

El uso del Cidofovir en la Papilomatosis Respiratoria

Seth M. Pransky

La papilomatosis respiratoria recurrente es un proceso crónico que puede ser devastador debido a la necesidad de múltiples intervenciones quirúrgicas necesarias para mantener el control de la vía aérea. El impacto sobre el paciente y la familia, inclusive en el equipo médico, puede ser muy fuerte. Infelizmente no existe ninguna intervención terapéutica definitiva para el tratamiento de la misma.

La historia generalmente es la de un paciente que se presenta ronco, que puede tener un diagnóstico de asma o hasta de crup recurrente. En general se identifica alrededor de los tres años, aunque puede encontrarse en niños de meses de nacido. Cuando el paciente presenta una sospecha diagnóstica de papilomatosis, es necesario preguntarle a la madre sobre la presencia de condiloma vaginal. Si el niño es preadolescente también debe pensarse en la posibilidad de abuso sexual. El Otorrinolaringólogo hace el diagnóstico con el endoscopio flexible en el consultorio. En general el tratamiento consiste en realizar un debridamiento quirúrgico para mantener la vía aérea abierta y mantener la voz. Esto puede lograrse con el láser o con una pinza o con otro micro instrumento para hacer la limpieza. Es importante ser conservador en la resección para evitar las cicatrices en la comisura anterior, protegiéndola

Hay una variedad de tratamientos disponibles. Infelizmente ninguno de ellos ha conseguido curar a todos los pacientes. El interferón es el que ha sido más utilizado en los últimos 18 años y es curativo en cerca de 40% de los casos. Pero, requiere de múltiples inyecciones, tres veces a la semana, muchas veces durante varios meses y tiene complicaciones.

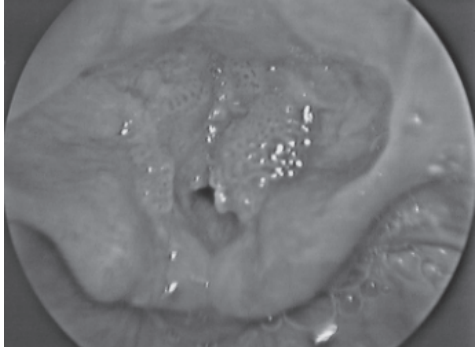
El indol 3 Carbinol, un nuevo producto obtenido del repollo también puede tener buenos resultados. El aciclovir, el ácido retinoico, el 5FU y la ribavirina no han sido eficientes en la mayoría de los casos como terapia antiviral. Actualmente los estudios se están realizando con la vacuna HSP-E7 todavía en fases preliminares.

Desde el punto de vista quirúrgico se hace el debridamiento secuencial. La terapia fotodinámica puede ser utilizada aunque con mejores resultados en el adulto.

Actualmente se utiliza el Cidofovir como inyección intralesional. El Cidofovir es un medicamento antiviral para la familia de virus DNA de la cual el HPV es un miembro, y inhibe la DNA polimerase. Tiene una vida media intracelular

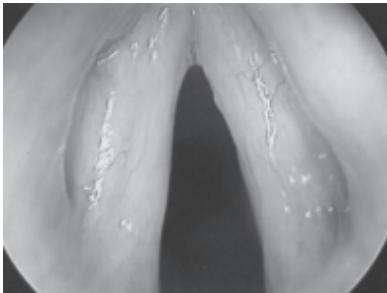
relativamente larga y en los Estados Unidos fue aprobado solo para la retinitis por citomegalovirus en pacientes con HIV. La técnica consiste en remover la lesión más voluminosa e inyectar directamente en la lesión hasta que se observa un blanqueamiento local. Podemos utilizar una aguja laringea o una aguja escleroante.

El mejor abordaje es utilizarla especialmente en las lesiones subglóticas. En el estudio original iniciado en 1996 y publicado en 1999, se trataron cinco niños con cuadros graves con tratamiento intralesional con Cidofovir que tuvo que ser utilizado cada cuatro semanas o menos para mantener las vías aéreas permeables. Los pacientes recibieron de 8 a 13 inyecciones con un intervalo de dos semanas comenzando con 2.5 mg y pasando a 5 mg. Al inicio de los estudios todos los pacientes tuvieron una mejoría significativa del proceso y una menor necesidad de debridamiento quirúrgico.



(Foto 1)

Este fue el primer paciente que usó Cidofovir (**Foto 1**) y fue la primera presentación en el consultorio y con 56 meses prácticamente al término del tratamiento, fue realizada una biopsia y se verificó que no había papiloma y la laringe estaba limpia (**Foto 2**). En el segundo estudio después de los cinco pacientes iniciales, se trató de verificar si cuatro inyecciones serían las adecuadas para controlar la enfermedad y fueron incluidos cinco pacientes. También hubo una dramática respuesta al Cidofovir.

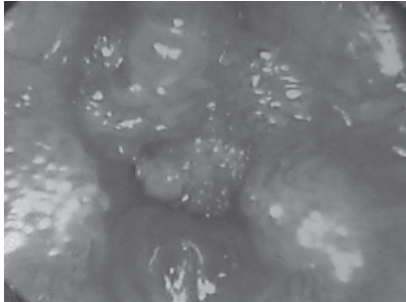


(Foto 2)

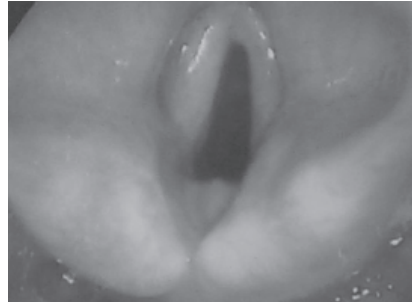
En el seguimiento a largo plazo, un paciente no tuvo recidiva del papiloma con solo cuatro inyecciones. Un paciente mejoró, tuvo una recidiva y después, hubo una eliminación de la misma con la repetición del tratamiento. En general los niños vienen con una enfermedad grave, administramos el Cidofovir con una gran mejoría, poca enfermedad residual y ocurre la curación.

Este es un paciente que vino para endoscopia inicial con obstrucción total por el papiloma (**Foto 3**). La (**Foto 4**) muestra cómo se observaba la vía aérea dos semanas después de su primera inyección de Cidofovir. La respuesta fue bastante dramática. El niño regresó cuatro meses después y presentaba pocos papilomas en la región del pliegue vocal. Este material se retiró con facilidad y no hubo necesidad de otros procedimientos. La **Foto 5**, cuatro años después de la última inyección de Cidofovir muestra evidencia de remisión duradera o control o cura de la papilomatosis.

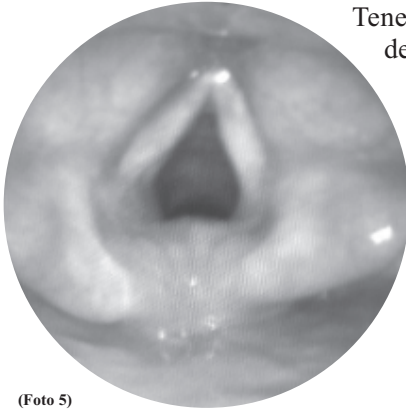
Para concluir, tenemos un total de once pacientes, cinco de la primera serie, cinco de la segunda serie y un paciente más que fue incluido posteriormente. Seis de los once pacientes tuvieron una curación clínica; apenas uno de ellos fue del grupo de cuatro inyecciones y el tiempo de seguimiento fue de 22 meses hasta 5 años y medio. La enfermedad mejoró en cuatro de los 11 pacientes. Hubo una reducción significativa de la necesidad de reintervención. Un paciente se estabilizó con alguna mejoría y uno tuvo una programación de inyecciones erráticas y un mínimo de mejoría no consiguiéndose una conclusión final sobre su tratamiento.



(Foto 3)



(Foto 4)



(Foto 5)

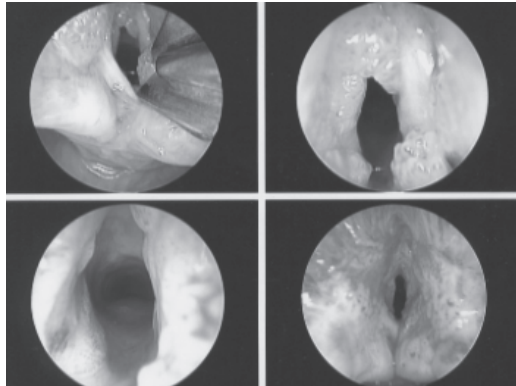
Tenemos un paciente del último grupo que después de 30 procedimientos anteriores en otra institución (**Foto 6**) presenta tejido cicatricial y una enfermedad bastante difusa.

El aspecto del papiloma después de la primera inyección (**Foto 6** primera a la izquierda superior); el papiloma fue eliminado. Se observan bandas de cicatriz y después de la novena inyección el paciente tuvo un poco de enfermedad residual en el pliegue vocal derecho. (**Foto 6** segunda

a la derecha superior). Después, se interrumpió el tratamiento después de la novena inyección y ahora hay necesidad de un debridamiento quirúrgico cada 3 meses (**Foto 6** inferiores derecha e izquierda).

Con frecuencia observamos una respuesta inicialmente dramática al Cidofovir.

Se puede conseguir la curación a largo plazo pero probablemente es mejor considerar a éste fármaco como de



(Foto 6)

es mejor considerar a éste fármaco como de

control para una enfermedad grave que como una cura para todos los pacientes. Se ha verificado que intervalos más largos que dos semanas al inicio del tratamiento hacen más difícil el control de la enfermedad.

Para concluir, los pacientes que tienen un ciclo de inyección más prolongado - seis, ocho o hasta 12 inyecciones, parece que responden mejor pero todavía no se ha identificado cual es la duración ideal del tratamiento. En los pacientes en que se re-inyecta Cidofovir después de una recaída, observamos la evolución para la curación y parece que cuando tenemos enfermedad residual con el tratamiento con Cidofovir podemos mantener la vía aérea de una forma más segura, siendo que la voz y el bien estar emocional están mejor. La posibilidad de daño iatrogénico a la laringe por causa de la limpieza se reduce, y así también la frecuencia de las intervenciones quirúrgicas.

Lecturas recomendadas

1. Silverman DA, Pitman MJ. Current diagnostic and management trends for recurrent respiratory papillomatosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Dec;12(6):532-7. Review
2. Kimberlin DW. Current status of antiviral therapy for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Antiviral Res.* 2004 Sep;63(3):141-51. Review
3. Wiatrak BJ. Overview of recurrent respiratory papillomatosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Dec;11(6):433-41. Review
4. El Hakim H, Waddell AN, Crysedale WS. Observations on the early results of treatment of recurrent respiratory papillomatosis using cidofovir. *J Otolaryngol.* 2002 Dec;31(6):333-5. Review
5. Auburn KJ. Therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Antivir Ther.* 2002 Mar;7(1):1-9. Review.
6. Dancy DR, Chamberlain DW, Krajden M, Palefsky J, Alberti PW, Downey GP. Successful treatment of juvenile laryngeal papillomatosis-related multicystic lung disease with cidofovir: case report and review of the literature. *Chest.* 2000 Oct;118(4):1210-4. Review.
7. 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.
8. 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.
9. 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.