

## Neumología y Cirugía de Tórax

Volumen  
Volume **64**

Número  
Number **1**

Enero-Junio  
January-June **2005**

*Artículo:*

Tratamiento combinado de la  
papilomatosis laringotraqueal con láser  
ND-YAG y cidofovir intralesional.  
Reporte de un caso y revisión de la  
literatura

Derechos reservados, Copyright © 2005:  
Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, AC

Otras secciones de  
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in  
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



# Tratamiento combinado de la papilomatosis laringotraqueal con láser ND-YAG y cidofovir intralesional.

## Reporte de un caso y revisión de la literatura

Patricia Castillo González,<sup>1</sup> Rogelio García Torrentera,<sup>2</sup> Sergio Flores,<sup>3</sup>  
Carlos Núñez Pérez-Redondo<sup>4</sup>

**RESUMEN.** Las lesiones benignas que producen obstrucción traqueobronquial pueden producir una alta mortalidad en los pacientes afectados. La papilomatosis laríngea se considera como la neoplasia benigna más común en la población pediátrica y de adultos jóvenes. El diagnóstico se realiza con visualización indirecta, laringoscopia y fibrobroncoscopia, con toma de biopsia. A pesar de que el tratamiento quirúrgico es el mejor método, muchos de los pacientes requieren el uso de adyuvantes, de estos últimos se han utilizado el interferón alfa y el cidofovir. Presentamos un caso con papilomatosis laríngea juvenil y su buena respuesta a la resección con láser ND-YAG y aplicación intralesional de cidofovir.

**Palabras clave:** Papilomatosis, láser, fibrobroncoscopia, antiviral.

**ABSTRACT.** Benign lesions producing tracheal-bronchial obstruction may generate a high mortality on the affected patients. Laryngeal papillomatosis is considered as being the most common benign neoplasia in the pediatric population and young adults. The diagnosis is carried out through direct seeing, laryngoscopy and fibrobronchoscopy, taking a sample for biopsy. In spite of the fact that this surgical treatment is the best method to be practiced, most of the patients require the use of helping substances. From these last ones, alpha-interferon and cidofovir have been employed. We present here a case of juvenile laryngeal papillomatosis and its good response to the resection with ND-YAG laser beam and the intralesion application of cidofovir.

**Key words:** Papillomatosis, laser beam, fibrobronchoscopy, antiviral.

La mayoría de los tumores benignos de la vía aérea no son verdaderos tumores, sino el resultado de la infección, del traumatismo o simplemente anomalías del desarrollo. El síntoma más frecuente de estos tumores es la ronquera, que aparece en forma intermitente. Cuando los tumores son de gran tamaño pueden producir disnea. El dolor es un síntoma poco frecuente.<sup>1</sup>

La obstrucción traqueobronquial por lesiones benignas puede producir una alta morbilidad en los pacientes

afectados. La falla respiratoria aguda, neumonías pos-obstructivas, atelectasias, asfixia e incluso la muerte pueden ser secundarios a la obstrucción de la vía aérea.<sup>2</sup>

La palabra "láser" corresponde a las siglas de "light amplification by stimulated emission of radiation". Existen varios tipos de rayos láser que pueden destruir tejidos de diferentes anchos o profundidades regulando el haz de manera adecuada.<sup>3</sup>

Los rayos láser de bióxido de carbono y argón lesionan los tejidos sin causar su explosión. La energía producida por éstos, convertida en calor en los tejidos, vaporiza el agua celular y quema los tejidos inflamables dejando un cráter carbonizado poco profundo. La cicatrización de las heridas después de resecciones realizadas con rayo láser es excelente.

La resección con láser-Nd YAG es la terapia más efectiva para tratar la obstrucción, sin embargo fue inicialmente limitada debido a la necesidad de uso de broncoscopia rígida, equipo costoso, la necesidad de entrenamiento adecuado y el temor a complicaciones graves. Actual-

<sup>1</sup> Residente 3er año Neumología. INER.

<sup>2</sup> Médico Neumólogo. Adscrito al Servicio de Broncoscopia. INER.

<sup>3</sup> Cirujano de Tórax Pediátrica. Adscrito al Servicio de Broncoscopia. INER.

<sup>4</sup> Médico Neumólogo y Cirujano de Tórax. Jefe del Servicio de Broncoscopia. INER.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dra. Patricia Castillo González

Servicio de Broncoscopia, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México; D.F. (patycastillo@hotmail.com)

mente, los avances en la broncoscopia flexible han permitido el desarrollo de técnicas como la terapia con láser-Nd YAG y algunas otras como la crioterapia, braquiterapia y terapia fotodinámica.<sup>4</sup>

Una de las lesiones benignas que afectan la vía aérea es la papilomatosis de la que se hablará someramente.

## ETIOLOGÍA

La papilomatosis laríngea es considerada como la neoplasia benigna más común en población pediátrica y adultos jóvenes. Ésta es una enfermedad causada por papilomavirus, siendo los más comunes el tipo 6 y 11, mismos que son responsables de los condilomas genitales.

Se ha demostrado una clara relación entre la presencia de condilomas en la madre y el desarrollo de papilomatosis en niños.<sup>5</sup>

Los pacientes afectados con el biotipo 11 tienden a tener un curso de enfermedad, el cual llega a producir mayor obstrucción de la vía aérea más tempranamente y por lo tanto, existe mayor necesidad de traqueostomía.

Se reconocen dos formas distintas de la enfermedad, la papilomatosis juvenil (más agresiva) y la forma adulta (menos agresiva).<sup>6</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA Y PATOLOGÍA

En el caso de la papilomatosis juvenil, la distribución por género es la misma y es diagnosticado entre los 2 y los 4 años de edad. En la papilomatosis de inicio en la edad adulta existe ligera predilección por el género masculino y es diagnosticado entre los 20 y los 40 años.

La localización más común es la glotis y la subglotis, tiende a producir lesiones exofíticas y puede presentar diseminación traqueobroncoalveolar en pocos casos. Los papilomas traqueales pueden ser localizados o diseminados. Tienen una apariencia de "huevo de salmón". Son estrictamente intraluminales y pueden obstruir la totalidad de la vía aérea.<sup>7</sup>

Se cree que se diseminan por contagio o por "siembra" por lo que los papilomas laríngeos se pueden extender hacia todo el árbol traqueobronquial o hacia los estomas de traqueostomía. Si se diseminan hacia el parénquima pulmonar pueden producir nódulos que se cavitan.

Histológicamente aparecen como masas pedunculadas con protrusiones en forma de dedos de epitelio escamoso estratificado no queratinizado, sustentados por un estroma de tejido conectivo altamente vascularizado.

## CUADRO CLÍNICO

El primer síntoma es la disfonía progresiva, con cuadros de obstrucción respiratoria variable, disnea y estridor;

debido a que la obstrucción es lenta, permite que el organismo recurra a mecanismos de compensación, pero puede llegar a causar asfixia y acidosis respiratoria, además de disfonía.

La tríada característica de la enfermedad consiste en disnea progresiva, estridor e insuficiencia respiratoria. No es raro que los niños sean inicialmente diagnosticados como pacientes asmáticos, con Croup o que padecen bronquitis crónica.

## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico se realiza con visualización indirecta (laringoscopia y/o fibrobroncoscopia) y toma de biopsia, y generalmente se realiza antes de los 5 años de edad.

La forma localizada puede ser fácilmente reseca con descargas de láser. Se debe ser cuidadoso en destruir todo el papiloma e incluso su base, lo cual puede producir una hemorragia fácilmente controlable.

La forma diseminada puede mostrar una base ancha que incluso infiltra la submucosa. Es difícil removerlos completamente por lo que la regla es su recurrencia y es necesario llevar a cabo varias sesiones de láser.<sup>8</sup>

Tienen tendencia a la malignización si llevan mucho tiempo en el árbol traqueobronquial. Los papilomas que son positivos para VPH 16 y 18 son los que tienen mayor riesgo de transformación maligna (carcinoma de células escamosas). Por lo anterior es necesaria su vigilancia con broncoscopias de control. Esta patología tiende a recurrir a pesar del tratamiento.<sup>9</sup>

Esta enfermedad frecuentemente es difícil de tratar debido a su tendencia a la recurrencia y diseminación a lo largo del tracto respiratorio.

Indicaciones para resección con láser:

1. Tumor estrictamente intraluminal
2. Extensión limitada al árbol traqueobronquial
3. Baja probabilidad de recurrencia
4. Bajo riesgo quirúrgico
5. Sintomatología secundaria a obstrucción de la vía aérea
6. Atelectasia reciente lobar o segmentaria, si es que ocurre<sup>10</sup>
7. El láser Nd-YAG tiene propiedades antivirales<sup>11</sup>

## TERAPIA ADYUVANTE

A pesar de que el tratamiento quirúrgico es el mejor método, muchos de los pacientes requieren el uso de tratamientos adyuvantes.<sup>12</sup> El criterio más comúnmente utilizado para determinar su necesidad es el requerir más de 4 resecciones quirúrgicas al año, diseminación multifocal distal y/o rápido crecimiento de las lesiones que comprometan la permeabilidad de la vía aérea.

Se ha utilizado terapia adyuvante a la resección con láser de la papilomatosis, entre los fármacos más utilizados se encuentran el ganciclovir, interferón alfa, y nuevos agentes antivirales tales como el cidofovir.<sup>13</sup> Existen algunos reportes del uso de retinoides en tratamiento adyuvante en conjunto con cirugía para tratamiento de papilomatosis de la vía aérea, aunque falta mayor investigación al respecto.

**El interferón alfa** es la terapia más utilizada, parece modular la respuesta inmune del hospedero mediante el incremento en la producción de proteincinasa y endonucleasa que inhiben la síntesis de proteínas virales. Sus efectos colaterales se dividen en dos categorías: reacciones agudas (fiebre, coriza, calosfríos, cefalea, y mialgias, que disminuyen durante el uso del tratamiento) y las reacciones crónicas (retraso en el crecimiento, elevación de transaminasas, leucopenia y convulsiones febriles). También se han descrito trombocitopenia, rash, piel seca, alopecia, prurito generalizado y fatiga.

El interferón producido mediante técnica recombinante tiene menos efectos colaterales.

**El cidofovir**, un agente antiviral recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con VIH y coriorretinitis por CMV, es un análogo de nucleósidos, ha sido utilizado con éxito moderado en el tratamiento de la papilomatosis laringo-traqueal mediante inyección intralesional.<sup>14</sup> La enfermedad es más común en laringe, pero puede envolver al árbol traqueobronquial en el 2 al 5% de los casos e incluso al parénquima pulmonar en el 1%.<sup>15</sup> La dosis utilizada es de 1 mg/kg con 4 tratamientos en promedio con un intervalo de dos semanas entre cada uno de ellos.<sup>16</sup> Se ha reportado su uso en dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa con resultados alentadores, sin embargo hay mayor riesgo para desarrollo de complicaciones secundarias, tales como insuficiencia renal aguda que remite tras la suspensión del fármaco.<sup>17</sup> Así mismo, se ha descrito desarrollo de IRC agudizada en un paciente por su uso tópico.

## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso clínico de un paciente del sexo femenino de 21 años, soltera, originaria y residente de Veracruz, producto de gesta 1, obtenida por parto eutócico de embarazo normoevolutivo. Carga genética para hipertensión arterial sistémica y madre con cáncer cervicouterino. Inició a la edad de 4 años con presencia de disfonía con exploración por laringoscopia y diagnóstico de papilomatosis laríngea juvenil con tipificación posterior a toma de biopsia resultando positivo para VPH biotipo 11. Ha sido sometida a aproximadamente 40 intervenciones quirúrgicas para resección de papilomas laríngeos desde entonces, a la edad de 6 años presentó dificultad respiratoria por lo que fue necesaria la realización de traqueotomía. En abril 2004 con disminución en

intensidad de la voz y tos con expulsión de papilomas a través de estoma con disnea de grandes esfuerzos. Se realizó laringoscopia con obstrucción del 100% de la luz de laringe por papilomas, así como presencia de éstos en estoma y en tercio medio de tráquea.

A la exploración física femenino consciente, orientado, bien hidratado, adecuada coloración de tegumentos, nariz con mucosa discretamente pálida y congestiva, otoscopia normal bilateral, cavidad oral sin alteraciones, laringe con voz de tono grave, timbre velado e intensidad disminuida, cuello con estoma de traqueotomía con cánula de Jackson No. 8 permeable, sin adenomegalias, tórax con precordio rítmico sin agregados, ruido respiratorio normal, abdomen y extremidades sin datos que consignar.

Fue manejada con interferón vía oral y aplicación intralesional del mismo en 2 ocasiones en 2002 con mejoría temporal.

En abril 2004 fue enviada al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias para realización de FBC en la cual se observó obstrucción del 100% del espacio glótico por papilomas, estoma traqueal con mismas lesiones, así como en casi toda la extensión de la tráquea, ambos bronquios sin lesiones.

Se decidió tratamiento conjunto con resección con CO<sub>2</sub> y aplicación intralesional de cidofovir en lesiones laríngeas en PEMEX y resección con láser-Nd YAG y aplicación intralesional del mismo fármaco en papilomas traqueales en INER, tras 4 sesiones remisión exitosa de papilomas laringotraqueales con esta terapia.

## CONCLUSIONES

- El tratamiento combinado de terapia con láser Nd YAG y cidofovir intralesional en vía aérea distal suele tener buenos resultados.
- El cidofovir es un fármaco prometedor para este tipo de lesiones. Hasta el 2003 existen más de 200 pacientes tratados con esta terapia con buenos resultados.
- Resulta ser una propuesta terapéutica para una patología de difícil erradicación comúnmente observada en centros de concentración como el INER.
- Existen ciertas desventajas con este tratamiento como son el costo y la poca accesibilidad del fármaco.

## REFERENCIAS

1. Shah H, Garbe L, Nussbaum E, Dumon J-F, Chiodera P, Cavaliere S. Benign tumors of the tracheobronchial tree. Endoscopic characteristics and role of laser resection. Chest 1995; 107: 1744-51.

2. Schnader J, Harrell J, Mathur P, Joseph C, Koduri J, Kvale P. Bronchiectasis and Endobronchial polyps. *Chest* 2002; 121:637-43.
3. Newhouse M, Martin L, Kay M, Miller J. Laser resection of a pedunculated tracheal adenoma. *Chest* 2000; 118: 262-65.
4. Coulter T, Mehta A. Impact of endobronchial electrocautery on the need for Nd-YAG Laser photoresection. *Chest* 2000; 118: 516-21.
5. Derkay C. Recurrent respiratory papillomatosis. Clinical State of the art review. *The Laryngoscope*. 2001; 111: 57-69.
6. Dancey D, Chamberlain D, Krajden M, Palefsky J, Alberti PW, Downey G. Successful treatment of juvenile laryngeal papillomatosis-related multicystic lung disease with Cidofovir. *Chest* 2000; 118: 1210-14.
7. Zeitels S, Healy G. Laryngology and phonosurgery. *NEJM* 2003; 349: 882-92.
8. Keller C, Hinerman R, Singh A, Alvarez F. The use of endoscopic argon plasma coagulation in airway complications after solid organ transplantation. *Chest* 2001; 119: 1968-75.
9. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker H, Mehta A. Central Airway Obstruction. *AJRCCM* 2004; 169: 1278-97.
10. El-Bitar M, Zalzal G. Powered instrumentation in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. An alternative to the carbon dioxide laser. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 128: 425-28.
11. Bollinger CT, Mathur PN. Interventional Bronchoscopy. *Prog Respir res. Basel, Karger* 2000; 30: 108-119.
12. Bernard H. Established and potential strategies against papillomavirus infection. *Journal of antimicrobial Chemotherapy* 2004; 53: 137-39.
13. Osborne C, LeBoeuf H, Jones DV Jr. Isotretinoin in respiratory papillomatosis. *Ann Intern Med* 2000; 132(12): 1007.
14. Orlando G, Fasolo MM, Beretta R, Merli S, Cargnel A. Combined surgery and cidofovir is an effective treatment for genital warts of HIV infected patients. *AIDS* 2002; 16: 447-50.
15. Biennu B, Martínez F, Devergie A, Rybojad M, Rivet J, Bellenger P, Morel P, Gluckman E, Lebbé C. Topical use of cidofovir induced acute renal failure. *Transplantation* 2002; 73(4): 661-62.
16. Chhetri D, Shapiro N. A scheduled protocol for the treatment of Juvenile recurrent respiratory papillomatosis with intralesional Cidofovir. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 1081-85.
17. Naiman A, Ceruse P, Coulombeau B, Froehlich P. Intralesional Cidofovir and surgical excision for laryngeal papillomatosis. *The Laryngoscope* 2003; 113: 2174-81.

