignos afectando la vía aérea respiratoria, generalmente localizados en la laringe. Es causada por el virus de papiloma humano (VPH), siendo los subtipos más frecuentemente detectados el VPH-6 y el VPH-11, estando aproximadamente en el 90% de los casos^{1,2,3}. El VPH-16 y el VPH-18 se encuentran más raramente en niños con PRR y han presentado una fuerte relación correlacionada con enfermedad maligna en un 3.5%⁸.

La edad de distribución de los pacientes presenta dos picos: el primero en niños menores de 5 años y el segundo en adultos entre 20 y 40 años⁴. La incidencia de la PRR en niños es aproximadamente de 1.7 a 4.3/100,000 y en adultos de 1.8/100,00 habitantes^{4,5}.

La vía de transmisión del VPH aún no esta establecida claramente. A pesar de que la trasmisión sexual ha sido descrita, existe la posible transmisión no sexual que incluye la trasmisión vertical u horizontal y la autoinoculación. Un metanálisis reciente mostró que la trasmisión vertical ocurría en el 20% de los casos con VPH. Según Derkay⁶ se diagnostican de 1,500 a 2,500 casos nuevos de PRR cada año en los Estados Unidos. Tasca et al.⁷ reportan que el riesgo de PRR en niños nacidos de madres con papilomatosis durante el embarazo es 231.4 veces mas alta en comparación con las madres sin historia de papiloma.

Los síntomas que se presentan en la PRR incluyen disfonía, estridor, afonía y disnea laríngea. Las complicaciones de esta enfermedad y su tratamiento, incluyen formación de tejido de granulación, cicatriz en la cuerda vocal, bronquitis, estenosis, perforación traqueal, hemorragia hasta exitus. Aunque en algunos casos se ha presentado la resolución espontánea de la enfermedad.

La enfermedad se clasifica dependiendo de la severidad de los signos y de los síntomas que el paciente presenta, se divide en PRR agresiva y en PRR no agresiva⁹. La PRR

agresiva esta caracterizada por la necesidad de diez o más intervenciones quirúrgicas, de las cuales tres o más intervenciones realizadas en el periodo de un año, o cuando la enfermedad se extiende distalmente hacia la región subglótica. Por lo contrario, la PRR no agresiva esta caracterizada por la necesidad de menos de diez intervenciones quirúrgicas, con menos de tres intervenciones realizadas en el periodo de un año, o la no extensión de la enfermedad hacia la región subglótica. Algunos factores asociados con el curso de una enfermedad agresiva has sido establecidos: cuando la infección es por el VPH-11, un desarrollo rápido de la enfermedad hacia la subglotis, aparición de la enfermedad en menores de tres años, la presencia de reflujo gastroesofágico y la infección concomitante con otros virus.

El diagnóstico se obtiene mediante la exploración del paciente con fibroscopia y laringoscopia, observando en la laringe la presencia de lesiones papilomatosas pedunculadas; estas lesiones pueden ser de varios tamaños, y la confirmación se realiza mediante el estudio anatomopatológico de la lesión. Histológicamente los papilomas están muy vascularizados y se observa una tumoración queratinizada constituida por tejido conectivo cubierto por epitelio escamoso estratificado.

El tratamiento para la PRR debe tener como objetivo mantener la vía aérea permeable, mejorar la calidad de voz del paciente y prevenir posibles complicaciones. La cirugía es la terapia de elección con microcirugía fría, microcirugía con Láser CO₂ o cirugía con un microdebridador, con el fin respetar todo el tejido sano, prevenir la formación de tejido cicatricial y retirar todos los papilomas. La cirugía se debe realizar teniendo el máximo cuidado para realizar el menor daño posible a la mucosa y a otras estructuras laríngeas, para no inducir la cicatrización debido a que, se ha demostrado que la formación de cicatrices en la laringe incrementa el número de operaciones en los pacientes. Sin embargo, la cirugía no puede prevenir la recurrencia de la enfermedad, por lo que se ha necesitado el uso de terapias adyuvantes.

La terapia adyuvante se requiere en un 10% de los pacientes con la forma agresiva de la enfermedad. Se han descrito múltiples tratamientos en la literatura pero ninguno parece proveer cura de la enfermedad a los pacientes. Hace veinte años se utilizaba el interferón pero tiene muchos efectos adversos. También se han usado antivirales (aciclovir, valanciclovir y cidofovir), indole-3-carbinol, ribavirina, bevacizumab y la vacuna tetravalente del VPH pero aún no existe un consenso para el uso de terapia coadyuvante.

El cidofovir es un medicamento antiviral, un análogo de la citosina, aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el uso intralesional como tratamiento de la retinitis pigmentaria en pacientes con inmunodefici-

encia adquirida. A pesar de que no se ha aprobado uso tópico o intralesional en la laringe, el cidofovir ha sido utilizado para tratar lesiones virales cutáneas y de mucosas.

La cirugía junto con inyección intralesional de cidofovir ha tenido resultados favorables en el tratamiento de la PRR en niños y en adultos^{14,15}. Esta opción de manejo se ha utilizado desde hace varios años, pero debido a sus efectos adversos y pobre metodología en las publicaciones han puesto en duda el uso de cidofovir de forma sistémica. Una de las complicaciones del cidofovir en forma sistémica es la nefropatía tubular pero se ha demostrado una disminución de esta complicación, administrando intralesionalmente una dosis menor de 3 mg/kg, por lo que se ha realizado las siguientes recomendaciones para el uso del cidofovir:

- Autorización de consentimiento informado exponiendo los riesgos asociados a cidofovir.
- El cidofovir no debe de utilizarse en pacientes con papilomas que presenten cambios displásicos.
- Seguimiento a largo plazo de los pacientes que han recibido cidofovir.

Se han publicado una probable degeneración maligna con la administración del cidofovir, Broekema y Dikkes demostraron un 2.7% de casos con displasia con el uso de cidofovir¹⁰. Un estudio reciente publicado por Gupta et al. demostró que la incidencia de degeneración maligna espontánea en pacientes con papilomas que no habían recibido cidofovir es del 2% al 3%, indicando que el uso de cidofovir no incrementa el riesgo de displasia laríngea¹¹.

Material y Métodos

Desde Octubre 1998 hasta Enero 2014, se trataron 18 pacientes con PRR en el servicio de Otorrinolaringología, se identificaron los pacientes con la forma agresiva y no agresiva de la enfermedad según los criterios propuestos por Doyle⁹. Se recopilaron los datos de la historia clínica, de la extensión de la enfermedad según el protocolo de Derkay et al¹², la localización y la extensión del papiloma (Tabla I) según Dikkers¹³.

Desde 2004 se inició el tratamiento de la PRR con inyecciones intralesionales con cidofovir en nuestro servicio. En los 18 pacientes con PRR, la exeresis de los papilomas se realizó mediante microlaringoscopia según Kleinsasser y todos fueron tratados con inyección intralesional con cidofovir a una dosis de 2.5 mg/ml. Antes de la primera administración de cidofovir muchos de los pacientes habían sido tratados en varias ocasiones solo con exeresis de sus lesiones mediante láser CO₂. Las inyecciones de cidofovir se pusieron en áreas previamente tratadas con láser CO₂. Se compararon los periodos en que se realizaron las cirugías en cada paciente antes y después del inicio de la terapia adyuvante. Se hizo un seguimiento a largo plazo de los pacientes obteniendo un rango de 24 hasta 108 meses después de iniciada la terapia adyuvante.

Tabla I

Localización y extensión de los papilomas antes del tratamiento con PRR.

Paciente	Aritenoides	Repliegue aritenoepiglotico	Glottis		Comisura anterior	Comisura posterior	Subglottis	Vestibulo
			Izq	Der				
1			1					
2					2			1
3				2				2
4			1	1				
5	2				1			
6				1				
7				1				2
8					1			1
9			1	3				
10			2					
11							3	
12				2				
13								3
14			1	3				
15			1		1			
16	1			1	2			2
17			1	3				
18		2	1	1				

Grado de acuerdo a escala de Dikkers: 1 papiloma sesil (unifocal o multifocal), 2 papiloma exofítico (unifocal), 3 papiloma exofítico (multifocal).

Resultados

Se presento una edad desde 44 hasta 90 años, siendo la edad media de 52 años. En el grupo de estudio había 18 pacientes, siendo un 100% hombres. Las lesiones papilomatosas se presentaron más frecuentemente en las cuerdas vocales, banda izquierda y comisura anterior. Se presentaron 13 pacientes con la forma no agresiva de la enfermedad y a 5 pacientes con la forma agresiva.

La dosis única de droga fue desde 1 ml hasta 5 ml con una media de 2.6 ml. El volumen máximo que se uso fue de 5 ml en 3 pacientes que presentaban lesiones en diferentes regiones anatómicas de la laringe. El volumen mínimo fue de 1 ml para los papilomas que ocupaban una cuerda vocal. A ninguno de los pacientes se le administro una dosis mayor de 3 mg de cidofovir por 1 kg de peso. El tratamiento combinado de la papilomatosis incluyendo exeresis

con láser CO₂ más cidofovir en cada paciente fue de 1 a 7 ocasiones. El total de medicamento utilizado en los pacientes fue en un rango de 1 ml hasta 30 ml. Se observó que los intervalos de recurrencia entre las cirugías fueron de 7 a 48 meses con una media de 27 meses, en comparación de los intervalos de recurrencia sin la administración de cidofovir era de 2 a 21 meses con una media de 9 meses. Del total de los pacientes 14 se encuentran sin recidiva y 4 presentan recidiva, los cuales serán reintervenidos (Tabla II).

Ninguno de los pacientes tuvo complicaciones locales ni sistémicas, todos fueron extubados fácilmente después de pocos minutos de la microlaringoscopia. No se presentaron edema o cambios inflamatorios veinticuatro horas después de la infiltración con cidofovir. Ninguno de los pacientes presento cambios en la piel, fiebre, alteraciones morfológicas de la sangre ni en los parámetros de la coagulación.

Tabla II

Datos clínicos de los pacientes con PRR que han sido tratados con combinación de exeresis de lesión con láser CO₂ e inyección intralesional con cidofovir 2.5 mg/ml.

Paciente	Genero	Número de inyecciones	Dosis acumulativa (ml)	Duración de enfermedad previa (meses)	Intervalo libre de enfermedad (meses)	Estado actual
1	V	1	1	25	36	L
2	V	2	2	13	33	L
3	V	4	5	3	7	L
4	V	1	1	32	42	L
5	V	1	2	9	32	L
6	V	2	2	11	37	L
7	V	1	2	25	26	L
8	V	3	4	7	26	L
9	V	2	2	5	41	R
10	V	1	1	9	19	L
11	V	4	4	12	22	R
12	V	1	1	18	30	R
13	V	1	1	13	25	L
14	V	1	1	5	23	L
15	V	7	30	1	15	R
17	V	1	2	6	30	L
18	V	1	3	19	48	L

V varón, L libre de enfermedad, R recidiva.

Discusión

La evolución clínica de la PRR varía mucho, mientras algunos pacientes presentan una curación espontánea, otros requieren múltiples cirugías por años, con recurrencias tan agresivas que se presentan hasta en un periodo menor de dos meses. El tratamiento de la PRR es un reto para el otorrinolaringólogo debido que a pesar de que la cirugía es el tratamiento de elección, esta no previene la recurrencia de la enfermedad.

Se han propuesto diferentes terapias adyuvantes para minimizar la recurrencia y evitar complicaciones para mejorar la calidad de vida de los pacientes y evitar una futura cirugía.

Los criterios más aceptados para iniciar una terapia adyuvante son: la necesidad de más de cuatro cirugías al año, la presencia de lesiones que se extiendan hacia la región de la subglotis e intervalos cortos libres de enfermedad para el adecuado control de permeabilidad de la vía aérea¹⁴.

El uso de cidofovir como terapia adyuvante se inició en 1998. Este medicamento es un análogo de la citosina y es un potente inhibidor de la replicación viral. Se han descrito varios efectos adversos como nefrotoxicidad, neutropenia, debilidad, náusea y diarrea. Sin embargo se ha demostrado que la administración local de cidofovir para tratar niños con PRR no reporta alteraciones o efectos adversos, reafirmando que el medicamento es seguro cuando se administra localmente^{7,15}. En la literatura se publican resultados favorables pero no estadísticamente significativos en la recurrencia.

La meta del tratamiento de la PRR es evitar la obstrucción aérea, mejorar la voz de los pacientes y facilitar la remisión. En nuestro protocolo el tratamiento para la PRR se realiza con la exéresis de los papilomas mediante microcirugía con láser CO₂ y posterior infiltración de cidofovir con inyecciones a una dosis de 2.5 mg/ml en cada lesión, con revisiones posteriores mensuales con fibrolaringoscopia durante 12 meses. En caso de que los pacientes presenten alguna lesión sospechosa de papiloma en las revisiones en consultas, se programan para exéresis de la misma e inyección intralesional con cidofovir. El resultado de éxito en nuestra población es similar a lo descrito en la literatura, porque tuvimos curación en un setenta por ciento de los pacientes y se observa un aumento en el tiempo entre los procesos de recurrencia.

Conclusión

La papilomatosis respiratoria recurrente es una enfermedad del sistema respiratorio superior que puede provocar consecuencias devastadoras en algunos casos. La combinación de cidofovir con microcirugía se recomienda en el tratamiento de la PRR para lograr una mejoría en la condición y la calidad de vida de estos pacientes.

Bibliografía

- Hermann JS, Pntes P, Weckx LL, Fujita R, Avelino M, Pignatari SS. Laryngeal sequelae of recurrent respiratory papillomatosis surgery in children. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58(2):204-8.
- Avelino MAG, Ferri RG. Conducta no papiloma laríngeo. In: Devitis RA, Tsuji DH, editors. *Manual Practico de Laringología.* 1a ed. Rio de Janeiro: Di Livros Editora; 2011;177-84.
- Derkay CS, Darrow D. Recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115:1-11.
- Lindeberg H, Oster S, Oxlund I, Elbron O. Laryngeal papillomatosis: classification and course. *Clin Otolaryngol.* 1986;11:423-9.
- Derkay DS. Task force on recurrent respiratory papillomatosis: A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121:1386-91.
- Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope.* 2001;111(1):57-69.
- Tasca RA, McMormick M, Clarke RW. British Association of Pediatric papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70(7):1183-7.
- Kimberlin DW, Mails DJ. Juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: possibilities for successful antiviral therapy. *Antiviral Res* 2009;45(2):83-93.
- Doyle DJ, Gianoli GJ, Espinola T, Miller RH. Recurrent Respiratory Papillomatosis: Juvenile versus adults forms. *Laryngoscope* 1994;104:523-27.
- Brokema FI, Dikkers FG. Side-effects of cidofovir in treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:871-79.
- Gupta HT, Robinson RA, Murray RC, et al. Degrees of dysplasia and the use of cidofovir in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 2010;120:698-707.
- Derkay CS, Malis DJ, Zalzal G, Wiatrak BJ, Kashima HK, Coltrera MD. A stinging system for assessing severity of disease and response to therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 1998;108(6):935-7.
- Dikkers FG. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with microsurgery in combination with intralesional cidofovir-a prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263(5):440-43.
- Carneiro CG, Neto AF, Filho JAX, Imamura R, DH Tsuji, Sennes UL. Laryngeal papillomatosis: Preliminary results with intralesional injections of Cidofovir. *Int Arch Otorhinolaryngol.* Disponible en http://www.internationalarchivesent.org/additional/acervo_port.asp?id=265.
- 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(10):1143-8.

Correspondencia

Dra. Pamela Benítez Alonso
Avda. Cesáreo Alierta, 5 - esc. 1 - 5º C
50008 Zaragoza