

## Uso de cidofovir en la papilomatosis respiratoria recurrente

### Use of cidofovir in recurrent respiratory papillomatosis

Beatriz Brunetto M<sup>1</sup>, Ursula Zelada B<sup>1</sup>.

#### RESUMEN

*La Papilomatosis Respiratoria Recurrente (PRR) es una enfermedad causada por el virus papiloma humano (VPH) que se caracteriza por la presencia de tumores epiteliales en la vía aérea. Su principal mecanismo de contagio es por contacto directo, la zona más frecuentemente afectada es la laringe, pero puede comprometer cualquier lugar de la vía aéreo-digestiva. Sus manifestaciones van desde la disfonía a la obstrucción completa de la vía aérea, causando incluso la muerte. En algunas ocasiones los papilomas pueden malignizarse y transformarse en carcinoma epidermoide.*

*El tratamiento existente es sólo paliativo y consiste en la excisión quirúrgica de los papilomas para mantener la vía aérea sin obstrucción y mejorar la calidad de la voz, pero tiene una alta tasa de recidiva y habitualmente se requieren múltiples intervenciones quirúrgicas, resultando un tratamiento de alto costo. En los últimos tiempos se ha usado el cidofovir, un nucleósido fosfanato acíclico, administrado en forma intralesional para el tratamiento de la papilomatosis laríngea obteniéndose promisorios resultados, observándose remisión completa en un alto porcentaje de los casos y disminución de las recidivas.*

**Palabras clave:** Cidofovir, papilomatosis, virus papiloma humano.

#### ABSTRACT

*Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is a disease caused by infection with the human papillomavirus (HPV), and is characterized by the presence of epithelial tumors in the airway. It is most commonly spread by direct contact, and it usually affects the larynx, but it may involve any region of the airway. Its symptoms vary from dysphonia to complete obstruction of the airway, and it may even cause death. In some cases, papillomas can become malignant and transform into epidermoid carcinoma.*

*Current treatments are only palliative, and consist of the papillomas surgical resection in order to maintain the airway unobstructed and to improve voice quality; but it has a high recurrency rate, and usually several surgical procedures are needed, resulting in a high-cost treatment. Recently, cidofovir, an acyclic nucleoside phosphonate, has been used for the intralesional treatment of laryngeal papillomatosis with promising results, including complete remission in a high percentage of cases, and decreased recurrence.*

---

<sup>1</sup>Médico del Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Barros Luco Trudeau.

## INTRODUCCIÓN

La Papilomatosis Respiratoria Recurrente (PRR) es una enfermedad causada por el virus papiloma humano (VPH), con mayor frecuencia por los serotipos 6 y 11, existen otros serotipos como el 16 y 18 que se han asociado con cáncer laríngeo<sup>1</sup>.

El VPH infecta también el tracto cérvico uterino de la mujer, siendo el mecanismo de contagio principal de la PRR el contacto directo al pasar el recién nacido por un canal del parto contaminado, pero también se ha descrito transmisión por vía hematógena, ya que se han encontrado células infectadas por VPH en sangre de cordón umbilical y hay casos de PRR en niños que nacieron por parto cesárea<sup>2</sup>.

En los adultos, la forma de adquirir la enfermedad es principalmente, por contacto directo, esta forma de contagio ha ido aumentando en los últimos tiempos.

Existen dos formas de presentación, adulta y juvenil, ambas se caracterizan por la presencia de tumores epiteliales en la vía aérea. La zona más frecuentemente afectada es la laringe, pero puede comprometer cualquier lugar de la vía aéreo-digestiva. Alrededor del 6%-17% de los pacientes desarrollan papilomas en tráquea, bronquios o parénquima pulmonar<sup>2</sup>. Sus manifestaciones clínicas pueden ir desde la disfonía hasta la obstrucción completa de la vía aérea, causando incluso la muerte. En algunas ocasiones los papilomas pueden malignizarse y transformarse en carcinoma epidermoide, especialmente los serotipos 16 y 18<sup>1</sup>.

En la actualidad, el tratamiento existente es sólo paliativo y consiste en la excisión quirúrgica de los papilomas para mantener la vía aérea sin obstrucción y mejorar la calidad de la voz. Sin embargo, la cirugía ya sea con técnica convencional fría o con láser tiene una alta tasa de recidiva y con mucha frecuencia los pacientes son sometidos a múltiples tratamientos quirúrgicos con los riesgos y costo económico que esto significa, quedando además, los pacientes con secuelas anatómo funcionales en su laringe y en su voz<sup>3</sup>.

La mayoría de los pacientes afectados son niños y a menudo la papilomatosis tiene un comportamiento más agresivo en este grupo etáreo y con un mayor número de recurrencias. Según datos de la Sociedad Americana de Otorrinolarin-

gología Pediátrica un paciente tendrá en promedio 10 cirugías a lo largo de su vida y 7% de los pacientes puede llegar a tener más de 100 cirugías<sup>4,5</sup>.

Por lo anteriormente expuesto, la PRR es una enfermedad de alto costo, se estima que en USA el tratamiento de un solo paciente puede alcanzar los US\$ 200.000<sup>4,5</sup>.

Hasta la fecha se han intentado múltiples tratamientos alternativos o coadyuvantes como el uso de Interferón gama, mitomicina, ribavirina y aciclovir, sin lograr modificar el curso de la enfermedad<sup>6-9</sup>.

Dentro de las nuevas alternativas terapéuticas, en Bélgica, Snoeck, comenzó a utilizar un nuevo fármaco, cidofovir, con promisorios resultados<sup>10,11</sup>.

## CIDOFOVIR, UNA NUEVA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO

El cidofovir (Vistide<sup>MR</sup>) es un análogo de los nucleótidos que inhibe la DNA polimerasa viral, es muy activo frente a un amplio espectro de virus herpes, entre ellos el citomegalovirus (CMV), tiene una vida de eliminación de 3 horas y la vida media intracelular del metabolito activo es de 24-65 horas<sup>11</sup>. La *Food and Drug Administration* (FDA) ha autorizado la administración intravenosa (iv) de cidofovir para el tratamiento de de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA. También se está investigando el tratamiento de infecciones virales por herpes simples, adenovirus, varicella zoster y VPH. No se dispone de ensayos comparativos del cidofovir frente a otros antivirales. Presenta como ventaja la posología, que permite su administración 1 vez a la semana (iv). La nefrotoxicidad es el efecto adverso más importante tras su administración por vía iv. Se ha descrito proteinuria, elevación de la creatinina, fiebre, neutropenia, cansancio, náuseas, diarrea y alopecia. Se administra conjuntamente con probenecid e hidratación salina para atenuar la nefrotoxicidad. La dosis recomendada por vía iv es de 5 mg/kg 1 vez a la semana<sup>12</sup>.

En el caso de la papilomatosis se ha observado remisión completa luego de la aplicación tópica, en gel o mediante inyecciones intralesionales<sup>11,13</sup>.

El potencial del cidofovir en la papilomatosis respiratoria ha sido demostrado en varios estudios

en pacientes con papilomatosis severa y múltiples recurrencias, los cuales fueron tratados con inyecciones intralesionales de cidofovir, y resultaron en una remisión completa o parcial de las lesiones en la mayoría de los pacientes, mejorando la calidad de la voz, el estado de la vía aérea y disminuyendo dramáticamente el número de intervenciones quirúrgicas<sup>10,11,14,15</sup>.

En los estudios revisados se usaron dosis que variaban entre los 2 mg/dosis y 57 mg/dosis, con una frecuencia de cada 1-8 semanas y con una duración total de 4 meses a 4 años.

En un estudio prospectivo de la Universidad de Pittsburg con 13 pacientes (9-68 años) en los que se administró cidofovir intralesional junto a la excisión quirúrgica de los papilomas se observó 76,9% de respuesta con remisión completa en 26 meses de seguimiento. Se usó un promedio de 3,5 inyecciones por paciente<sup>14</sup>.

En la Escuela de Medicina de Mount Sinai, Nueva York se trató a 5 pacientes adultos con papilomatosis recurrente que habían sido sometidos a múltiples intervenciones con láser CO<sub>2</sub>, con inyecciones de cidofovir en la consulta médica, sin la necesidad de anestesia general, con una frecuencia de una inyección por mes durante 3 meses. Se observó una remisión parcial en los 10 meses de seguimiento, sin necesidad de intervenciones quirúrgicas en ese periodo y mejoramiento en la calidad de la voz<sup>16</sup>.

Otro estudio realizado en Bélgica con 17 pacientes tratados intralesionalmente (bajo laringoscopia directa y anestesia general) demostró una remisión de los papilomas en 14 de los pacientes<sup>10</sup>.

En el Hospital de niños de San Diego, California, se probó el uso intralesional en 10 niños con papilomatosis severa (cada paciente tenía entre 12 y 33 intervenciones con láser previas). Nueve de los pacientes respondieron observándose mejoría de la vía aérea, mejoría de la calidad de la voz y disminución significativa de la necesidad de nuevas intervenciones quirúrgicas. En este estudio se usaron dosis de 5 mg/cc, 4 dosis por pacientes separadas cada 2 semanas<sup>17</sup>.

Pontes reporta en una publicación de *Otolaryngology Head and Neck Surgery* de 2006 su experiencia en 10 pacientes adultos tratados en el Hospital de la Universidad de Sao Paulo, Brasil, un aumento significativo en el periodo entre recurrencias<sup>18</sup>.

Hasta la fecha los efectos adversos publicados son: rash cutáneos, cefalea y precordialgia. No hay ningún caso de nefrotoxicidad y neutropenia secundaria la inyección intralesional o intravenosa publicado<sup>11,15,19</sup>.

Se han descrito 2 casos de malignización ocurridos en niños, pero estos pacientes tenían una papilomatosis particularmente agresiva, habían recibido múltiples tratamientos y estaban infectados por VPH serotipo 18, que es el que se asocia a malignización, por lo que no se ha podido comprobar relación directa al uso del antiviral. Sin embargo, no hay ningún estudio que tenga suficiente tiempo de seguimiento como para reportar efectos adversos a largo plazo.

## COMENTARIOS

Aunque si bien el cidofovir promete ser una nueva alternativa de tratamiento de la PRR, aún no se ha podido establecer en forma definitiva criterios de curación, dado que la experiencia internacional no es de más de 10 años, sin embargo, sí parece ser efectivo al disminuir la severidad de la enfermedad y el número de recurrencias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. CUMMINGS CH, FREDICKSON JM ET AL. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, Mosly Third Edition Copyright 1998.
2. KASHIMA HK, LEVERETAL B ET AL. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol laryngol* 1993; 102:580-3.
3. BAUMAN NM, SNUTH RJ ET AL. Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43:1385-401.
4. DERKEY C. Task force on recurrent respiratory papillomas, a preliminary report. *Arch Otolaryngol Head and neck Surg* 1995; 121:1386-91.
5. DERKEY C, CHAIRMAN. Multidisciplinary task force on recurrent respiratory papillomas. *International J of Ped Otorhinolaryngol* Aug 2005; 69: 1465-7.
6. LOPEZ AGUADO D, PEREZ PERRERO B, BETANCOR L ET AL. Acyclovir in the treatment of laryngeal papillomatosis. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 1991; 21: 269-74.

7. ERIDAS DR, BAUMAN NM, BURKE D ET AL. Acyclovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis, a pilot study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 301-5.
8. HEALY GB, GELBER RD, TROWBRIGGE AL ET AL. Treatment of recurrence respiratory papillomatosis with human leukocyte interferon. Results of a multicenter randomized clinical trial. *N Engl J Med* 1988; 319: 401-407.
9. ALBERT DS, COULTHARD SW. Regression of aggressive laryngeal papillomatosis with 13-cis-retinoic acid. *J Biol Response Mod* 1986; 5: 124-8.
10. SNOECK R, WELLENS W, DESLOOVERE C AND COLS. Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intralesional injections of cidofovir. *J Med Virol* 1998 Mar; 54(3): 219-25.
11. SHEHAB N, SWEET BV, HOGIKYAN ND. Cidofovir for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 2005 Jul; 25(7): 977-89.
12. Centro Valenciano de Información de Medicamentos (CAVIME). Terapéutica Internacional. *Farm Hosp* 1996; 21(1): 59-61.
13. EDWARD J, ZABAWSKI JR. Topical and Intralesional Cidofovir. *Dermatology on line Journal* 6 (1):3.
14. LEE AS, ROSEN CA. Efficacy of cidofovir injection for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *J Voice* 2004 Dec; 18(4): 551-6.
15. NAIMAN AN, ROGER G, GAGNIEU MC. Cidofovir plasma assays after local injection in respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 2004 Jul; 114(7): 1151-6.
16. CO P, WOO P. Serial office-based intralesional injection of cidofovir in adult on set recurrence respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004 Nov; 113 (11): 859-62.
17. PRANSKY SM, MAGIT AE, KEARNS DB ET AL. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1999 Oct; 125(10): 1143-8.
18. PONTES P, AVELINO M, PIGNATARI S, WECKX LL. Effect of local application of cidofovir on the control of recurrences in recurrent laryngeal papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006 Oct; 135, 22-7.
19. DE CLERCQ E. Therapeutic potencial of Cidofovir (HPMPC, Vistide) for the treatment of DNA virus infections. *Verh K Geneeskd Belg* 1996; 58(1): 1947.