



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

CIDOFOVIR INTRALESIONAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Gilberto Eduardo Marrugo Pardo¹, Diana Lucía Gómez Rodríguez²

1. Profesor Asistente y Coordinador Unidad Otorrinolaringología, Departamento de Cirugía, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. Jefe Servicios Otorrinolaringología Pediátrica Fundación Hospital de la Misericordia.
2. Residente III año Otorrinolaringología. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

* Correspondencia gemarrugop@unal.edu.co

Resumen

Antecedentes. La papilomatosis respiratoria recurrente es una afección viral rara y su tratamiento controvertido.

Objetivo. Establecer la efectividad y seguridad del cidofovir como medicamento coadyuvante en el tratamiento de la papilomatosis respiratoria recurrente severa.

Material y métodos. Revisión sistemática de la literatura y lectura crítica de los artículos. Búsqueda exhaustiva de todos los artículos relacionados con el uso de cidofovir para el tratamiento de la papilomatosis respiratoria recurrente en la base de datos Medline, utilizando como términos de búsqueda: papilomatosis laríngea y cidofovir, papilomatosis respiratoria y cidofovir, limitando la búsqueda al idioma inglés, usando operador booleano and, or, desde enero 1990 hasta diciembre de 2003 se obtuvieron 24 artículos, de los cuales 11 se refieren estrictamente al uso

intralesional de cidofovir para el tratamiento de la papilomatosis laríngea o respiratoria.

Se consiguieron 10 artículos, que reportaban series de casos del uso de cidofovir en papilomatosis respiratoria recurrente en niños y adultos. Se realizó una lectura crítica de dichos artículos y teniendo en cuenta las limitaciones de su diseño y las diferencias entre ellos se buscó establecer información más clara acerca de la efectividad y seguridad del medicamento.

Resultados. Diez series de casos, 78 pacientes, promedio de edad de 25.5 años, puntaje inicial promedio de severidad 11.6, tratamiento con 6.8 inyecciones de cidofovir en promedio, disminución del puntaje de severidad en 2.9 de promedio.

Conclusión. Series de casos con resultados de difícil comparación, que muestran al cidofovir intralesional como tratamiento coadyuvante efectivo para la papilomatosis



respiratoria recurrente.

Palabras Clave: papilomatosis laringea, papilomatosis respiratoria, tratamiento, cidofovir.

Summary

Objectives. To establish effectiveness and security of Cidofovir as adjunctive treatment in severe recurrent respiratory papillomatosis.

Materials and methods. Systematic review of the literature and evaluation of the information.

Results. Ten cases series, 78 patients, average age 25.5 years old, initial score of severity 11.6, treatment with 6.8 cidofovir injections, results in decrease of severity score to 2.9 average.

Conclusion: cases series with difficulties for comparison of results, show cidofovir as effective treatment of recurrent respiratory papillomatosis.

Key words: larynx papillomatosis, respiratory papillomatosis, treatment, cidofovir.

Introducción

Debido a la creciente información disponible en medicina, realizar búsquedas sistemáticas y meta-análisis se ha convertido en una de las herramientas de mayor poder para sintetizar los hallazgos de múltiples estudios, con el objetivo de brindar al clínico la más sólida argumentación en el momento de tomar decisiones terapéuticas.

Con esta revisión buscamos establecer la efectividad y seguridad del cidofovir como

medicamento coadyuvante en el tratamiento de los niños con papilomatosis respiratoria recurrente severa.

La papilomatosis respiratoria recurrente es una enfermedad poco frecuente, las estadísticas de otros países muestran una prevalencia de 4.3 casos por 100.000 niños; según los centros de vigilancia de Estados Unidos, esto se traduce en 2000 a 2500 nuevos casos en la población pediátrica anualmente y aproximadamente unos 6000 casos activos anualmente en los Estados Unidos de Norteamérica (1-12).

La papilomatosis respiratoria recurrente (PPR) es una enfermedad de etiología viral, causada por el virus de papiloma humano. Los subtipos virales 6 y 11 causan con mayor frecuencia las lesiones respiratorias que pueden localizarse principalmente en la laringe pero pueden estar presentes a lo largo de todo el tracto respiratorio (11-13).

En la mayoría de los casos la PPR se diagnostica en niños entre los dos y cuatro años de edad, algunas observaciones sugieren como factores de riesgo ser hijo de madre primigestante, joven y de estrato socioeconómico bajo (11).

Clínicamente los pacientes se presentan con cuadros progresivos de disfonía, estridor y dificultad respiratoria. El diagnóstico se realiza mediante la observación directa de las lesiones laríngeas en la microlaringoscopia o fibronasolarinoscopia, con el hallazgo de lesiones grisáceas, pedunculadas, exofíticas, que están localizadas con mayor frecuencia en las cuerdas vocales, seguidas en frecuencia por compromiso de los pliegues vestibulares y la epiglotis.

Se han desarrollado en los últimos años múltiples escalas para describir la severidad del compromiso, con el fin de hacer más objetiva la calificación de severidad y más fácilmente comparables los

resultados de tratamiento. La escala más conocida es la desarrollada por Derkay (14), en ésta se realiza una puntuación de 0-3 para cada sitio anatómico del tracto aerodigestivo. (0 lesión ausente, 1 lesión superficial, 2 lesión levantada, 3 lesión abultada), la suma de estos da un puntaje anatómico; además se deben responder seis preguntas acerca del estadio clínico del paciente, que al sumarse dan un puntaje clínico. Por último se debe graficar en un formato standard el lugar de las lesiones, de las biopsias, de aplicación de tratamiento coadyuvante (14).

El tratamiento habitual de esta patología requiere procedimientos quirúrgicos múltiples, debido a su carácter recurrente, en los cuales se resecan las lesiones mediante instrumentos de microcirugía laríngea, microdebridador laríngeo o vaporización de las lesiones con láser de CO₂. Un porcentaje variable de los niños, imposible de predecir, con PPR puede tener un curso clínico más agresivo; los niños en quienes se diagnostica la condición por debajo de los tres años de edad tienen un riesgo 3.6 veces mayor de requerir un mayor número de procedimientos quirúrgicos anuales y de tener compromiso de más de un sitio anatómico (11). La carencia de un tratamiento efectivo para los niños con curso agresivo de esta patología ha llevado a que se realicen pruebas con múltiples opciones de tratamiento coadyuvante como interferón alfa, terapia fotodinámica e indol-3-carbinol.

Recientemente han habido algunos reportes del uso de cidofovir (3-hidroxi-2fosfonilmetoxipropilcitosina-HPMPC-), análogo del nucleótido citosina, un medicamento potente *in vivo e in vitro* contra una amplia variedad de virus de la familia herpes entre los cuales se encuentran citomegalovirus, herpes virus tipo 1 y 2, virus Epstein-Barr, adenovirus y virus de papiloma humano. (1-11). La vida media del cidofovir es aproximadamente 17-65 horas, lo que permite

una dosificación infrecuente(5), viene en ampollas de 5 ml con una concentración de 75 mg/ml y puede diluirse a necesidad para su uso terapéutico (4).

Este medicamento antiviral está aprobado por la FDA para el tratamiento intravenoso de la retinitis por citomegalovirus en pacientes HIV positivos, su mecanismo de acción esta relacionado con inhibición de la polimerasa DNA del citomegalovirus (1).

Varios reportes a lo largo de los últimos seis años, han demostrado la efectividad de este medicamento en la papilomatosis respiratoria recurrente; sin embargo a pesar de estos reportes alentadores de resultados con cidofovir, su eficacia y seguridad no se han comprobado aún.

Resultados

Todos los estudios encontrados son series de casos, no existe en la literatura ningún ensayo clínico aleatorizado que evalúe la efectividad o seguridad del cidofovir para el tratamiento de la papilomatosis respiratoria recurrente. De acuerdo a los criterios de las guías para usuarios de literatura médica publicadas en JAMA (16), debemos considerar que en ninguno de los estudios que evaluaremos a continuación se realizó asignación aleatoria de la intervención, ni se comparó contra un grupo control. Como el tratamiento se realizó en la mayoría de nuestras series de casos mediante un procedimiento quirúrgico y bajo anestesia general fue imposible mantener un diseño ciego para los clínicos y los pacientes involucrados.

Snoeck y colaboradores reportaron 17 pacientes tratados con inyecciones de cidofovir intralesional en el lecho laríngeo posterior a la excisión de las lesiones con láser de CO₂, mostrando una respuesta adecuada en 14 de ellos (2).



La serie de casos reportada por Pransky y colaboradores (1999) incluyó cinco niños con papilomatosis respiratoria recurrente agresiva, definida como la necesidad de procedimientos de resección de lesiones con una frecuencia mayor a una vez por mes. La intervención realizada fue microlaringoscopia de suspensión, resección de las lesiones mediante pinzas y láser de CO₂, seguida de la inyección de cidofovir intralesional a una dosis máxima de 1 mg/K de peso y se repitió el procedimiento cada dos semanas en promedio. Se obtuvo remisión completa en una paciente, mejoría significativa en tres pacientes y respuesta errática en otro paciente, al cual se le realizó una cointervención con interferón alfa 2a, esto hace que los resultados obtenidos en este paciente no deban considerarse en el análisis. No se evidenció ningún efecto adverso durante el tratamiento con cidofovir intralesional (1). Se trata de una pequeña serie, en la cual no se realizó una intervención igual para todos los pacientes lo que hace poco comparables los resultados dentro del mismo grupo.

La serie de casos publicada por Wilson y colaboradores en el 2000 es un reporte preliminar que incluye tres pacientes adultos, la intervención realizada fue inyección de cidofovir a una concentración de 4.17 mg/ml en todas las lesiones papilomatosas, con una dosis máxima de 1mg/K de peso, repitiendo este tratamiento cada dos a cuatro semanas. Se realizó seguimiento endoscópico una o dos semanas después de cada inyección, en el momento en que no se detectaron más lesiones papilomatosas en el seguimiento endoscópico los pacientes fueron llevados a una última inyección de cidofovir y se suspendió el tratamiento, posteriormente se realizó seguimiento endoscópico cada tres meses.

Se obtuvo remisión completa en un paciente después de dos intervenciones, teniendo como

salvedad que este paciente había recibido tres años atrás tratamiento con cidofovir en siete ocasiones. Remisión completa en el segundo paciente después de 15 sesiones de tratamiento con cidofovir y remisión completa en el tercer paciente después de un tratamiento de cuatro meses pero sin que se especifique el número exacto de inyecciones de cidofovir que recibió (2). Esta es otra serie de pequeños casos, con grandes limitaciones para la comparación de sus resultados, ya que no se realizó una estadificación clara antes ni después del tratamiento, ni se informó el número de sesiones de cidofovir intralesional para todos los pacientes ni se aclaró el tiempo exacto de seguimiento.

La siguiente serie de casos revisada fue una actualización de la publicada anteriormente por Pransky y colaboradores, dicha actualización se realizó en el año 2000 e incluyó cinco niños más ampliando el seguimiento de los pacientes de la serie previa. Se llevó a cabo un protocolo de intervención estandar con cuatro inyecciones de cidofovir a una concentración de 5mg/K, separadas por intervalos de dos semanas. Se realizó CH y química sanguínea al inicio del tratamiento y luego cada cuatro semanas (3).

Los resultados obtenidos mostraron un grupo de cinco niños con un rango de entre edad de 6-10 años, 80% de ellos presentaron una respuesta favorable al tratamiento con disminución del puntaje de severidad en la escala de Derkay desde 19.6 promedio al inicio del estudio, hasta 2.9 en promedio después de cumplir el protocolo de cuatro inyecciones. Un paciente tuvo una respuesta inicial favorable, pero luego presentó un recrudescimiento de su enfermedad, evidenciada en el seguimiento.

La serie publicada en el 2002 por Bielowicz y Wilson, es una cohorte de trece adultos. La severidad del compromiso fue evaluada con la

escala de Derkay. La intervención realizada fue inyección intralesional de cidofovir cada mes hasta lograr remisión completa, a una concentración inicial de 4.17 mg/ml y después se aumento a 6.25 mg/ml, no se realizó resección de las lesiones papilomatosas. Se realizó análisis estadístico y se encontró correlación positiva entre la duración previa de la enfermedad $p: 0.005$ y la escala de compromiso anatómico $p: 0.05$ (4).

La serie retrospectiva de casos publicada por Chhetri en el 2002, incluyó cinco pacientes con compromiso por papilomas en las cuerdas vocales y la comisura anterior, que fueran accesibles mediante la técnica de inyección de cidofovir por vía percutánea, que necesitaran resección de lesiones papilomatosas con una frecuencia mayor a dos o tres meses, sin comorbilidad ni antecedente de fumador. La técnica utilizada en este estudio se realizó en el consultorio, con anestesia tópica en las fosas nasales y la faringe, paso del nasofaringoscopia, inyección transcartilaginosa o a través de la membrana cricotiroidea hasta alcanzar las lesiones la infiltración se realizó cada dos semanas a una concentración de 37.5 mg/ml.

Los pacientes así tratados fueron cinco hombres adultos, ningún paciente alcanzó una remisión completa pero disminuyeron en 90% el volumen de las lesiones (5). Se trata de una serie pequeña de adultos, que tenían lesiones limitadas a la glotis y la comisura anterior, no se informó adecuadamente la escala o forma de medición de la severidad del compromiso de la laringe por papilomas, impidiendo así una medición exacta del efecto del tratamiento y la comparación de los resultados con otras series, además a pesar de que la inyección se hace intralesional, la vía de acceso es diferente y la concentración utilizada fue mucho mayor a la usada en los estudios previos.

La serie publicada por Milczuk (2003), incluyó cuatro niños con papilomatosis respiratoria recurrente que necesitaran más de seis intervenciones por año. A todos los pacientes se les realizó cuadro hemático y pruebas de función renal y hepática. La estadificación de las lesiones laríngeas se realizó con la escala de Derkay.

La intervención realizada en estos pacientes fue laringoscopia de suspensión, con resección de las lesiones papilomatosas con el microdebridador y posterior inyección de cidofovir de 5 mg/ml, a cada paciente se le administró dexametasona de 0.3 a 0.5 mg/K, se realizó este procedimiento en seis ocasiones, con un intervalo de seis semanas entre uno y otro.

Los resultados fueron menos alentadores que en las anteriores series publicadas, sólo un paciente presentó respuesta favorable al tratamiento con remisión completa que se mantuvo en controles a los quince meses. Los otros tres pacientes tuvieron una respuesta favorable a las inyecciones iniciales pero presentaron un efecto de rebote con aumento de los puntajes de la escala a valores similares a los previos al inicio del tratamiento (6). Esta pequeña serie de niños, tiene varios factores de confusión que no hace los resultados comparables con los pacientes de otras series, la inyección se realizó con un intervalo mucho mayor al utilizado en otros estudios y se aplicó una intervención adicional con dexametasona que puede confundir el efecto del tratamiento.

La serie de casos publicada por Akst (2003), incluyó once niños a los cuales se les aplicó un protocolo de cuatro inyecciones de cidofovir de 5 mg/ml con un intervalo de cuatro semanas entre ellas, el compromiso fue evaluado con la escala de Derkay.

Los pacientes fueron llevados a microlaringos-



copia de suspensión, resección de las lesiones con láser de CO₂, seguida de la inyección intralesional de cidofovir, después de completar el protocolo de cuatro inyecciones los pacientes fueron seguidos con microlaringoscopia o fibronasolaringscopia. Se definió como remisión completa la presencia de un puntaje de 0 al seguimiento, enfermedad leve puntajes de 1-5 y enfermedad moderada puntajes de 6-15. Cuando la enfermedad no alcanzó remisión completa se considero “recalcitrante” y estos pacientes se incluyeron en un protocolo de cuatro inyecciones con una concentración de 10 mg/ml de cidofovir.

Hubo una disminución de 11.6 +/- 4.1 en el puntaje de severidad de los 11 pacientes. ($P < 0.001$) y una disminución en el puntaje de subsitios comprometidos de 3.1 +/- 2.1 ($P < 0.001$). Posterior al protocolo de cuatro u ocho inyecciones se logró respuesta favorable en seis pacientes, que se mantuvo por un tiempo promedio de 9.3 meses (7).

El tercer estudio publicado por Pransky (2003), actualizó el seguimiento de los diez pacientes de las series anteriores e incluyó un paciente más y prolongó el seguimiento de los pacientes de las primeras series, debido a que no se conserva el orden de inclusión de los pacientes y los valores de los puntajes de evaluación no coinciden, no es posible identificar claramente los valores finales del seguimiento de los primeros 10 pacientes. El paciente número once fue tratado con un protocolo de ocho inyecciones de cidofovir, con una respuesta inicial favorable, pero al discontinuar el tratamiento presentó una recurrencia grave, que requirió tratamiento nuevamente con cidofovir hasta recibir 28 inyecciones en 51 meses (8).

La segunda serie publicada por Chhetri (2003) incluyó pacientes pediátricos, a los cuales se les

realizó ablación con láser de las lesiones papilomatosas e inyección intralesional de cidofovir 5 mg/mL con cada dos semanas y posteriormente se aumentó el intervalo de las inyecciones subsiguientes en una semana cada vez. Esta serie de cinco pacientes obtuvo remisión total al final del seguimiento en dos de ellos. Existió una amplia diferencia entre rango de inyecciones realizadas entre 8 y 22 (9).

El último de los estudios publicado por Naiman (2003), incluyó 26 pacientes, adultos y niños, evaluados con la escala de Derkay. La intervención fue aplicación intralesional de cidofovir 5 mg/mL mediante microlaringoscopia de suspensión en tres ocasiones separadas por intervalos de un mes, en algunos pacientes se realizó resección de lesiones papilomatosas por obstrucción de la vía aérea. Se recolectaron 26 pacientes separados en dos grupos para el análisis, 16 pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente de inicio en la edad adulta y 10 con inicio juvenil.

Después de aplicar en 4.8 inyecciones promedio, se obtuvo una disminución del puntaje de 7.1 a 1.8 en promedio. Se obtuvo una remisión completa en ocho de los 26 pacientes (31%) y una respuesta significativa con disminución de puntaje a valores entre 1-4 en 17 pacientes (65%).

Los resultados de las series revisadas aparecen en la tabla 1, discriminados por grupos de tratamiento. Aunque tenemos claro que no es del todo válido comparar los pacientes de estos grupos de tratamiento, debido a que existen diferencias importantes en cuanto a las condiciones basales de cada grupo, intervenciones realizadas y seguimiento se realizara un pequeño resumen para totalizar la información brindada por estas 10 series de casos, que nos permita evaluar de una forma global el desempeño en cuanto a efectivi-

Tabla 1. *Compilado resultados series de casos papilomatosis respiratoria recurrente*

Autor	Pacientes	Edad	Inyecciones	Puntaje inicial	Puntaje final	Seguimiento
Pransky 1999	5	x	13.4	19.6	0.6	19.4
Wilson 2000	3	39.6	8.5	x	x	x
Pransky 2000	10*	7.2	7.2	19.6	2.1	10.6
Bielamowicz 2002	13	47.4	6.2	9.8	0	x
Chhetri 2002	6	44.4	7.4	x	x	12
Milezuc 2003	4	6	6	22.2	23.2	30
Lee 2003	11	7.3	5.8	13.7	3	5.5
Pransky 2003	11*	9	28	20	7	51
Chhetri 2003	5	5.2	12.6	8.6	1.6	65
Naiman 2003	26	27.9	4.8	7.1	0.03	8.2
Total	78	25.5	5.1	11.6	2.9	15

* : *pacientes de seguimiento del mismo autor* x: *no se informa*

dad y seguridad del cidofovir intralesional para la papilomatosis respiratoria recurrente.

Se obtuvieron en total 78 pacientes, 66.6% hombres, con un promedio de edad de 25.5 años, con un puntaje inicial de severidad de PPR de 11.6 en promedio, se les aplicaron en promedio 6.8 inyecciones de cidofovir, obteniendo una disminución de su puntaje de severidad hasta un valor promedio de 2.9.

Discusión

Se han revisado en total 10 reportes de la literatura acerca del uso intralesional del cidofovir como tratamiento coadyuvante para la papilomatosis respiratoria recurrente tanto en niños como en adultos, todos ellos son series de casos pequeñas, no se publicado estudios de diseño estadísticamente más fuerte para comprobar la efectividad de dicho tratamiento.

La comparación de los resultados obtenidos por las diferentes series se hace difícil, debido a que los grupos iniciales en los cuales se realiza la intervención no son comparables, en algunos de los estudios se incluyeron solo pacientes con una manifestación severa de la enfermedad, mientras que en otros se incluyeron

todos los pacientes con papilomatosis independiente de la severidad del compromiso, por otro lado no se cuenta con la información completa acerca de la estadificación inicial, estadificación final, o información exacta acerca del seguimiento. Además los estudios publicados difieren en la población incluida, algunos de ellos se limitaron a la papilomatosis respiratoria recurrente juvenil que tiene una historia natural de compromiso más amplio, severo y con una mayor tendencia a la recurrencia, mientras que otros incluyeron sólo pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente de comienzo en la edad adulta, con compromiso menos severo y recurrencias menos frecuentes.

Las intervenciones realizadas en cada uno de los grupos difieren en número de inyecciones utilizadas, vía de acceso, concentración utilizada del fármaco, intervalo entre las sesiones de tratamiento y cointervenciones realizadas.

El seguimiento es amplio y adecuado en algunos de los estudios, mientras que en otros no se especifica o no es suficientemente largo, no es posible saber si las recurrencias fueron sobrevaloradas en los primeros y no reportadas en los segundos.



Tabla 2. Resultados totales 10 series revisadas

Variable	Total
Pacientes	78
Género	66.6% M 33.3% F
Edad	25.4 a SD 20.5 (2-85)
No de inyecciones	6.88 SD 5.1 (1-28)
Puntaje inicial	11.6 SD 8.3 (2-34)
Puntaje final	2.9 SD 7.27(0-53)
Seguimiento	X:15 meses
Complicaciones	Ninguna

Teniendo en cuenta estas marcadas limitaciones de la información disponible se realizó un resumen de los resultados en la tabla 2 que nos muestra que se mantiene una clara tendencia a la disminución significativa del puntaje de severidad, posterior al tratamiento.

En varios de los estudios se realizó seguimiento histopatológico de las lesiones laríngeas reseca-das, que no mostró en ningún caso malignidad. Además en los estudios en los que se realizó seguimiento hematológico y de función renal y hepática no se reportó la presencia de efecto adverso alguno del medicamento.

Conclusiones

El cidofovir intralesional acompañando o no de resección de las lesiones papilomatosas es un tratamiento efectivo para la papilomatosis respiratoria recurrente, el efecto positivo del tratamiento se manifiesta en disminución de la severidad del compromiso y en disminución de la frecuencia de las recurrencias.

El cidofovir intralesional es un tratamiento seguro, no se ha reportado efecto secundario alguno de su uso en la función renal, hepática o hematológica.

Se necesitan estudios que incluyan un número mayor de pacientes y que en lo posible cuenten

con un diseño metodológico más fuerte que permita evaluar con menos sesgos la efectividad de este medicamento.

El número de pacientes incluidos hasta ahora es muy limitado, además hay que recordar que para la evaluación de la seguridad de un medicamento se necesitan muchos más pacientes que los requeridos para probar su efectividad, dado que algunos efectos secundarios importantes pueden ser infrecuentes.

Referencias

1. **Pransky S, Magit A, Kearns D, Kang R, Duncan N.** Intralesional Cidofovir for Recurrent Respiratory Papillomatosis in Children. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 1995; 125, 1143-1148.
2. **Wilson W, Hashemiyoon R, Hawrych A.** Intralesional Cidofovir for Recurrent Laryngeal Papillomas: Preliminary Report. *Ear Nose and Throat.* 2000;79:236-240.
3. **Pransky S, Brewster D, Magit A, Kearns D.** Clinical Update on 10 Children Treated With Intralesional Cidofovir Injections for Severe Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 2000;126:1239-1243.
4. **Bielamowicz S, Villagomez V, Stager S, Wilson W.** Intralesional Cidofovir Therapy for Laryngeal Papilloma in an Adult Cohort . *The Laryngoscope.* 2002;112:696-699.
5. **Chhetri D, Blumin J, Shapiro N, Berke G.** Office-Based Treatment Of Laryngeal Papillomatosis With Percutaneous Injection Of Cidofovir. *Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 2002;126:642-248.
6. **Milczuk H.** Intralesional Cidofovir for the Treatment of Severe Recurrent Respiratory Papillomatosis: Long term results in four Children. *Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 2003;128:788-794.
7. **Akst L, Lee W, Discolo C, Knott D, Younes A, Koltal P.** Stepped-Dose Protocol of cidofovir Therapy in Recurrent Resppiratory Papillomatosis in Children. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 2003;129:841-846.
8. **Pransky S, Albright J, Magit A.** Long Term Follow-up of Pediatric Recurrent Respiratory Papillomatosis Managed with Intralesional Cidofovir. *The Laryngoscope.* 2003;113:1583-1587.

9. **Chhetri D, Shapiro N.** A Scheduled Protocol for the Treatment of Juvenile Recurrent Respiratory Papillomatosis with Intralesional Cidofovir. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 2003;129:1081-1085.
10. **Naiman AN, Ceruse P, Colombeau B, Froehlich P.** Intralesional Cidofovir and Surgical Excision for Laryngeal Papillomatosis. *The Laryngoscope.* 2003;113:2174-2181.
11. **Derkay C.** Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Laryngoscope,* 2001;111:57-69.
12. **Kimberlin DW.** Juvenile Onset Respiratory Papillomatosis: Possibilities for Successful Antiviral Therapy. *Antiviral research.* 2000;42:83-93.
13. **Aaltonen L, Rihkanen H, Vaheri A.** Human Papillomavirus in Larynx. *Laryngoscope.* 2002;112: 700-707
14. **Derkay C, Malis D, Zalzal G, Wiatrak B, Kashima H, Coltrera M.** A Staging System for Assessing Severity of Disease and Response to Therapy in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Laryngoscope.* 1998;108:935-937.
15. **Dennys R.** Estrategias de Investigación en Medicina Clínica. Meta-análisis de experimentos Clínicos. *Manual Moderno.* 2001:169-179.
16. **Guyatt A.** Guías para Usuarios de la Literatura Médica. Cómo utilizar un artículo sobre tratamiento o prevención. *JAMA edición española.* 1997;vol:30-40.
17. **Oxmann A.** Guías para usuarios de la Literatura Médica. Cómo utilizar una revisión de conjunto. *JAMA edición española.* 1997;62-67.

