

Cidofovir intralesional en el tratamiento de papilomatosis laríngea. Experiencia del Hospital Infantil del Estado de Chihuahua

Ramón Antonio Horcasitas Pous

Resumen

ANTECEDENTES

La papilomatosis laríngea es la neoplasia benigna más frecuente de la laringe, el tratamiento de este padecimiento sigue siendo la laringoscopia directa con resección microscópica con material de acero o la ablación de los mismos con láser de CO₂ bajo anestesia general.

OBJETIVO

Comunicar el resultado en cinco pacientes con papilomatosis laríngea de repetición tratados con cidofovir intralesional.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, observacional, efectuado en un hospital infantil de segundo nivel. Los pacientes aptos para ingreso al protocolo fueron aquellos con un problema de papilomatosis respiratoria que requirieran por lo menos un procedimiento cada dos meses para mantener permeable la vía aérea. Se incluyeron ocho pacientes para inyectarse cada tres semanas para un total de cinco inyecciones en cada paciente, el tiempo mínimo observado en cada paciente fue, por lo menos, un año después de la última inyección.

RESULTADOS

En cuatro de los cinco pacientes se observó mejoría en la permeabilidad de la vía aérea y mejoría parcial en la voz. Un paciente no respondió al protocolo y lo abandonó a los tres meses de la última inyección.

CONCLUSIONES

El cidofovir es un medicamento útil en el tratamiento de la papilomatosis laríngea, pero no todos los pacientes responden al medicamento.

Abstract

BACKGROUND

Recurrent respiratory papillomatosis is the most common benign neoplasm of the larynx, the standard treatment for this disease consists of repeated microsuspension direct laryngoscopy cold steel resection or CO₂ laser ablation of papillomatous growths under general anesthesia.

OBJECTIVE

To communicate the results in five patients with Recurrent respiratory papillomatosis treated with intralesional cidofovir.

MATERIAL AND METHOD

A prospective and observational case series study was done in a secondary care children's hospital with eight patients with severe recurrent respiratory papillomatosis, all of the patients requiring at least a debulking procedure to maintain airway patency every two months, five patients have been treated with the injection protocol every three weeks for a total of five injections in each patient. The overall follow up was of six months or more after the last cidofovir injection.

RESULTS

It was observed marked improvement in the five patients, none of the patients have needed another debulking procedure, airway patency is normal and the voice in seven of the eight patients had a sustained improvement.

CONCLUSIONS

Cidofovir is a useful drug in the treatment of laryngeal papillomatosis, but not all patients respond to treatment.

Palabras clave:

papilomatosis laríngea, tratamiento, cidofovir intralesional.

Key words:

laryngeal papillomatosis, treatment, cidofovir.

Introducción

La papilomatosis respiratoria es la neoplasia benigna más frecuente de la laringe, la causa de este padecimiento es la infección por el virus de papiloma humano (VPH) tipo 6 y 11 en la mayoría de los pacientes en edad pediátrica. Se sospecha que la infección del VPH ocurre por medio del contacto con el virus en el canal del parto en una madre infectada con condilomas, aunque hay reportes de casos en pacientes con nacimiento por cesárea. La edad de presentación es en los primeros tres años de vida, inicia con disfonía progresiva, acompañada de obstrucción progresiva de la vía aérea. El tratamiento médico actual de la papilomatosis respiratoria recurrente no ha tenido resultados alentadores, los resultados a corto y largo plazo con algunos medicamentos, como el interferón alfa, ácido retinoico y los carbindoles, muestran una recidiva muy similar a la de los pacientes sin ningún tratamiento alterno. Hasta el momento el único tratamiento efectivo es el quirúrgico que mejora la obstrucción aérea, aunque, como sabemos, no es curativo, sólo es paliativo.

El primer reporte de cidofovir intralesional proviene de Bélgica, donde se utilizó en una niña con papilomatosis respiratoria severa, a partir de este reporte se inició un estudio multicéntrico en Estados Unidos, siendo el primer reporte elaborado en América por el Dr. Pransky. El cidofovir (CDV) es un nucleósido monofosfatado que tiene actividad contra ADN virus, incluido el virus del papiloma humano, es un medicamento autorizado para su administración intravenosa en la retinitis por citomegalovirus en los pacientes con SIDA, el mecanismo de acción con el VPH es ligeramente diferente al del CMV, ya que el VPH utiliza la ADN polimerasa en lugar de una polimerasa viral, asimismo, los queratinocitos no infectados no muestran disminución en su crecimiento cuando se encuentran en contacto con el cidofovir, las células infectadas muestran una marcada disminución en el crecimiento celular, estas células se encuentran en la fase S, indicativo de la detención de la síntesis de ADN. Se ha demostrado que

el cidofovir genera fragmentación del ADN y la actividad de una proteasa (caspasa 3), un evento temprano en la inducción de apoptosis en células infectadas con VPH. Los efectos colaterales tras la administración intravenosa del cidofovir están bien establecidos, la nefrotoxicidad, neutropenia y la acidosis metabólica son los que ocurren con más frecuencia, aunque hasta el momento no hay estudios en humanos que evalúen la dosis que se llega a absorber a la circulación sistémica con la aplicación local del medicamento.

Material y método

Se incluyeron cinco niños con antecedente de papilomatosis laríngea de repetición, todos a excepción de uno (por edad) tenían más de seis laringoscopias y resección de las lesiones, el protocolo fue autorizado por el comité de ética del Hospital Infantil del Estado de Chihuahua. A todos los pacientes se le solicitó una biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina previo a la primera aplicación del cidofovir, a fin de establecer las concentraciones de glóbulos blancos y de descartar daño renal o hepático, estos estudios se repiten una semana previa a la administración del medicamento. En el Cuadro 1 se muestran los datos de los pacientes de acuerdo con su ingreso al protocolo.

El procedimiento quirúrgico se realizó mediante anestesia general inhalatoria, con propofol intravenoso, seis procedimientos se realizaron con respiración espontánea, el resto con intubación orotraqueal, la laringoscopia directa se realizó con un equipo de suspensión tipo Prades, un laringoscopio pediátrico ayudado por un microscopio con una lente de 400X, a partir del tercer paciente todos los procedimientos fueron grabados en video VHS, la técnica utilizada fue la convencional con resección mediante instrumentos cortantes, la hemostasia se obtuvo mediante cotonoides mojados con adrenalina 1:1000. El cidofovir (Vistide; GILEAD Sciences) se administró con una concentración de 7.5 mg/mL en agua destilada, se aplicó con una aguja laríngea del número 25

Médico adscrito al servicio de Otorrinolaringología, Hospital Infantil del Estado de Chihuahua.

Correspondencia: Dr. Ramón Antonio Horcasitas Pous. Hacienda del Valle 7120, despacho 225, Plaza Las Haciendas, Chihuahua, Chihuahua. Correo electrónico: drhorcasitas@yahoo.com

Recibido: junio 2013.

Aceptado: septiembre 2013.

Este artículo debe citarse como: Horcasitas-Pous RA. Cidofovir intralesional en el tratamiento de papilomatosis laríngea. Experiencia del Hospital Infantil del Estado de Chihuahua. An Orl Mex 2013;58:217-220.

Cuadro 1. Datos de los pacientes

	Sexo	Edad (meses)	Inicio	Sesiones	Estado actual	Tipificación	Aplicaciones adicionales
1	Fem	48	24	5	Remisión	-	3
2	Masc	20	7	5	Sinequia en la comisura anterior	VPH 6	1
3	Fem	72	32	5		VPH 6	2
4	Masc	36	18	5	Remisión	-	1
5	Fem	18	6	5	Remisión	VPH 11	3
6	Fem	11	6	5	No respondió	VPH 6	N/P
7	Masc	38	32	5	Remisión	VPH 11	1
8	Fem	30	26	5	Remisión	VPH 11	0

(Xomed/Microfrance) en la mayoría de los casos en cuatro cuadrantes (Figura 1) y en una cantidad aproximada de 0.5 mL, en ninguno de los pacientes se aplicó más de 2.5 mL en total. A todos los pacientes se les realizaron cinco procedimientos de inyección, así como estudios de control cada tres meses terminado el protocolo. El primer procedimiento de inyección se llevó a cabo en abril de 2002, con seguimiento de más de ocho años en el primer paciente y en la actualidad un seguimiento de casi dos años en el último paciente que ingresó al protocolo.

**Figura 1.** Cidofovir, frasco con 375 mg/5 mL.

Resultados

Se incluyeron ocho pacientes en el protocolo, la edad promedio de inicio del problema fue a los 18.87 meses de edad, ninguno de los pacientes había sido traqueostomizados antes de la llegar a la institución. El promedio de edad a la que se aplicó el cidofovir fue de 34 meses de edad. Hubo sólo una complicación en el paciente número 2 en la tercera aplicación, quien tuvo un estridor severo acompañado de disminución de la SaO₂ por debajo de 70%, no mejoraba con O₂ al 100%, por lo que se intubó y se colocó en ventilador durante 48 horas,

al realizar la laringoscopia previa a la intubación se encontró un edema de glotis muy importante. El paciente terminó el protocolo sin tener nuevamente una complicación. Los estudios de control de biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina no mostraron ninguna alteración durante todo el protocolo. En todos los pacientes se observó disminución considerable de la recurrencia del problema,, a excepción de una paciente (con VPH 6) que no respondió, todos los pacientes del protocolo no tuvieron recurrencia de las lesiones; en promedio, 18 meses después de la aplicación en todos los pacientes se observó mejoría de la voz en cuanto a tono e intensidad. Hasta el momento el promedio de nuevas aplicaciones es de una por paciente, asimismo, las biopsias realizadas en seis pacientes después de un año de la aplicación del cidofovir no mostraron cambios sugerentes de malignidad. Uno de los pacientes (con tipificación del VPH 6) no tuvo variación de la enfermedad con la aplicación del cidofovir, lo que coincide con la bibliografía.

Discusión

El grupo de pacientes tratados con cidofovir es muy limitado para poder hacer un análisis estadístico adecuado, pero los resultados en la bibliografía médica, así como los resultados obtenidos en el hospital son muy alentadores en cuanto al tratamiento de una enfermedad muy agresiva y recurrente en la edad pediátrica. Los pacientes aptos para recibir este tratamiento son aquellos que requieren múltiples resecciones por año, en promedio, más de seis por año, lo que conlleva un riesgo alto por los procedimientos anestésicos tan frecuentes y un daño importante a las estructuras laríngeas que genera una voz pobre por el resto de sus vidas. Todavía no se puede considerar al cidofovir el patrón de referencia para el tratamiento de la papilomatosis respiratoria recurrente, pero amerita continuar con un estudio prospectivo multicéntrico para su evaluación final. No se han reportado atipias o carcinogénesis a partir de la inyección del cidofovir en la bibliografía, de hecho, en el protocolo de carcinoma cervicouterino se han

reportado involuciones en las atipias en los NIC-1 y NIC-2. Sin embargo, desde mediados de 2008 en el Hospital Infantil del Estado de Chihuahua se dejó de utilizar el protocolo de cinco inyecciones de cidofovir debido a la posibilidad de generar metaplasias en estos pacientes, cambiando a la combinación de cidofovir-bevacizumab.

Conclusiones

Los resultados obtenidos con el grupo de ocho pacientes en el Hospital Infantil del Estado de Chihuahua son muy alentadores, todos los pacientes respondieron adecuadamente al tratamiento, con remisión del padecimiento en siete de ellos por más de un año. El cidofovir intralesional es un medicamento que reduce de manera importante la recurrencia de la papilomatosis laríngea, mejora la calidad de vida del paciente y la familia, disminuyendo en forma importante la necesidad de procedimientos quirúrgicos de repetición.

Bibliografía

1. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope* 2008;118:1236-1247.
2. Mounts P, Kashima H. Association of human papillomavirus subtype and clinical course in respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 1984;94:28-33.
3. Mounts P, Shah KV. Respiratory papillomatosis: etiological relation to genital tract papillomaviruses. *Prog Med Virol* 1984;29:90-114.
4. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Ahdieh-Grant L, Shah KV. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis in Danish children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:711-716.
5. Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC; RRP Task Force. Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:743-748.
6. Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas: a preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:1386-1391.
7. Reeves WC, Ruparelia SS, Swanson KI, Derkay CS, et al. National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:976-982.
8. Lindman JP, Lewis LS, Accortt N, Wiatrak BJ. Use of the Pediatric Quality of Life Inventory to assess the health-related quality of life in children with recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:499-503.