

# Papilomatosis respiratoria recurrente juvenil con indicación de manejo adyuvante.

## Resultados con bevacizumab sistémico



Dra. Perla Villamor Rojas  
Dr. Steven Osorio Anaya  
Dra. Catalina Pachón Rojas

### ANAMNESIS

Paciente masculino de 9 años de edad, quien desde los 3 años de edad fue diagnosticado con papilomatosis respiratoria; debutó con dificultad respiratoria severa y disnea que ameritó traqueostomía en otra institución, posteriormente incontables procedimientos quirúrgicos con técnica fría (más de 15 referidos por la madre). Ya fue vacunado con tres dosis de Gardasil. Sin embargo, persiste ameritando cirugía aproximadamente cada 3 meses. En el momento de su valoración usuario de traqueostomía, remitido para considerar terapias adyuvantes.

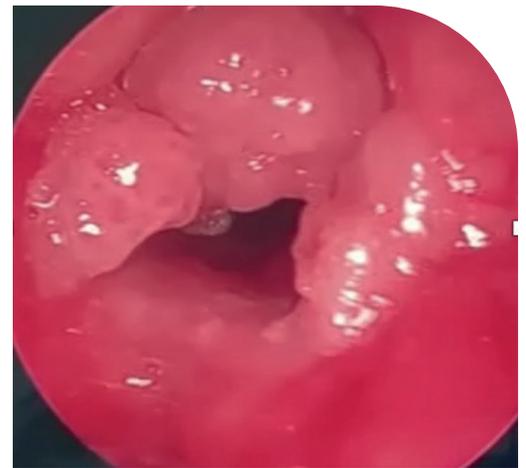
### EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente portador de traqueostomía, cánula en posición y funcional, no secreciones patológicas, no esfuerzo respiratorio. Se evidencia afonía completa a pesar de la oclusión de la cánula.

### ESTUDIOS SOLICITADOS

Se realiza una nasofibrolaringoscopia en la que se evidencian lesiones que obstruyen el 90 % de luz de la glotis (Figura 1).

Es llevado adicionalmente a laringotraqueoscopia bajo sedación encontrándose lesiones glóticas descritas anteriormente, además de lesiones en subglotis y tráquea que obstruyen un 50 % de la luz traqueal. Se toma muestra de las lesiones en las que se encuentra virus del papiloma humano (VPH) serotipo 11.



**FIGURA 1** Glotis con lesiones papilomatosas obstruyendo la luz de la vía aérea en un 80 %  
Fuente: cortesía de los autores.

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Entre los diagnósticos diferenciales en pacientes que se presentan con disfonía o voz ronca, podemos encontrar patologías por mal uso y abuso de la voz con cambios en pliegues vocales, como los nódulos, cuerpos extraños, que en algunos casos pueden ser causa de disfonías crónicas, y de manera aguda casos de infecciones virales por inflamación directa de laringe.

## TRATAMIENTO

Se considera que el paciente es candidato a resección quirúrgica de las lesiones, así como a manejo con terapia adyuvante con bevacizumab 10 mg/kg intravenoso cada 3 semanas hasta completar tres ciclos. Se lleva a cabo junta médica con especialistas en otorrinolaringología pediátrica, laringología, infectología pediátrica, hematooncología pediátrica y se inicia manejo con dicha terapia. Se realiza aplicación del medicamento al siguiente día de resección de lesiones bajo cirugía; 3 semanas después se realiza laringoscopia directa de control en la cual se evidencia mejoría significativa, describiendo algunas lesiones planas en bordes libres de ambos pliegues vocales no obstructivas, y subglotis libre de lesiones.

A las 6 semanas de la administración de la primera dosis de la terapia adyuvante con bevacizumab se realiza nueva resección de lesiones descritas en párrafo anterior, además de la aplicación de segundo ciclo de bevacizumab sistémico por parte de la madre y del paciente; se obtiene mejoría significativa de la voz, con tolerancia al esfuerzo físico, sin dificultad respiratoria.

En la última revisión, 4 meses después de la segunda dosis de bevacizumab, se encuentra una laringe libre de lesiones (Figura 2). Mejoría franca en calidad de voz y calidad de vida, decanulado satisfactoriamente, lo que demuestra la adecuada evolución clínica con la terapia adyuvante en este paciente, en comparación con terapias previas realizadas.

## COMENTARIO FINAL

La papilomatosis respiratoria recurrente es la neoplasia benigna más común en niños,



**FIGURA 2** Laringe libre de lesiones papilomatosas después de terapia adyuvante con bevacizumab  
Fuente: cortesía de los doctores Osorio y Villamor.

producida por el VPH, y la segunda causa de ronquera en estos;<sup>1,2</sup> es una enfermedad asociada a altos costos para el sistema de salud por los múltiples tratamientos que requiere para su manejo, tanto quirúrgicos como medicamentosos y terapias adyuvantes para su control, además de que afecta la calidad de vida de los pacientes que la padecen, limita la actividad física por los síntomas respiratorios y como consecuencia de esto en ocasiones los niños se aíslan de su entorno de socialización. Tiene una incidencia de entre 80 a 1500 casos anuales en niños en Estados Unidos de América.

Estas lesiones se caracterizan por proliferación de papiloma escamoso benigno en el tracto aerodigestivo, de predominio en la laringe y de esta en los pliegues vocales; una de las complicaciones más temidas es la diseminación a tráquea y vía aérea inferior o transformación a malignidad; la diseminación pulmonar se encuentra en menos del 1 % de los pacientes. Esta entidad nosológica es causada por dos tipos de virus: el 6 y el 11, este último es el más agresivo, se presenta en niños antes de los 12 años y adultos jóvenes de entre 20 a 40 años de edad; tiende a ser una enfermedad recurrente y se disemina fácilmente.<sup>3</sup> Durante su curso puede presentar remisión espontánea o ser de crecimiento agresivo, con compromiso de la vía aérea, y requerir múltiples tratamientos quirúrgicos por riesgo de obstrucción de vía aérea, como en el caso de nuestro de paciente. Las lesiones generalmente se presentan en la unión entre el epitelio escamoso con el epitelio ciliado de la vía aérea.<sup>2</sup> En la evaluación de los pacientes se debe dejar consignado en la historia clínica el tiempo desde el inicio de las lesiones, si ha recibido manejo quirúrgico y cuántas intervenciones le han realizado, la calidad de la voz, si presenta estridor o signos de dificultad respiratoria, si los procedimientos que ha requerido se han hecho de forma urgente o programados, y la escala de Derkay, que se refiere a la severidad, esta tiene en cuenta los sitios y subsitios de la laringe y el tipo de lesiones, las cuales clasifica de 0 a 3 según si hay ausencia o si estas son planas, elevadas o voluminosas.<sup>3</sup>

Una de las medidas con la cual contamos para prevenirlo en la actualidad es la vacunación contra el VPH para ser aplicada en niños y niñas de entre 9 a 12 años en tres dosis. Las vacunas contienen partículas similares a las proteínas virales de alta densidad de la superficie viral, provocan una respuesta inmune de células B y T,<sup>4</sup> lo cual confiere mayor seguridad que las vacunas con virus atenuados. Con esta terapia se logra disminuir la regeneración de las lesiones después de su resección y aumentar el intervalo de tiempo entre las cirugías.

El principal manejo es el tratamiento quirúrgico con el que se busca permeabilizar la vía aérea manteniendo las estructuras anatómicas y previniendo estenosis subglótica o formación de membranas en su realización. Se debe tener claro que aun con la resección de las lesiones el virus puede quedar latente en el tejido adyacente de las lesiones; esta es una de las condiciones por las cuales las nuevas terapias adyuvantes sirven como parte del manejo hasta en el 20 % de los pacientes que presentan lesiones altamente agresivas, con compromiso extenso

de la vía aérea, rápido crecimiento, diseminación a múltiples sitios distales, requerimiento de más de cuatro procedimientos quirúrgicos al año o más de 10 en el curso de la enfermedad. Otros criterios para el uso de terapia adyuvante es el compromiso pulmonar, necesidad de traqueostomía (la cual debe ser evitada a menos que sea necesaria ya que hay riesgo de diseminación por implantación del virus en vía aérea inferior), o transformación a enfermedad maligna.<sup>2</sup>

Entre las terapias adyuvantes está descrito el manejo con cidofovir, un medicamento antiviral de amplio espectro para aplicación intralesional, más ampliamente utilizado en retinitis por citomegalovirus en paciente con inmunodeficiencia humana adquirida, con recomendación *off-label*, pero el más ampliamente utilizado en pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente en dosis de 40 mg/kg en adultos y 3 mg/kg en niños, en total cinco inyecciones con intervalo entre su aplicación de 2 semanas; está indicado en paciente con más de seis cirugías al año,<sup>3</sup> en quienes logra aumentar el intervalo entre cirugías y disminuir la diseminación extralaríngea.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de factor de crecimiento endotelial vascular que impide la interacción con su receptor; utilizado inicialmente en el manejo de cáncer de colon para disminuir la angiogénesis neoplásica, está siendo utilizado en la actualidad en casos de papilomatosis respiratoria recurrente en casos severos refractarios a otros tratamientos; su efecto radica en modular la vasculatura en las lesiones, afectando su crecimiento y mejorando la permeabilidad de la vía aérea, pero con riesgo de recurrencia al suspenderlo. Este medicamento debe ser aplicado de forma intrahospitalaria en conjunto con el grupo de oncología de las instituciones; puede tener efectos adversos, como hipertensión arterial, trombosis, desequilibrio hidroelectrolítico, falla renal, por lo cual deben hacerse exámenes de laboratorio de control y ecocardiograma en paciente a quienes se administre el medicamento; se utiliza una dosis de 10 mg/kg, repetida cada 3 semanas con revaloración de vía aérea, y según respuesta se puede espaciar las infusión y la resección de lesiones cada 2 a 3 meses.<sup>1,2,4</sup>

Otras terapias están siendo blanco de estudio, como anticuerpos monoclonales asociados a vías de muerte celular programada 1, interferón, celecoxib, proteína de choque térmico que se encuentran en ensayos preliminares.<sup>1</sup>

La papilomatosis respiratoria recurrente, al ser la causa de lesiones neoplásicas benignas más frecuente, es una patología que debemos tener presente y estar constantemente actualizados en el nuevo desarrollo de terapias adyuvantes para casos severos, ya que nos permitirá tener pacientes libres de síntomas durante más tiempo y mejorar la calidad de vida de estos, incorporándolos nuevamente a las actividades físicas y disminuyendo la necesidad de procedimientos quirúrgicos de repetición.

## LECTURAS RECOMENDADAS

1. Enrique OH, Eloy SH, Adrian TP, Perla V. Systemic bevacizumab as adjuvant therapy for recurrent respiratory papillomatosis in children: A series of three pediatric cases and literature review. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg.* 2021;42(5):8-11.
2. Derkay CS, Bluher AE. Update on Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2019;52(4):669-79.
3. Campisi P. *Recurrent Respiratory Papillomatosis.* Springer; 2018.
4. Benedict JJ, Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis: A 2020 perspective. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2021;6(2):340-5.

## PREGUNTA

¿Cuál es el serotipo de virus del papiloma humano que causa una enfermedad más agresiva y con mayor riesgo de ameritar terapia adyuvante?

- a) Tipo 18
- b) Tipo 11
- c) Tipo 6
- d) Tipo 16



Academia Mexicana de Pediatría, A.C.

Contenido Académico Patrocinado por Chinoin