



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Eficacia del uso terapéutico de la
vacuna tetravalente contra los tipos
6, 11, 16 y 18 en pacientes con
papilomatosis respiratoria
recurrente severa del Servicio de
Otorrinolaringología del Hospital
Infantil de México Federico Gómez.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

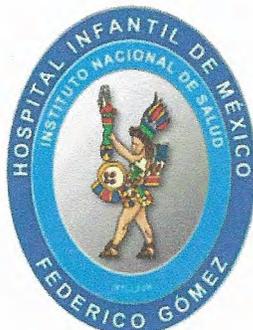
OTORRINOLARINGOLOGÍA
PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Elda Esmeralda Guadalupe
Godoy de Dahbura

TUTOR:

Dr. Hiram Álvarez Neri



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

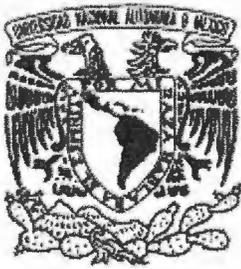


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

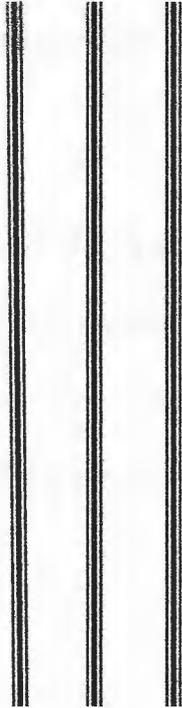
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



HOJA DE FIRMAS

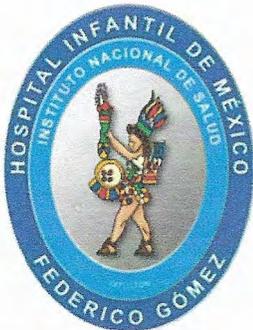


Dr. Sarbelio Moreno Espinosa

Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Hiram Álvarez Neri

Médico Adscrito del Servicio de Otorrinolaringología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. Desirée López González

Médico Adscrito al Servicio de Epidemiología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIA.

A Dios por estar conmigo en todo momento, ser mi guía y luz en el camino.

A mi esposo Juan Carlos Dahbura y mi hija Daniela por su amor su paciencia y por ser el motor de mi vida,

A mi familia, mis padres por apoyarme en cada etapa de mi vida.

Al Dr. Hiram Álvarez Neri por su vocación de enseñanza y guiarme en este proyecto.

Al Dr. Carlos de la Torre, jefe del servicio, por su dedicación en nuestra educación.

A la Dra. Marta Álvarez por guiarme en la otorrinolaringología pediátrica.

A la Dra. Desireé López por su colaboración en este proyecto, sin usted no hubiera sido posible.

A Cristina y Perla por ser una bendición en el camino.

A mis compañeros Silvia, Alejandro y Luz por su apoyo incondicional.

INDICE

DEDICATORIA	1
INDICE	2
1. ANTECEDENTES	4
2. MARCO TEORICO	6
Concepto	6
Incidencia	6
Aspectos socioeconómicos	7
Calidad de vida	8
Agente	8
Factores del huésped.	8
Inmunidad del huésped	10
Predictores de severidad	12
Expresión clínica	13
Tratamientos conocidos	14
Manejo quirúrgico clásico	14
Modalidades de tratamiento adyuvante	15
Cidofovir	15
Bevacizumab	16
Aspectos inmunológicos y vacunación en papilomatosis respiratoria recurrente.	17
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
5. JUSTIFICACIÓN	21
6. OBJETIVOS	22
Objetivos primarios	22
Objetivos secundarios	22
7. HIPOTESIS	23
8. METODOLOGIA	23
Lugar de Estudio	23
Tipo de la investigación	23
Definición de la población	23

Criterios de selección	23
Muestreo	24
Descripción del estudio	24
9. PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO.....	26
10. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	27
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS	28
12. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.....	28
13. RESULTADOS DEL ESTUDIO	28
Características clínicas y demográficas de los pacientes con papilomatosis respiratoria.....	28
Características clínicas y demográficas de los pacientes con papilomatosis respiratoria severa.....	29
14. DISCUSIÓN	35
15. CONCLUSIÓN	37
16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.	39
17. BIBLIOGRAFIA	40
18. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....	43
19. ANEXOS.....	44
ANEXO 1.....	44
ANEXO 2.....	47
ANEXO 3.....	51
ANEXO 4.....	52

1. ANTECEDENTES

El virus del papiloma humano es conocido por protagonizar múltiples enfermedades, tanto del tracto genital, como de la vía respiratoria. Es un virus de la familia papilomaviridae, de DNA de doble cadena no encapsulado, del cual se conocen más de 180 genotipos. En el aparato respiratorio los virus causales de la enfermedad son los tipos 6 y 11 en más del 90% de los casos, aunque se han identificado otros subtipos involucrados, como 16, 18, 31 y 33.^{1,6}

A esta infección en la vía respiratoria se le conoce como Papilomatosis Respiratoria Recurrente, es la patología neoplásica de la laringe más frecuente de la infancia, tiene un carácter benigno, es potencialmente fatal debido a que causa obstrucción progresiva y recurrente de la vía respiratoria.¹⁻⁴

Su incidencia fluctúa entre 0.51 y 4 por 100,000 personas, se presentan 80 y 1500 casos nuevos de RRP de inicio en la infancia en los Estados Unidos cada año, aunque con la introducción de la vacuna contra el VPH hay una disminución de los casos nuevos en los Estados Unidos y en el extranjero.¹⁻¹² Aunque la prevalencia de PRR ha disminuido desde la introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) hace 12 años, la Papilomatosis Respiratoria Recurrente sigue siendo la neoplasia laríngea benigna más frecuente en niños².

Se ha descrito que el 2% de los niños afectados de papilomatosis respiratoria en países desarrollados mueren por obstrucción respiratoria¹⁸. La muerte, cuando ocurre, es en promedio, a los 4 años de vida⁸. Esto se debe a que hasta el 20% de los pacientes con la enfermedad requieren algún tipo de terapia adyuvante para disminuir la frecuencia de la intervención quirúrgica.

Se han utilizado diferentes terapias adyuvantes, entre las que se incluyen IFN, inhibidores de la ciclo-oxigenasa 2 por vía oral durante largos periodos de tiempo, cidofovir, Aciclovir, ribavirina, indol-3-carbinol, HspE7, interferón parenteral, vacuna contra las paperas, PDT, propranolol, cimetidina y bevacizumab intralesional o sistémico, sin embargo, existe poca evidencia para demostrar la eficacia definitiva de cualquiera de estos enfoques terapéuticos. Algunas de estas modalidades de tratamiento aún se consideran experimentales.^{2, 5, 6, 21-25}

La vacuna contra el VPH se desarrolló de manera similar a la vacuna contra la hepatitis B, ya que contiene partículas similares a virus (VLP).² Las vacunas de VLP contienen muestras repetitivas de alta densidad de proteínas de superficie viral, que presentan epítomos virales conformacionales que pueden provocar fuertes respuestas inmunitarias de células T y células B.² Además, debido a que las VLP carecen de material genético, brindan una alternativa más segura a los virus atenuados.²

Aunque es difícil establecer una correlación directa, dada la variabilidad de la evolución natural de la enfermedad, existen reportes que mencionan una mejoría, incluso la curación de pacientes que han sido vacunados terapéuticamente con vacuna tetravalente contra VPH. El primer reporte del uso de la VTV-PPH por Föerster et al, fue un artículo clínico en un paciente pediátrico al que se le aplicó el esquema regular de vacunación dado que el tratamiento con cidofovir, no había mostrado ninguna respuesta favorable después de varias aplicaciones, este reporte menciona que el paciente mostro una remisión completa de la enfermedad a un año de seguimiento.³⁰

La base del presente protocolo es el empleo de la vacuna tetravalente que incluye los tipos 6 y 11, que son los que epidemiológicamente afectan la vía respiratoria, no con objetivos preventivos sino terapéuticos.

2. MARCO TEORICO

Concepto

La papilomatosis respiratoria recurrente juvenil (PRRJ) es la patología neoplásica de la laringe más frecuente de la infancia¹, causada por la infección por el papiloma virus humano (VPH)². Aunque la PPRJ fundamentalmente tiene un carácter benigno, es potencialmente fatal debido a la obstrucción progresiva y recurrente de la vía respiratoria, lo que puede propiciar la asfixia y muerte del paciente. Actualmente no existe un tratamiento específico conocido hasta la fecha y su comportamiento clínico es más agresivo en niños^{3,4}.

El VPH, se ha visto involucrado en las patologías cancerígenas urogenitales, tumoraciones benignas (condilomas y verrugas genitales) y malignas del cérvix (cáncer cervicouterino)⁵, sin embargo, en la vía respiratoria, aunque es una patología rara, tiene repercusiones importantes y es potencialmente fatal si no se le trata oportunamente.

Incidencia

Se ha estimado una prevalencia de la enfermedad urogenital entre el 25 a 45% de las mujeres en edad reproductiva^{1,6}. En los EUA, se ha estimado que suceden más de un millón de casos de papilomatosis en mujeres, sin embargo, solo el 0.7 % de las mujeres gestantes que tienen lesiones por VPH transmiten la enfermedad al producto durante el trabajo de parto por contacto directo⁷.

En la forma respiratoria, se ha reportado una incidencia alrededor del 0.24 por 100,000 por año¹⁻¹². Con una prevalencia variable dependiendo de la edad de presentación, país y estatus socioeconómico de la población estudiada. De acuerdo a diferentes series, su incidencia fluctúa entre 0.24 y 4 por 100,000.^{1,5}

Anualmente se han estimado la presencia de ente 80 y 1500 casos nuevos de RRP de inicio en la infancia en los Estados Unidos, aunque con la introducción de la vacuna contra el VPH hay una disminución de los casos nuevos en los Estados Unidos y en otros países desarrollados.²

La enfermedad posee un comportamiento bimodal, una forma más frecuente que es la juvenil, que se presenta antes de los 12 años de vida y otra en el adulto, entre los 20 y 40 años de edad ^{1, 2,5}.

De acuerdo con Derkay (1995), la incidencia estimada en adultos es de 2 por cada 100,000 y de 4 por 100,000 en niños en los EUA ⁵, aunque, estudios adicionales refieren datos en Estados Unidos tan bajos como 0.51 a 2.93 por 100,000 niños ^{12,13}. Esta patología, aunque infrecuente, tiene una distribución mundial y afecta todos los estratos socioeconómicos ^{4,6, 11, 14,15}. Aunque la prevalencia de PRR ha disminuido desde la introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) hace 12 años, el RRP sigue siendo la neoplasia laríngea benigna más frecuente en niños.²

Aspectos socioeconómicos

Esta enfermedad tiene un alto costo institucional por su alta recurrencia, necesidades de hospitalización y las múltiples cirugías requeridas para permeabilizar la vía aérea, teniendo un impacto importante en el deterioro de la calidad de vida del paciente por sus comportamiento crónico, de larga duración, inicio temprano y probable resolución esperada hasta la adolescencia, en la mayoría de los casos, ^{7,9} debido a sus recurrencias se han descritos cirugías de hasta cada 20 días, algunos pacientes requieren más de 100 procedimientos en el curso de su vida por esta causa ¹⁶.

La historia natural de la enfermedad conlleva a una presentación de al menos 4.2 años de enfermedad activa ⁹, por lo que el deterioro de la voz, las múltiples procedimientos quirúrgicos, tiempo dedicado al tratamiento de esta enfermedad, estigma social y temor de los padres por el futuro del niño, va en detrimento de la calidad de vida, con repercusiones importantes desde el punto de vista socioeconómico ^{9, 11,15}.

Se ha estimado que el costo de la atención de un niño con PRR es de £30, 000 por cada caso nuevo registrado en Gran Bretaña y su equivalente en dólares en EUA. ^{8,9} En Estados Unidos de América se han estimado 15,000 procedimientos quirúrgicos cada año realizado en adultos y niños ^{8,11} con un costo aproximado de \$120 millones de dólares anualmente.²

Calidad de vida

Se ha demostrado que en los niños mexicanos la calidad de vida de los pacientes con PRRJ es menor que los pacientes que padecen otitis media crónica, (73.46 ± 14.47 vrs 83.48 ± 17.87) en especial en el rendimiento físico y la interacción con los compañeros siendo aún más deficientes en niños con papilomatosis recurrente infectados por HPV tipo 11, con una *P* estadísticamente altamente significativa de 0.001.¹² Estudio que es soportado por otros en los que se compara con otras patologías laríngeas como: parálisis cordal unilateral y nódulos de pliegues vocales con resultados semejantes.^{9,10}

Agente

El virus de la papilomatosis humana (VPH) es un virus de la familia papilomaviridae, de DNA de doble cadena no encapsulado, del cual se conocen más de 180 genotipos^{1,6}. En el aparato respiratorio los virus causales de la enfermedad son los tipos 6 y 11 en más del 90% de los casos, aunque se han identificado otros subtipos involucrados, como 16, 18, 31 y 33, que estadísticamente no tienen una relevancia epidemiológica⁵. En el área genital son principalmente los tipos 16 y 18^{1,6}.

Oncológicamente, con base a potencialidad para dar lugar a una transformación maligna, se han dividido los subtipos en virus con un bajo potencial oncogénico (subtipos 6 y 11) y de alto potencial oncogénico (16, y 18). El riesgo de transformación maligna, por ejemplo, a un carcinoma de células escamosas, es menor del 1%⁶.

El genoma viral se compone de tres regiones, una superior o regulatoria y las otras dos, denominadas E (early) y L (late) de acuerdo con la fase en la que intervienen en la replicación viral, que también actúan como onco- genes¹³.

Factores del huésped.

Se han relacionado varios factores, que, aunque no se ha demostrado plenamente que tengan un efecto de causalidad directa, pudieran favorecer la infección por VPH en la vía respiratoria, entre ellos:

FACTORES QUE PREDISPONEN AL HUESPED A DESARROLLAR LA ENFERMEDAD Y FACTORES RELACIONADOS A SU SEVERIDAD.
Producto primogénito
Presencia de reflujo gastro esófago laríngeo crónico.
Aislar VPH tipo 11 es un importante predictor de severidad.
El inicio temprano de la enfermedad es un predictor de severidad.
Sistema inmunológico de huésped
Edad materna menor de 30 años
Presencia de lesiones verrugosas maternas
Trabajos de parto prolongados
Parto vaginal
Ruptura prematura de membranas

Tabla 1. Factores que predisponen al huésped a desarrollar la enfermedad y factores relacionados a su severidad.²

No se ha definido porqué los primogénitos son más susceptibles a desarrollar la enfermedad, ni tampoco porqué esta patología solo afecta a algunos de los hijos de una misma madre, por lo que, según Zhao, ha sugerido que el problema reside en el sistema inmunológico del huésped, mediado por las células T deterioradas que se relacionan con una respuesta inmune humoral dependiente pudiendo contribuir a la infección persistente del VPH en PRRJ^{17,18}.

Se teorizado que el VPH infecta las células germinales de la lámina basal de la mucosa respiratoria, donde inducen a las células a replicar el genoma inicialmente y posteriormente la estructura viral¹³. Los mecanismos por los cuales induce esta replicación no se han esclarecido.

Se ha investigado sobre la asociación entre el reflujo laringofaríngeo y la PRR, examinando el tejido biopsiado de individuos afectados y no afectados por PRR, encontraron que el 40% de los pacientes con PRR tenían pepsina en el tejido biopsiado y el 45% tenía Virus Herpes Simple tipo 2, mientras que los controles no tenían ninguno; este hallazgo sugiere que los efectos inflamatorios e inmunosupresores del reflujo laringofaríngeo y el Virus Herpes Simple pueden

desencadenar o exacerbar el crecimiento papilomatoso.^{2,19} Estos resultados no han sido probados en la población pediátrica, y solo sugieren una asociación en población adulta no previamente tratada.

Se ha reportado que el 10% de las mujeres en edad reproductiva tiene muestras donde se ha obtenido DNA y partículas virales, sin lesiones aparentes a nivel genitourinario ^{1,5}. La presencia de lesiones verrugosas aumenta 200 a 400 veces las posibilidades de infección en el producto¹⁸. La transmisión al producto puede darse por vía transplacentaria antes del parto en el 12% de los embarazos ⁶.

La transmisión de la enfermedad se da a partir del contacto directo con las lesiones en el tracto ano genital. Se ha visto que son factores de riesgo la ruptura prematura de membranas, la edad materna menor de 30 años, trabajos de parto prolongados, ser primogénito y parto vaginal¹⁶. Sin embargo, se ha documentado la presencia de partículas de DNA viral del VPH en el 30% de los productos obtenidos por vía vaginal de madres con lesiones papilomatosis, sin embargo, solo un pequeño porcentaje, de alrededor del 1%, desarrollan la patología ^{1,5}.

Inmunidad del huésped

El sistema de antígeno leucocitario humano (HLA) es una amplia región genética que contiene más de 100 genes, la mayor parte de ellos están involucrados en la regulación de la función inmune; se ha encontrado que los genes HLA de clase II contribuyen a la protección contra patógenos, y se correlacionan con la vulnerabilidad del cuerpo a las enfermedades infecciosas¹⁷. Los pacientes con PRR tienen una respuesta inmune imperfecta al VPH-6/11, sin embargo, parecen no ser más susceptibles a otros organismos en comparación con pacientes sanos¹⁷.

Ciertos alelos HLA, como DQw3, B * 07, DQB1 * 0302, B * 4402, DRB1 * 1101 y DQB1 * 0301, están asociados con el riesgo de neoplasia intraepitelial cervical y cáncer cervical, que a menudo resulta de una infección por VPH; Estudios anteriores han identificado los siguientes alelos HLA: DRB1 * 03: 01, DQB1 * 02: 01, DQB1 * 02, DQB1 * 0602, DRB1 * 11: 01, y DQB1 * 03: 01, están asociados con RRP; sin embargo, las asociaciones entre los alelos HLA y el RRP varían mucho en los diferentes grupos étnicos, incluidos los caucásicos, los afroamericanos y los coreanos ¹⁷.

En relación a la patología respiratoria, los estudios en pacientes caucásicos se ha identificado que los halotipos más frecuentes son DRB1 * 03: 01 y DRB1 * 03: 01-DQB1 * 02: 01 estos son

significativamente mayores en pacientes graves, factores que no tienen esta prevalencia en pacientes con patología moderada o leve ¹⁷.

Debido a la expresión clínica de la enfermedad se le adjudica una inmunosupresión al sistema de defensa de los pacientes que padecen PRR, debido a su sistema inmunitario no logra combatir la enfermedad, por lo que se ha investigado vías por las cuales sucede este evento, entre las que están los inhibidores de la vía de muerte programada 1 (PD-1) ². Se cree que el receptor inhibitorio de la coagulación de los linfocitos T y su ligando PD-L1 contribuyen a un entorno inmunosuprimido local que permite que el virus del papiloma humano logre evadir al sistema inmunitario y culmine con el crecimiento papilomatoso resultante. ²

Se han desarrollado investigaciones en esta línea por Ahn y colaboradores han reportaron el aumento de las tasas de infiltración de linfocitos T PD-1 y expresión de PD-L1 tanto en papiloma como en células inmunes infiltrantes.^{19, 16} Esta ruta PD-1 representa una estrategia prometedora para el tratamiento de RRP. También se ha publicado un ensayo clínico prospectivo para el tratamiento de RRP en adultos con un anticuerpo anti-PD-L1 llamado avelumab que se encuentra actualmente en curso. Un ensayo en fase II no aleatorizado para el tratamiento de adultos con tráquea, bronquios, pulmones o RRP laríngeo grave con el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 pembrolizumab se encuentra actualmente en revisión por la FDA.²

TEORÍAS DE LA INMUNOSUPRESIÓN EN PACIENTES CON PAPILOMATOSIS LARÍNGEA RECURRENTE.	
VÍA INMUNOLOGICA	ALTERACIONES
El sistema de antígeno leucocitario humano (HLA)	<ul style="list-style-type: none"> Se ha encontrado que los genes HLA de clase II contribuyen a la protección contra patógenos, y se correlacionan con la vulnerabilidad del cuerpo a las enfermedades infecciosas, en la patología respiratoria, se ha identificado halotipos más frecuentes que son significativamente mayores en pacientes graves. ¹⁶
Inhibidores de la vía de muerte programada 1 y ligando 1 de la muerte programada	<ul style="list-style-type: none"> Se cree que el receptor inhibitorio de la coagulación de los linfocitos T y su ligando PD-L1 contribuyen a un entorno inmunosuprimido local que permite que el virus del papiloma humano logre evadir al sistema inmunitario y culmine con el crecimiento papilomatoso resultante.²
El VPH previene una respuesta antiviral efectiva de las células T	<ul style="list-style-type: none"> Notable aparición de linfocitos T citotóxicos, específicos para el VPH, y similares al TH1 que segregan citocinas inflamatorias o inflamatorias como el IFN c, IL-2, factor de necrosis tumoral-a.³⁹

	<ul style="list-style-type: none"> Mientras que las células T similares a TH1 son críticas en la generación de respuestas efectivas de las células T antivirales, otras poblaciones de células T suprimen las respuestas inflamatorias inducidas por las células similares a TH1 mediante la expresión de IL-4.^{39,40}
El equilibrio adaptativo de citoquinas TH1-/TH-2 en la PRR	<ul style="list-style-type: none"> La PRR es una enfermedad del tipo TH2 caracterizada por la expresión polarizada de un repertorio similar a TH2.^{39,40}
Modelo de las respuestas inmunitarias polarizadas producidas contra el VHP-6 y -11 en la PRR.	<ul style="list-style-type: none"> Existe un ciclo inhibitorio de inmunocitos, que está compuesto por varias subpoblaciones de células T, macrófagos y células dendríticas que producen citoquinas y quimiocinas inhibitorias y reguladoras.^{39,40} La evidencia apunta hacia la polarización del sistema inmunitario adaptativo hacia un fenotipo similar a TH2 o T-reg por HPV E6 de bajo riesgo, que suprime la eliminación de la infección por HPV.^{39,40}

Tabla2. Teorías de la inmunosupresión en pacientes con Papilomatosis Laríngea Recurrente.^{2, 16, 39,40}

Predictores de severidad

En una revisión sistemática de la literatura de pacientes menores de 20 años demostró que el aislar VPH tipo 11 y el inicio temprano de la enfermedad son importantes predictores de severidad, así mismo se ha demostrado que la presencia del VPH 11 cuadruplica el número de cirugías que puede tener un paciente (Mann–Whitney U test, $p = 0.03$).^{4,12}

El comportamiento clínico de la enfermedad, como parte de la historia natural de la misma, es muy variable e impredecible, lo que no permite establecer un pronóstico exacto en ningún paciente, ya que no existen factores pronósticos estrictos, aun así, se ha establecido una relación directa con la edad de inicio, en la que se ha observado una mayor agresividad de la patología cuando menor es la edad de inicio de la misma y está relacionada a un curso clínico más insidioso, aunque tiende mejorar con la entrada de la pubertad, no siempre existe una remisión permanente en todos los casos.^{21,22}

La transmisión de la enfermedad se da a parir del contacto directo con las lesiones en el tracto ano genital. Se ha visto que son factores de riesgo la ruptura prematura de membranas, la edad materna menor de 30 años, trabajos de parto prolongados, ser primogénito y partos vía vaginal¹⁶. Sin embargo, se ha documentado la presencia de partículas de DNA viral del VPH en el 30% de los productos obtenidos por vía vaginal de madres con lesiones papilomatosis, sin embargo, solo un pequeño porcentaje, de alrededor del 1%, desarrollan la patología^{1,5}.

Se ha reportado que el 10% de las mujeres en edad reproductiva tiene muestras donde se ha obtenido DNA y partículas virales, sin lesiones aparentes a nivel genitourinario ^{1,5}. La presencia de lesiones verrugosas aumenta 200 a 400 veces las posibilidades de infección en el producto¹⁸. La transmisión al producto puede darse por vía transplacentaria antes del parto en el 12% de los embarazos ⁶.

Expresión clínica

La disfonía y tos crónica son los signos y síntomas por excelencia con los que debutan la población pediátrica con PRR ¹⁸. Es la segunda causa más frecuente de la ronquera infantil ². Más tardíamente los pacientes presentan estridor de tono apagado que tiende a ser bifásico y finalmente disnea progresiva y dificultad respiratoria ostensible. La edad de presentación puede ser desde los seis meses con su pico máximo entre los tres a cuatro años, y tan tardíamente como la vida adulta ^{1, 5, 18,23}, sin embargo, la sintomatología inespecífica retrasa el diagnóstico durante varios años.

En una serie de 104 pacientes del Hospital Infantil de Niños Federico Gómez, el 30% de los casos fueron escolares, el 64% en adolescentes y solo el 7% menores de 48 meses, lo que refleja esta situación ⁷.

En la vía aérea, la expresión característica de la enfermedad es el crecimiento recurrente y sostenido de lesiones exofíticas, con apariencia verrugosa y aspecto de coliflor, diseminada a partir de la mucosa respiratoria afectada, que obstruyen progresivamente las vías aéreas principales, y asfixia si no es tratado quirúrgicamente en forma temprana, fenómeno que es repetido dada la alta recurrencia de la patología, hasta la estabilización o la remisión espontánea de la enfermedad, lo que suele acontecer hacia la pubertad.¹⁶⁻¹⁸

En la laringe las lesiones tienen predilección por los pliegues vocales que son zonas de transición epitelial, a partir de los cuales pueden diseminarse a la subglotis, tráquea bronquios e incluso invadir parénquima pulmonar. La diseminación extra laríngea se ha observado en el 25-30% de los niños con papilomatosis y 16% en los adultos ^{1, 24,25}.

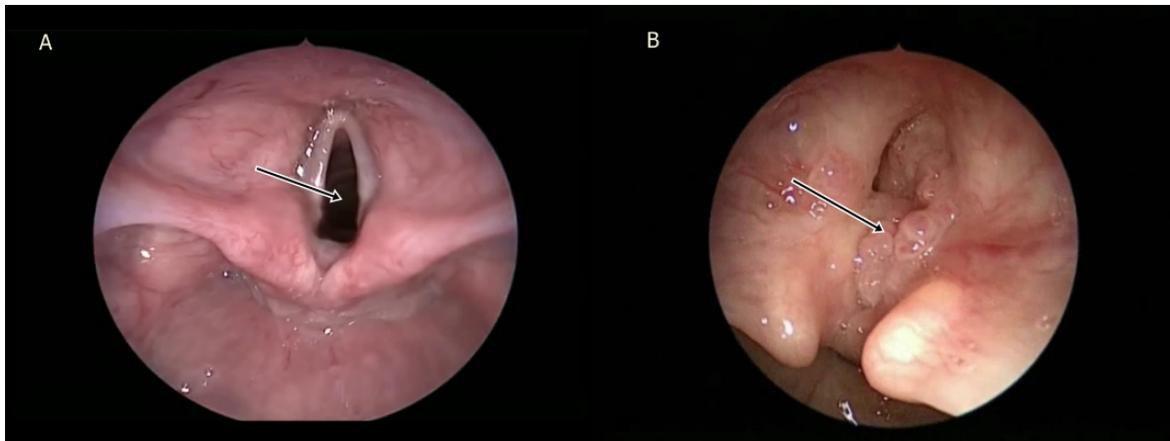


FIGURA 2. Imagen de laringoscopia directa que evidencia A. Laringe normal. La flecha señala el espacio respiratorio (espacio glótico) normal. B. espacio glótico completamente obstruido por lesiones.

Desafortunadamente, la realización de una traqueostomía se ha asociado directamente con la extensión de las lesiones hacia la tráquea y los pulmones del paciente, lo que incrementa la severidad de la enfermedad y ensombrece su pronóstico. Más del 50% de los niños traqueostomizados tendrán extensión traqueo bronquial ².

El 2% de los niños afectados de papilomatosis respiratoria en países desarrollados mueren por obstrucción respiratoria¹⁸. La muerte, cuando ocurre, es en promedio, a los 4 años de vida ⁸.

Se ha descrito que de los virus más comunes en la vía respiratoria el 6 y 11, ambos categorizados como de baja actividad oncogénica, de estos el 11 tiende a presentar cuadros clínicos más agresivos, con compromiso traqueobronqueal y de difícil manejo ¹². Así que aunque hay esquemas de severidad reportados, como el esquema de Derkay ¹, la enfermedad es muy cambiante y resultan difíciles de clasificarlos.

Tratamientos conocidos

Manejo quirúrgico clásico

La base del tratamiento es la cirugía. No existe ningún tratamiento farmacológico con el suficiente margen de seguridad, efectividad y eficacia que pueda ser considerado el estándar de oro en esta patología ^{18, 21, 24}. La cirugía no es curativa sino paliativa, pero necesaria, ante la ausencia de un tratamiento efectivo, de manera repetida.

Se define como una enfermedad grave cuando es necesario operar a un paciente más de tres veces cada año. En ocasiones, esta situación los obliga a practicarles cirugías que le permitan al paciente respirar por otras vías, como la realización de una traqueostomía ⁵.

El estándar de atención actual es la terapia quirúrgica con el objetivo de eliminar la obstrucción preservando las estructuras normales. En pacientes con enfermedad de comisura anterior o posterior o papiloma altamente agresivo, el objetivo puede ser la extirpación subtotal con la limpieza de la vía aérea ².

Se debe buscar un equilibrio entre la resección de lesiones papilomatosas y la preservación de la morfología y anatomía normales, así como evitar las complicaciones de la estenosis subglótica y glótica como la formación bandas glóticas y la estenosis de la vía aérea, como resultado de la realización de cirugías agresivas. Aún con los métodos quirúrgicos más sofisticados, como el uso de láser de CO₂ o KTP, se puede limpiar todo el tejido con aspecto papilomatoso pero el virus permanece latente en el tejido adyacente ².

Modalidades de tratamiento adyuvante

Hasta el 20% de los pacientes con la enfermedad requieren algún tipo de terapia adyuvante para disminuir la frecuencia de la intervención quirúrgica,² se han utilizado diferentes terapias adyuvantes, entre las que se incluyen interferón (IFN), inhibidores de la ciclo-oxigenasa 2 por vía oral durante largos periodos de tiempo, cidofovir, aciclovir, ribavirina, indol-3-carbinol, HspE7, interferón parenteral, vacuna contra las paperas, PDT, propranolol, cimetidina y bevacizumab intralesional o sistémico, sin embargo, existe poca evidencia para demostrar la eficacia definitiva de cualquiera de estos enfoques terapéuticos ¹⁸. Algunas de estas modalidades de tratamiento aún se consideran experimentales ^{5,6, 21-25}.

Cidofovir

El cidofovir es un agente antiviral de amplio espectro, con toxicidad viral que afecta a los virus más allá de la familia Herpesviridae, aunque La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó su uso solo para el tratamiento intravenoso de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con VIH se ha utilizado en estudios clínicos controlados, aleatorizados y cegados en niños con PRR, el cidofovir es actualmente el fármaco adyuvante de uso más frecuentemente utilizado. ^{2, 26, 27}. Se ha estudiado en niños con RRP grave, utilizándose

en inyecciones intralesionales con seguimiento a corto plazo, mostrando una respuesta favorable en la mayoría de los pacientes.^{2,28, 29}

En una revisión sistemática de 10 años de la literatura sobre PRR tratados con cidofovir intralesional, se observó la resolución completa en el 57% de todos los pacientes y respuesta parcial en el 35% de los casos, sin embargo, en el único estudio doble ciego existente, aleatorizado y controlado, que usó lo que muchos consideran una dosis terapéutica de cidofovir, no se observaron diferencias estadísticas entre el cidofovir y el placebo.²

Se recomienda el inicio de cidofovir en pacientes que requieren más de 6 cirugías por año, están experimentando intervalos decrecientes entre la cirugía o tienen una diseminación extralaríngea. La dosis máxima recomendada es de 40 mg / kg en adultos y 3 mg / kg en niños realizando cinco inyecciones en intervalos de 2 semanas a 6 semanas.²

Bevacizumab

Es un anticuerpo monoclonal recombinante para el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que evita su interacción con el receptor de VEGF fue aprobado por primera vez para su uso en los Estados Unidos como terapia de combinación para el cáncer de colon metastásico, con el objetivo de reducir la angiogénesis neoplásica, desde entonces ha sido aprobado para su uso en el tratamiento de una variedad de neoplasias².

La inyección intralesional local se ha utilizado en RRP con cierto éxito, es importante recalcar que no se observaron cambios perjudiciales en el pliegue vocal, por lo que el bevacizumab sistémico para el tratamiento de la PRR ha mostrado éxitos dramáticos en algunos casos severos refractarios a otros tratamientos médicos; se han utilizado dosis de 5 a 10 mg / kg cada 2 a 4 semanas, mostrando al menos una respuesta parcial en la patología laríngea.²

Se ha visto que todos los pacientes han requerido tratamiento continuo, presentando recaídas cuando los intervalos de la administración del medicamento fue demasiado larga, sin embargo, se ha logrado la remisión de la patología en pacientes seleccionados con intervalos de administración a 6 semanas. Sin embargo es de tener en consideración los efectos secundarios presentados con su administración como la hipertensión, la formación de trombos, los desequilibrios electrolíticos y el daño renal.²

Aspectos inmunológicos y vacunación en papilomatosis respiratoria recurrente.

Poco se sabe, desde el punto inmunológico, por qué los pacientes desarrollan la expresión clínica de la enfermedad, como una selección entre hermanos o hijos de los mismos progenitores. Se han descrito algunos mecanismos por los que el sistema inmune pueda presentar una incompetencia permitiendo que se exprese la enfermedad, más sin embargo no se ha esclarecido a totalidad, sabiendo que la mayoría de las personas con infecciones por VPH en la boca y en la garganta no muestra síntomas según American Cancer Society y sólo un porcentaje muy pequeño padece cáncer orofaríngeo ^{1, 5, 21-25 30}.

Por otro lado, los pacientes que ya han manifestado la enfermedad, aún y cuando tengan una enfermedad agresiva, no presentan una respuesta humoral satisfactoria, que puede ser indetectable en sangre, manifestándose por una inadecuada o nula respuesta de anticuerpos circulante al VPH ²⁴. Existen muchas teorías que tratan de explicar este fenómeno, pero ninguna ha sido suficientemente sustentada.

Existen dos tipos de vacunas desarrolladas para prevenir la enfermedad genital, lo que ofrece la posibilidad de prevenir además los factores que causan el desarrollo de la mayoría de los cánceres cérvico-uterinos, que son una de las principales causas de muerte en mujeres. La primera de ellas incluye solo dos tipos de virus de papiloma humano, el 16 y 18. La segunda es tetravalente e incluye los tipos: 6, 11, 16 y 18, lo que además de prevenir el desarrollo de la enfermedad urogenital, teóricamente es capaz de prevenir la enfermedad respiratoria.³¹

La vacuna contra el VPH se desarrolló de manera similar a la vacuna contra la hepatitis B, ya que contiene partículas similares a virus (VLP).² Las vacunas de VLP contienen muestras repetitivas de alta densidad de proteínas de superficie viral, que presentan epítomos virales conformacionales que pueden provocar fuertes respuestas inmunitarias de células T y células B.² Además, debido a que las VLP carecen de material genético, brindan una alternativa más segura a los virus atenuados.²

Aunque es difícil establecer una correlación directa, dada la variabilidad de la evolución natural de la enfermedad, existen reportes contados que mencionan una mejoría, incluso la curación de pacientes que han sido vacunados terapéuticamente con vacuna tetravalente contra VPH (VTV-VPH), pero sin estudiar los cambios a nivel inmunológico de su experiencia ³²⁻³⁴.

El primer reporte del uso de la VTV-PPH por Föerster et al, fue un artículo clínico en un paciente pediátrico al que se le aplicó el esquema regular de vacunación dado que el tratamiento con cidofovir, no había mostrado ninguna respuesta favorable después de varias aplicaciones, este reporte menciona que el paciente mostro una remisión completa de la enfermedad a un año de seguimiento ³⁰.

Sullivan en el 2017 reportó el caso de un niño de 2 años con PRR severa con alta recurrencia, que fue tratado con 3 dosis de la vacuna contra el VPH 9-valente y, posteriormente, experimentó un aumento en el promedio de la intervención quirúrgica intervalo de 46 días a 340 días. ²

Young et al, en una serie de 20 pacientes observaron un claro aumento de los intervalos entre recurrencias e incluso la remisión completa de niños con PRR, estadísticamente significativa en el 65% de los casos ($p = .0061$ con IC del 95%) en el que los pacientes varones parecían obtener más beneficios que las mujeres y 13 de 20 pacientes experimentaron respuestas completas o parciales^{2, 14}. Tjon Pian Gi et al en el primer estudio donde se realizó una búsqueda de los cambios inmunológicos en 6 pacientes, antes y después de la utilización de la vacuna tetravalente encontró una elevación significativa de anticuerpos circulantes con una $p = 0.0001$, midiendo la intensidad de la fluorescencia media (MIF). En este estudio se reporta una reducción del número de cirugías necesarias en un año de 4.34 a 0.99 antes y después de la vacunación respectivamente, con un coeficiente de Spearman de -0.21 ($p = 0.704$) ³⁵.

Chirilá y Balboacá (2014), efectuaron un protocolo de vacunación prospectivo con vacuna tetravalente en 30 pacientes que recibieron tratamiento previo con cidofovir sin resultados satisfactorios. Estos autores reportan un 85% de reducción de las recidivas a un año de seguimiento después de la aplicación de la VTV- HVP ²⁹. Sato et al (2016), sin embargo, reportó recientemente que no existen diferencias en la evolución de los pacientes vacunados, en términos de recurrencias y cirugías necesarias ³⁶.

Según la evaluación del impacto de la vacunación contra el VPH en Australia, que se inició en el 2007 vacunando a las mujeres de 12 a 26 años, quienes a la fecha incluyen a mujeres y hombres desde los 12 años en el Programa Nacional de Vacunación con la vacuna cuadrivalente con una cobertura del 76 al 80%, han demostrado una ausencia virtual de las lesiones precancerígenas genitales en hombres y mujeres, así mismo se ha visto una protección de los recién nacidos contra la adquisición del VPH en la infancia debido a la transmisión transplacentaria documentada de IgG de los anticuerpos del VPH inducidos por la vacuna. ²⁵

Evidenciando una disminución significativa de los nuevos diagnósticos de JORRP en Australia en el período de 5 a 10 años después de la implementación del Programa Nacional de Vacunación, las mayores disminuciones en las tasas de ingreso se produjeron en el grupo de edad de 0 a 4 años; siendo consistentes con una reducción en la transmisión materno-infantil y la incidencia de la enfermedad.²⁵

Tjon Pian Gi y colaboradores, han intentado explicar cómo responde el sistema inmune de los pacientes con Papilomatosis encontrando un aumento de la reactividad media específica del anticuerpo contra el VPH en 6 pacientes con PRR después de la administración de la vacuna, así demostrando una reactividad media de anticuerpos que aumenta de 1125 intensidad media de fluorescencia (MFI) a 4690 MFI ($P < .001$) y mejoras de 3 veces en intervalos interquirúrgicos.^{2,37}

Desafortunadamente, la vacuna que se utiliza a nivel institucional para la prevención de cáncer cérvico-uterino es la de dos tipos, por lo que no existe el beneficio de prevenir la enfermedad respiratoria. El efecto a largo plazo de un programa de vacunación universal que pudiera prevenir la afección respiratoria de esta patología³¹.

El seguimiento de estos pacientes es posible solo en unidades de tercer nivel de atención por la infraestructura necesaria para su valoración y tratamiento operatorio. Desde hace más de tres décadas, el Hospital Infantil de México, Federico Gómez (HIMFG), ha sido la sede más relevante en el país y con la mayor casuística a nivel nacional, ya que recibe pacientes prácticamente de todas las latitudes de la República^{16,38}.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La papilomatosis laríngea recurrente juvenil sigue siendo manejada por resecciones quirúrgicas, en busca de la permeabilidad de la vía aérea, el 20% de los niños que desarrollan esta enfermedad será de carácter severo necesitando terapia adyuvante para disminuir los episodios de obstrucción y las cirugías.

Las terapias adyuvantes si bien han demostrado mejorar el desarrollo de la patología aún no se ha identificado un tratamiento definitivo o con impacto significativo desde el punto de vista curativo. La aplicación de la vacuna tetravalente de Virus del Papiloma Humano ha desarrollado

efecto protector de manada según estudios realizados en Australia. Así mismo se han reportados casos exitosos de mejoría clínica posterior a su aplicación. Por lo que se cree que podría considerarse como tratamiento curativo.

Se han reportado varios casos en la literatura mundial en los que se evidencia mejoría con el uso de la aplicación de la vacuna tetravalente contra el VPH; el primer reporte se publicó por Föerster et al, en el que describe un paciente pediátrico al que se le aplicó el esquema regular de vacunación dado que el tratamiento con cidofovir, no había mostrado ninguna respuesta favorable después de varias aplicaciones, este reporte menciona que el paciente mostro una remisión completa de la enfermedad a un año de seguimiento ³⁰.

Sullivan en el 2017 reportó el caso de un niño de 2 años con PRR severa con alta recurrencia, que fue tratado con 3 dosis de la vacuna contra el VPH 9-valente y, posteriormente, experimentó un aumento en el promedio de la intervención quirúrgica intervalo de 46 días a 340 días. ²

Young et al, en una serie de 20 pacientes observaron un claro aumento de los intervalos entre recurrencias e incluso la remisión completa de niños con PRR, estadísticamente significativa en el 65% de los casos ($p = .0061$ con IC del 95%) en el que los pacientes varones parecían obtener más beneficios que las mujeres y 13 de 20 pacientes experimentaron respuestas completas o parciales^{2, 14}. Tjon Pian Gi et al en el primer estudio donde se realizó una búsqueda de los cambios inmunológicos en 6 pacientes, antes y después de la utilización de la vacuna tetravalente encontró una elevación significativa de anticuerpos circulantes con una $p = 0.001$, midiendo la intensidad de la fluorescencia media (MIF). En este estudio se reporta una reducción del número de cirugías necesarias en un año de 4.34 a 0.99 antes y después de la vacunación respectivamente, con un coeficiente de Spearman de -0.21 ($p = 0.704$) ³⁵.

Chirilá y Balboacá (2014), efectuaron un protocolo de vacunación prospectivo con vacuna tetravalente en 30 pacientes que recibieron tratamiento previo con cidofovir sin resultados satisfactorios. Estos autores reportan un 85% de reducción de las recidivas a un año de seguimiento después de la aplicación de la VTV- HVP 29. Sato et al (2016), sin embargo, reportó recientemente que no existen diferencias en la evolución de los pacientes vacunados, en términos de recurrencias y cirugías necesarias ³⁶.

Según la evaluación del impacto de la vacunación contra el VPH en Australia, que se inició en el 2007 vacunando a las mujeres de 12 a 26 años, quienes a la fecha incluyen a mujeres y hombres

desde los 12 años en el Programa Nacional de Vacunación con la vacuna cuadrivalente con una cobertura del 76 al 80%, han demostrado una ausencia virtual de las lesiones precancerígenas genitales en hombres y mujeres, así mismo se ha visto una protección de los recién nacidos contra la adquisición del VPH en la infancia debido a la transmisión transplacentaria documentada de IgG de los anticuerpos del VPH inducidos por la vacuna.¹⁷

Así se han reportado otros estudios en los que algunos presentan datos a favor del uso de la vacuna tetravalente con el VPH, y otros sin identificar beneficio aparente.¹⁸ En un estudio realizado en Australia se logra evidenciar el efecto protector de rebaño.² Desafortunadamente, la vacuna que se utiliza a nivel institucional para la prevención de cáncer cérvico-uterino es la de dos tipos, por lo que no existe el beneficio de prevenir la enfermedad respiratoria. El efecto a largo plazo de un programa de vacunación universal que pudiera prevenir la afección respiratoria de esta patología³¹ y se podría demostrar su beneficio como tratamiento adyuvante.

La base del presente protocolo es el empleo de la vacuna tetravalente que incluye los tipos 6 y 11, que son los que epidemiológicamente afectan la vía respiratoria, no con objetivos preventivos sino terapéuticos.^{11, 30-35}

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La administración de vacuna tetravalente contra el Virus del Papiloma Humano con los subtipos 6,11, 16, 18 afecta favorablemente el curso natural de la enfermedad?

5. JUSTIFICACIÓN

La PRR es una enfermedad grave y potencialmente mortal, para la que no hay un tratamiento efectivo. Constituye la primera causa de cirugía laríngea en el servicio de otorrinolaringología del Hospital Infantil de México, Federico Gómez, que requiere de tratamiento de alta especialidad y cuantiosos recursos de atención a largo plazo, en cada uno de los pacientes que acuden a nuestro hospital, que, como centro de concentración nacional atiende la mayor cantidad de casos de prácticamente todas las regiones de nuestro país.

Ante la ausencia de un esquema de tratamiento curativo, es imperativo investigar y buscar otras formas de tratamiento adyuvante que influyan favorablemente en el curso clínico, especialmente en el paciente grave. A diferencia de otras formas de tratamiento, la vacunación terapéutica asegura una intervención de base inmunológica, prácticamente inocua, aumentando la cantidad de anticuerpos circulantes que en la mayoría de los pacientes con PRR no es eficiente.

El costo de atención es menor que con otras formas de tratamiento farmacológico, que no están al alcance de los pacientes que atendemos por su bajo nivel socioeconómico. Los beneficios potenciales son disminuir los requerimientos de cirugía, prolongando el lapso en que se presentan los eventos obstructivos, que obligan a la hospitalización de los casos afectados.

En nuestro instituto, se cuenta con la tecnología y la infraestructura para aterrizar un protocolo de investigación básica que aporte conocimientos científicos que ayuden a tratar y paliar esta grave enfermedad.

6. OBJETIVOS

Objetivos primarios

1. Correlacionar el comportamiento clínico, las recurrencias de la enfermedad y la necesidad de cirugías, pre vacunación y post vacunación en pacientes pediátricos con diagnóstico de papilomatosis respiratoria recurrente severa.
2. Describir las áreas de la vía respiratoria lesionada por virus del papiloma humano documentadas por endoscopia, pre vacunación y post vacunación en pacientes pediátricos con diagnóstico de papilomatosis respiratoria recurrente severa

Objetivos secundarios

1. Identificar las diferencias del comportamiento clínico antes y después de la vacunación, utilizando la fórmula de sobrevivencia de Kaplan.
2. Determinar los índices del número de cirugías necesarias antes de la vacunación y el número de cirugías necesarias después del esquema de vacunación

3. Documentar en cada procedimiento quirúrgico por endoscopia las áreas anatómicas de la vía aérea afectadas por lesiones papilomatosis.

7. HIPOTESIS

La administración de vacuna tetravalente con los subtipos 6,11, 16, 18 afecta favorablemente el curso natural de la enfermedad.

8. METODOLOGIA

Lugar de Estudio.

Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Tipo de la investigación

Cuasi experimental, prospectivo, en pacientes consecutivos, no aleatorizado.

Definición de la población

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Papilomatosis Respiratoria Recurrente severa, activa, cuyos padres aceptaron ser parte del estudio, del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Infantil de México Federico Gómez de junio del 2018 a mayo del 2019.

Criterios de selección

Criterios de Inclusión

- Pacientes de 2 a 18 años.
- Tratados en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Infantil de México Federico Gómez

- Diagnóstico documentado de PRR clasificada como severa, que requieran de más de tres procedimientos quirúrgicos para permeabilizar su vía respiratoria en el último año, aquellos con extensión extra laríngea o que hayan sido sometidos a traqueostomía por la severidad de su recurrencia.
- Que sus cuidadores primarios hayan leído, comprendido y aceptado libremente los términos del protocolo y sus posibles efectos benéficos o adversos, por escrito, aceptando su participación a través de la firma de una carta de consentimiento informado y con la opción de suspender el protocolo.

Criterios de exclusión:

- Aquellos que hayan recibido otras formas de tratamiento adyuvante en los últimos 3 meses.
- Pacientes con menos de 12 meses de seguimiento
- Pacientes con secuelas que modifiquen el curso natural de la enfermedad (sinequias laríngeas, pérdida de epitelio cordal, estenosis subglótica).
- Pacientes que no completen el esquema de vacunación y seguimiento de la fase 2.
- Cambio de Unidad hospitalaria.
- Que el paciente o cuidador primario decidan retirarse del estudio voluntariamente.

Muestreo

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Descripción del estudio

- Procedimientos:
- En cada sujeto que cumpla los criterios de selección se le explicara la naturaleza y propósitos del estudio, se le pedirá firmar libremente el consentimiento informado.
- De cada paciente se hace una descripción anatomoclínica de las áreas afectadas en la vía respiratoria e hipofaringe llenando un formulario donde se plasma las zonas afectadas

por lesiones del virus de papiloma humano, este formato de recolección de datos divide las zonas en supraglotis, glotis, subglotis y tráquea, y así subdivisiones de la supraglotis, en bandas ventriculares, aritenoides y epiglotis, la glotis se divide en cuerda vocal derecha, cuerda vocal izquierda, comisura anterior, comisura posterior; la tráquea se divide en tráquea proximal y distal.

- Así mismo se recabaran datos epidemiológicos como la edad, inicio de sintomatología, fecha de diagnóstico, fecha de inicio de resecciones quirúrgicas, periodicidad de las resecciones quirúrgicas, grado de obstrucción de la vía aérea, número de resecciones totales.
- Se llenará este formato de recolección de datos en cada procedimiento quirúrgico.
- Se realizará la vacunación de cada paciente siguiendo el esquema descrito por el proveedor.
- Cada paciente se seguirá después de terminado el esquema de vacunación, para poder contabilizar y comparar el número de cirugías requeridas en el lapso definido de tiempo y poder observar otras variables de interés.
- Todos los resultados clínicos de interés estarán documentados en el expediente clínico de cada sujeto estudiado y cada paciente recibirá el tratamiento médico estándar para su padecimiento.
- Para sí poder dar un seguimiento clínico adecuado y poder realizar un estudio comparativo de su estado clínico previo a la aplicación de vacuna tetravalente y al finalizar la aplicación de vacuna tetravalente.

Esquema de vacunación:

La vacuna tetravalente ha sido aprobada por la FDA para mujeres y hombres después de los 9 años, y está hecha de partículas virales no infecciosas de los subtipos incluidos. El esquema de vacunación constara de 3 dosis en total de vacuna tetravalente de VPH 6, 11,16 y 18 (Gardasil®) a dosis estándar, que contienen 20/40/40/20 µg de cada tipo viral respectivamente, en 0,5 ml de volumen.

El intervalo mínimo entre a primera y segunda dosis es de 4 semanas. Y entre la segunda y la tercera aplicación es de 12 semanas (3 meses). La vacuna se aplica intramuscularmente en el brazo izquierdo o muslo en su tercio medio, dependiendo de la edad de la paciente.

Los efectos adversos que se han registrado pueden ser efectos adversos frecuentes, raros y muy raros. Los más frecuentes son: dolor en el sitio de inyección, cefalea, náuseas y fiebre. Otro de los factores es el síncope que debe ser valorado los primeros 15 minutos después de la aplicación de la vacuna y los pacientes deben permanecer sentados o acostados para evitar traumatismos asociados a síncope. Efectos graves, pueden presentarse en 3 de cada 100,000 dosis de la vacuna como el síndrome de Guillan Barré, tromboembolismo venoso y reacciones alérgicas a los componentes de la vacuna, todos ellos con una frecuencia similar o menor a otras vacunas antivirales.

Contraindicaciones para la vacuna:

- Alergia comprobada a los componentes de la vacuna
- Embarazo
- Enfermedad asociada grave
- Seropositividad a VIH

9. PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO.

Los datos fueron procesados a partir del Formulario de Recolección de datos a una base de Excel®, elaborado para dicho efecto a medida que se van a ir recolectando los datos, .Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central para las variables que así lo permitieron mediante Excel versión 16.0

10. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

OBJETIVO PRIMARIO	VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	CATEGORIA
<i>Correlacionar el comportamiento clínico, las recurrencias de la enfermedad y la necesidad de cirugías, pre vacunación y post vacunación en pacientes pediátricos con diagnóstico de papilomatosis respiratoria recurrente severa.</i>	Sobrevida de Kaplan	Es un estimador no paramétrico de la función de supervivencia. Fue introducido por Edward L. Kaplan y Paul Meier en 1958.	Cualitativa ordinal.	Porcentual
<i>Describir las áreas de la vía respiratoria lesionada por virus del papiloma humano documentadas por endoscopia, pre vacunación y post vacunación en pacientes pediátricos con diagnóstico de papilomatosis respiratoria recurrente severa</i>	Numero de cirugías	Número de procedimientos quirúrgicos realizados con el propósito de permeabilizar la vía respiratoria.	Cuantitativa discreta.	Numero de eventos quirúrgicos
	Áreas de la vía aérea con lesiones por pailomavirus	Zonas de la vía respiratoria en las cuales pueden encontrarse lesiones exofíticas provocadas por el VPH	Cualitativa nominal	Supra glotis Glotis Sub glotis Tráquea proximal Tráquea distal

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se invitará a participar al paciente y se firmará el consentimiento informado (padres o tutores) por escrito cuando acepten participar. Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

Además, se procederá con toda la seguridad y bienestar de los pacientes, así como se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y su enmienda, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

12. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

El estudio se apegará a las normas del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación de México, así como a las normas de investigación del HIMFG. En el presente protocolo se seguirán los lineamientos establecidos por la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, para la disposición de los residuos peligrosos y Biológico-infecciosos

13. RESULTADOS DEL ESTUDIO

Características clínicas y demográficas de los pacientes con papilomatosis respiratoria.

Se describe una serie de casos de pacientes con Virus del Papiloma Humano en el Hospital Infantil de México, en un periodo de estudio del 2009 al 2019. Con un total de 50 pacientes, con una distribución de 26 hombres (52%) y 24 mujeres (48%), con un promedio de edad de 3.4 años, al momento del diagnóstico, con una mínima de 0.08 años y máximo de 10.9 años. (tabla1)

La mediana del tiempo de seguimiento es de 5.34 años con un mínimo de 0.17 años y un máximo de 16.91 años. La edad mediana de 42 meses, con un rango de 2 a 180 meses. (tabla2)

La mediana de tiempo entre el diagnóstico y la primera cirugía fue de 2.12 meses con una media de 3.82 meses, con un rango de mínima de 0.05 y máximo de 152.57 meses. Se Evaluaron la recurrencia de cirugías anuales requeridas a partir del diagnóstico hasta el último día de seguimiento con el primer lugar de 18% requiriendo once o más cirugías, en segundo lugar 16% con cuatro cirugías, seguido de 16% con ocho cirugías, 14% con siete cirugías. Vía de nacimiento con predominio de 90% vía vaginal y 8% vía cesárea. Se describe lesión genital materna en un 16% de las madres. (tabla1)

Características clínicas y demográficas de los pacientes con papilomatosis respiratoria severa.

Se realizó un estudio cuasiesperimental aplicando la vacuna de VPH (tres dosis) en once sujetos, (tabla 3) se muestran sus características clínicas y demográficas.

Se describe una distribución por sexo de 64% femenino y 36% masculino, con vía de nacimiento a predominio vaginal con 91% y 36% cesárea. La edad al inicio de los síntomas presenta una mediana de un año con un rango de 0.1 a 8.0 años. La edad mediana al diagnóstico de 2.3 años con un mínimo de 0.7 años con un máximo de 15 años.

El tiempo entre inicio de los síntomas y diagnóstico, presenta una mediana de 8 meses con un rango de tiempo de 3 a 84 meses. El tiempo entre el diagnóstico y la primera cirugía presenta una mediana de 1.45 meses con una realización tan pronta como el mismo día de su diagnóstico hasta 84 meses posteriores a su diagnóstico.

Se describe una mediana de 7 resecciones con valores desde 4 a 34 cirugías. El 64% de los pacientes presentó secuelas principalmente disfonía. Y el 34% presenta una calidad de voz aceptable o casi normal.

El tiempo de seguimiento desde su diagnóstico es de 30 meses (mediana) con un máximo de 194.4 meses y un mínimo de 7.2 meses.

TABLA 4 ÁREAS DE LA VIA AEREA AFECTADAS COMPARACIÓN DE LAS ZONAS DE LA VÍA AÉREA AFECTADA PREVIA A LA APLICACIÓN DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH Y POSTERIOR A LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH.

REGISTRO	SUPRAGLOT IS	GLOTIS	SUBGLOTIS	TRAQUEA	1° VACUNACIO	2° VACUNACIÓ	3° VACUNACIÓ	SUPRAGLOT IS	GLOTIS	SUBGLOTIS	TRAQUEA
773166	SI	SI	NO	NO	20/11/2018	25/02/2019	25/04/2019
843489	NO	SI	SI	NO	07/06/2018	13/08/2018	13/11/2018	NO	SI	NO	NO
844321	SI	SI	NO	NO	19/02/2018	19/04/2018	14/09/2018	SI	SI	NO	NO
858692	SI	SI	SI	NO	09/07/2018	13/09/2018	12/12/2018	NO	SI	NO	NO
845441	SI	SI	SI	NO	09/08/2018	16/10/2018	17/01/2019	NO	SI	NO	NO
843633	SI	SI	NO	NO	09/10/2018	15/11/2018	21/02/2019	NO	NO	NO	NO
8451177	SI	SI	NO	NO	15/01/2019	.	.	SI	SI	NO	NO

844812	SI	SI	SI	NO	18/09/2018	05/12/2018	09/04/2019	SI	SI	NO	SI
861558	SI	SI	SI	NO	27/02/2019	16/04/2019	-	-	-	-	-
838270	NO	SI	NO	NO	05/05/2018	02/08/2018	15/11/2018	NO	SI	NO	NO
842675	NO	SI	SI	NO	10/07/2018	20/09/2018	10/01/2019	NO	SI	NO	NO

Características de las poblaciones previas y posteriores a la implementación de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano.

Se administró vacunas al 100% de la población, con 82% con tres dosis, el 9% se administró dos dosis y 9% solo una dosis. El tiempo de seguimiento promedio de 30 meses con un rango de 7.2 a 194.4 meses. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la vacunación fue de 5.16 meses a 191.4 meses, con una mediana de 23.4 meses.

El promedio de Número de cirugías pre vacuna es de 7.6 procedimientos quirúrgicos, con un rango de 3 a 31 procedimientos quirúrgicos. El Número de cirugías durante la vacunación 1.72 procedimientos quirúrgicos por paciente con un rango de cero a cinco procedimientos. El Promedio del Número de cirugía post vacunación es de 0.72 procedimientos por paciente con un rango de cero a 4 procedimientos por paciente.

Tiempo promedio de seguimiento posterior a la segunda dosis de vacunación 7.4 meses con un rango de 2 a 13 meses. Tiempo promedio de seguimiento posterior a tercera dosis de vacunación es de 4.7 meses con un rango de 1 a 9 meses.

TABLA 5. TASAS DE CIRUGIA PREVIO A LA APLICACIÓN DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH Y POSTERIOR A LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH.

REGISTROS	FECHA DE NACIMIENTO	RESECCIONES TOTALES POR PACIENTE	SECUELAS	MESES DE SEGUIMIENTO	NUMRO DE CIRUGIAS	TASA PRE VACUNACIÓN	MESES DE SEGUIMIENTO_POS	NUMRO DE CIRUGIAS POST VACUNACIÓN	TASAS POST VACUNACIÓN
773166	08/12/2001	16	Disfonía	24	5	1.25	4	0	0.00
843489	24/10/2014	9	Disfonía	44	7	0.95	6	1	1.00
844321	13/01/2017	14	Papilomatosis conjuntival Disfonía.	12	10	5.00	7	4	3.43
858692	13/01/2011	7	Disfonía leve	24	7	1.75	6	0	0.00
845441	04/02/2016	8	Disfonía	7	3	2.57	6	3	3.00
843633	26/10/2013	7	No	24	7	1.75	6	0	0.00
8451177	27/08/2014	4	No	-	-	-	-	-	-
844812	28/06/2012	34	Dismorfía de Cuerdas Vocales	12	6	3.00	6	1	1.00

861558	29/06/2017	4	Disfonía leve.	12	3	1.50	4	0	0.00
838270	08/08/2000	5	No	36	5	0.83	10	1	0.60
842675	15/12/2011	6	No	24	5	1.25	6	1	1.00
	TOTAL PROMEDIO					1.98			1.03

Tasas anualizadas de recurrencia quirúrgica en los pacientes con Papilomatosis Respiratoria Recurrente Severa.

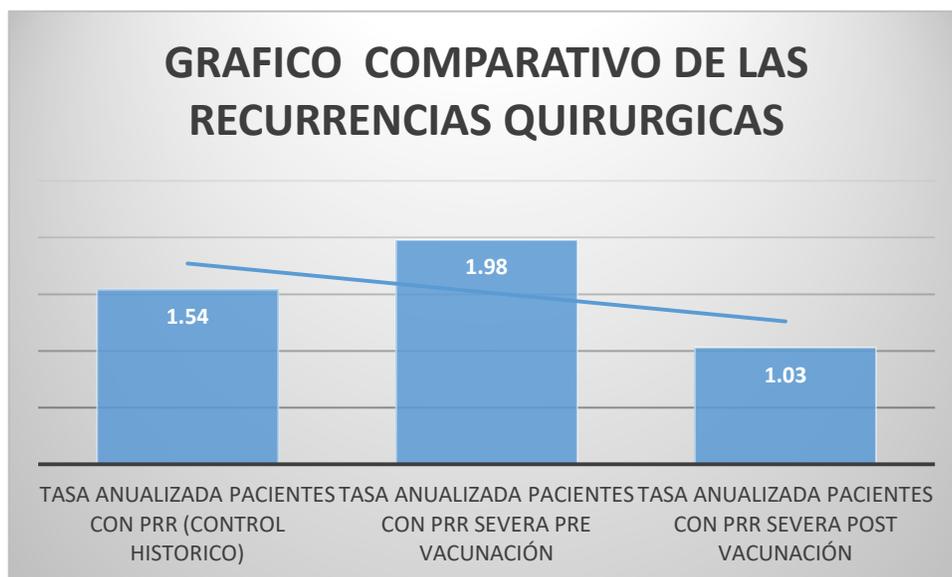


Grafico 1. Grafico comparativo de las recurrencias quirúrgicas entre el Control Histórico y los pacientes con Papilomatosis severa pre vacunación y post vacunación.

A los pacientes que reunieron criterios de severidad se les incluyo en el protocolo de vacunación con la Gardasil tetravalente, se les administro dos dosis al 90% de ellos. Al analizar la progresión clínica de la enfermedad se evidencio que la tasa de cirugía anualizada previo a la vacunación se determinó en 1.98 cirugías y posterior a la aplicación de al menos dos dosis disminuyo a una tasa anualizada de 1.03.

Gráfico de Kaplan Meier, únicamente para los sujetos vacunados

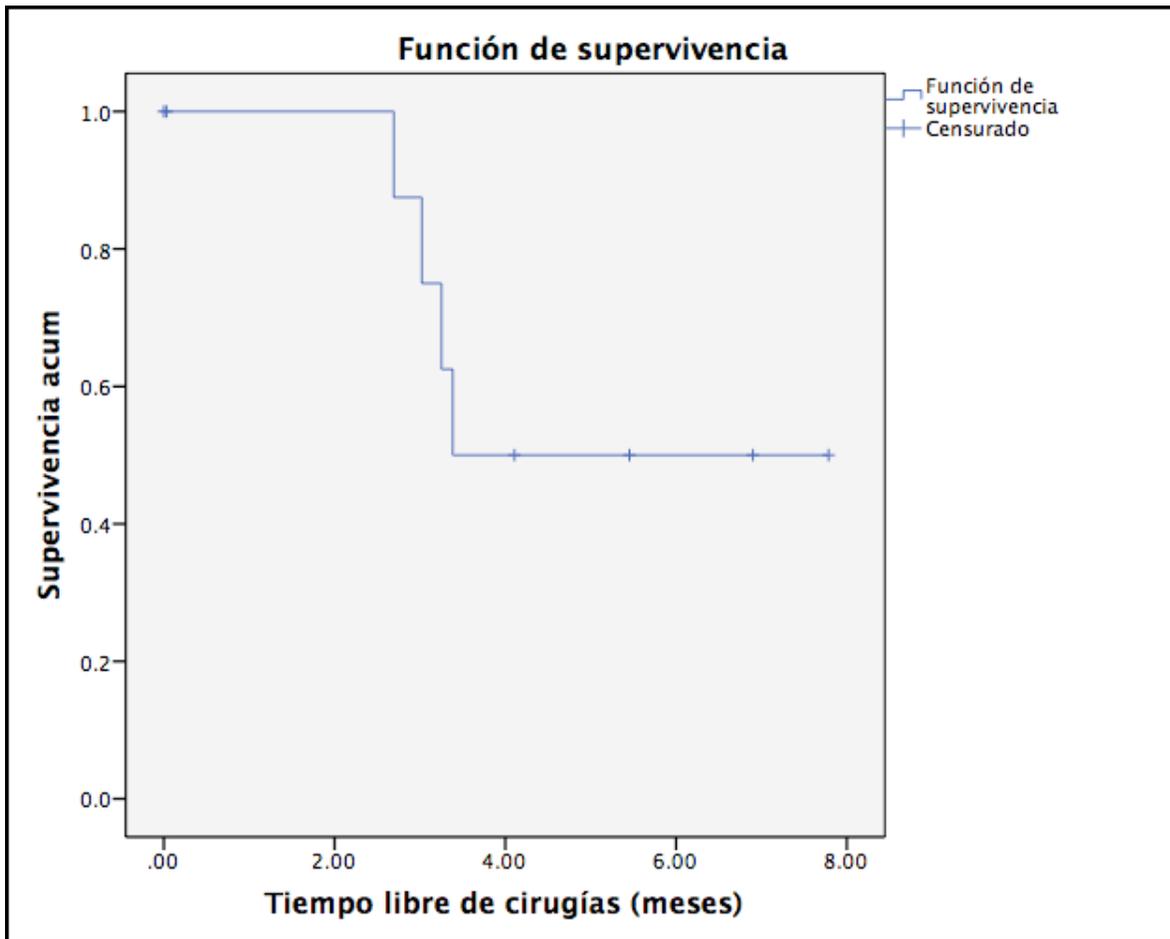


Grafico 2. Grafico Esta imagen es el gráfico de Kaplan Meier, únicamente para los sujetos vacunados, que recibieron al menos dos dosis de vacuna (10 sujetos); de estos uno no tiene seguimiento posvacuna. Se grafica un máximo de seguimiento de 8 meses, el 60% de los sujetos están censurados. (Durante el periodo de seguimiento no requirió de cirugía).

14. DISCUSIÓN

En este estudio se evidencia que la distribución hombres (52%) mujeres (48%) que coincide con lo descrito por la literatura sin una predilección por el sexo, al compararlo con la población que presenta Papilomatosis severa la distribución por sexo se inclina al sexo femenino con 64 por ciento .

Se evidencia que la edad al diagnóstico de los pacientes con papilomatosis severa es de 2.3 años en comparación con los 3.4 años, dato que corresponde con la literatura, evidenciando que los pacientes con papilomatosis severa tienden a tener inicio más temprano y este dato es un factor de mal pronóstico, consolidándose que hay una relación directa entre la edad de inicio, y una mayor agresividad de la patología, cuando menor es la edad de inicio de la misma se presenta un curso clínico más insidioso, aunque tiende a mejorar con la entrada de la pubertad, no siempre existe una remisión permanente en todos los casos ^{21, 22}.

La edad de presentación de la enfermedad en los pacientes con papilomatosis respiratoria del Hospital Infantil de México (3.4 años) coincide con el pico de edad en el que se presente usualmente que según la literatura mundial identifica su pico máximo entre los tres a cuatro años.
1, 5, 18,23

La mediana de tiempo entre el diagnóstico y la primera cirugía fue de 2.12 meses (0.05 - 152.57 meses) en la población que ha padecido papilomatosis respiratoria; en comparación con los pacientes más severos el tiempo se acorta con una mediana de 1.45 meses necesitando incluso resección inmediata, siendo 1.5 veces menor. Describiéndose un rango de hasta 84 meses posteriores a su diagnóstico, valor que es 1.82 veces menor que su valor histórico máximo encontrado en la población con presentación menos severa (152.57 meses), esto nos indica que los pacientes con papilomatosis severa tienden a tener una presentación más insidiosa con cuadros más obstructivos en las primeras cirugías y de presentación más temprana.

Al evaluar la recurrencia de cirugías anuales en la población que ha padecido papilomatosis respiratoria se evidencia que la presentación de esta enfermedad tiene un comportamiento clínico muy variable e impredecible, lo que no permite establecer un pronóstico exacto en ningún paciente, siendo esto característico de la historia natural de la misma, esto se puede demostrar al evaluar la tabla 1 en la que se describen los mismo porcentajes para los pacientes que ameritaron una resección (14%) como para los que necesitaron siete cirugías, siendo un valor similar a los que necesitaron once o más resecciones (18%).

La vía de nacimiento es de predominio vaginal tanto en la población histórica como en la población con presentación clínica más severa sin diferencias estadísticas, con porcentajes de 90% y 91% respectivamente. Sin embargo esto nos lleva a sustentar la agresividad de los virus puede incluso evadir la barrera placentaria siendo afectados con esta patología el 8% de la población con papilomatosis respiratoria y el 9% de los pacientes con presentación más severa.

A la población con características de severidad se les administró vacunas al 100% de la población, al 91% se les administró por lo menos dos dosis, según datos del proveedor el esquema de vacunación mínimo recomendado es de dos dosis con una administración ideal de tres dosis, en nuestra población se le administro tres dosis en el 82% de los pacientes.

Tiempo promedio de seguimiento posterior a la segunda dosis de vacunación 7.4 meses en los que se presenta en promedio 0.72 procedimientos con un rango de cero a cuatro cirugías, debido a que la población con papilomatosis respiratoria recurrente severa es de 11 pacientes se puede analizar con detalle la evolución de cada uno de los pacientes.

En la tabla 4 se muestra las áreas afectadas por lesiones papilomatosas según los datos descritos en el último procedimiento quirúrgico previo al inicio de la vacunación y el ultimo procedimiento quirúrgico o Nasofibroendoscopia realizada al paciente.

Es importante considerar que los pacientes que no han ameritado nuevo procedimiento quirúrgico se les ha realizado un seguimiento por endoscopia en consultorio, el 27.3% de los pacientes se les realiza seguimiento por nasofibrolaringoscopias, debido a que el crecimiento de las lesiones ha sido más lento o se ha detenido en un porcentaje menor al 40% de la luz glótica, sin presentar sintomatología clínica de disnea o distrés respiratorio.

Al analizar las área de la vía respiratoria afectadas solo un paciente no ha presentado disminución de las áreas afectadas, este paciente sin duda puede considerarse el más severo de todos, debido a que tiene presentación de la patología en mucosas no respiratorias (en epitelio de transición de la conjuntiva ocular, evidenciándose lesiones bilaterales) así como en orofaringe e hipofaringe.

De los pacientes a los que se les administro por lo menos dos dosis de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano y se cuenta con datos post vacunación (ocho pacientes) el 62.5% de los pacientes presenta una reducción en área afectadas, dos de ocho pasaron de dos áreas afectadas a un área, dos de ocho pacientes pasaron de tres áreas afectadas a un área afectada y un paciente paso de dos áreas a no presentar ninguna área afectada.

El 72% de los pacientes continua presentado lesiones en la glotis, este dato es importante debido a que a pesar de que se continúen presentándose las lesiones en cuerdas vocales se evidencia una reducción significativa del número de áreas afectadas. Probablemente al continuar el seguimiento de estos pacientes se evidencia menos áreas afectadas y más pacientes con evolución favorable.

Las tasas de procedimientos quirúrgicos en los pacientes con papilomatosis laríngea es de 1.54, valor que es un poco menor a la tasa de cirugías pre vacunación de los pacientes con papilomatosis severa siendo de 1.98, después de recibir al menos dos dosis de vacuna contra el virus del papiloma humano tetravalente disminuye a 1.03, este valor es muy importante debido a que demuestra que disminuye las recidivas de lesiones papilomatosas.

En la gráfica de Kaplan Meier se evidencia, el 60% de los sujetos están censurados (Durante el periodo de seguimiento no requirió de cirugía), que coincide con la tendencia de reducción de áreas anatómicas de la vía respiratoria y con la tendencia a disminuir la recurrencia quirúrgica. Todos estos parámetros nos indican que la vacunación pudiera llegar a ser un tratamiento funcional para disminuir la severidad de la enfermedad.

Si bien los pacientes con cuadros más severos pueden continuar presentando crecimiento de lesiones después de la administración de las vacunas tetravalentes, se ha demostrado que disminuyen las áreas lesionadas focalizándose principalmente en el área glótica y los tiempos entre las cirugías se prolongan, necesitando menos procedimientos quirúrgicos.

El presente estudio aun continua realizándose, así se podrá da mayor seguimiento a los pacientes y poder realizar mayores análisis estadísticos.

15. CONCLUSIÓN

Se concluye que los datos demográficos de la población que padece papilomatosis respiratoria recurrente es similar a los descritos en la literatura internacional, por lo que es un parámetro de comparación fiable, así mismo los datos demográficos de la población con enfermedad papilomatosis severa concuerda con las características de la literatura mundial.

Las áreas de la vía respiratoria afectadas por lesiones papilomatosas tienen una tendencia a disminuir después de aplicar al menos dos dosis de la vacuna tetravalente, más sin embargo es necesario un tiempo de seguimiento mayor para poder corroborar este dato en toda la población vacunada.

Las tasa de cirugías para resección de lesiones del virus del papiloma humano de la población con enfermedad severa es mayor a su antecedente histórico; de igual manera después de completar al menos dos dosis de la vacuna tetravalente se evidencia una tendencia a disminuir las tasa de cirugías, sin embargo es importante corroborar este dato con un tiempo de seguimiento mayor.

En la gráfica de Kaplan Meier revela una tendencia de reducción de la necesidad de resecciones quirúrgicas, todos estos parámetros nos indican que la vacunación puede llegar a ser un tratamiento funcional para disminuir la severidad de la enfermedad.

16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

ACTIVIDAD/ MESES	2018							2019				
	JUNIO	JULIO	AGO	SEPT	OCT	NOV	DIC	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO
Elección del tema	x											
Búsqueda de bibliografía		x	x									
Aprobación de protocolo			x									
Identificación de pacientes y vacunación	x	x	x	x	x	x						
Seguimiento de pacientes post vacunación							x	x	x	x	x	
Redacción de tesis											x	x
Presentación de resultados												x

17. BIBLIOGRAFIA

1. Derkay CS, Warta B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope* 2008; 1236- 1247.
2. Craig S. Derkay, Andrew E. Bluher, Update on Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 8 May 2019. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2019.03.011>.
3. Goon P, Sonnex Ch, Jani P, Stanley M, Sudhoff H. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of recurrent thinking and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 147- 151.
4. Niyibizi J, Rodier C, Wassef M, Trottier H. Risk factors for the development and severity of juvenile- onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. In *J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78(2): 186- 97.
5. Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head neck Surg* 1995; 121: 1386- 1391.
6. Jit M, Chapman R, Huges O, Choi YH. Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model. *BMJ* 2011; 343: d5775.
7. Peñaloza Plascencia M, Montoya Fuentes H, Flores Martínez SE, Fierro Velasco FJ, Peñaloza González JM, Sánchez Corona J. Molecular identification of 7 human papillomavirus types in recurrent respiratory papillomatosis. *Arché Otolaryngol Head Surg* 2000; 126: 1119- 1123.
8. Ribeiro Fortes H, Mussi von Ranke F, Luiz Escuissato D, Araujo Neto CA, Zanetti G, Hochheger B, Althoff Souza C, Marchiori E. Recurrent respiratory papilomatosis; a state -of-the art review. *Respiratory Medicine* 2017; 126: 116- 121.
9. Bishai D, Kashima H, Shah K. The cost of juvenile- onset recurrent respiratory papilomatosis. *Arch Otolaryngol head Neck Surg* 2000; 126: 935- 9.
10. Chadha et al. The quality of life and health utility burden of recurrent respiratory papillomatosis in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 143: 685-690.
11. Larson DA, Derkay. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS* 2010; 118(6-7): 450-5.
12. Montaño-Velázquez, B. B., Nolasco-Renero, J., Parada-Bañuelos, J. E., Garcia-Vázquez, F., Flores-Medina, S., García-Romero, C. S., & Jáuregui-Renaud, K. (2017). Quality of life of young patients with recurrent respiratory papillomatosis. *The Journal of Laryngology & Otology*, 131(05), 425–428. doi:10.1017/s0022215117000354
13. Marsico M, Mehta V, Chastek B, Liaw KL, Derkay C. Estimating the incidence and prevalence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in publicly and privately insured claims databases in the United States. *Sex Transm Dis* 2014;41: 300–5

14. Young DL, Moore MM, Halstead LA. The use of the quadrivalent human papillomavirus vaccine (Gardasil) as adjuvant therapy in the treatment of recurrent respiratory papilloma. *J Voice* 2015; 29(2): 223- 228.
15. Leung R, Hawkes M, Campisi P. Severity of juvenile onset recurrent respiratory papillomavirus is not associated with socioeconomic status in a setting of universal health care. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2007; 71: 965- 972.
16. Reyes Núñez L, Aguilar rascón JL. Características sociodemográficas en una serie de 104 pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente atendidos en el Hospital Infantil de México en un periodo de 15 años. Tesis para obtención de título de la subespecialidad de otorrinolaringología pediátrica por el Hospital Infantil de México, Federico Gómez, Universidad Nacional Autónoma de México 2015.
17. Zhao, J., Wang, G., Wang, G., Wang, H., Wang, S., Tai, J., Ni, X. (2017). HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles in Chinese Han patients with Juvenile-Onset recurrent respiratory papillomavirus. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 102, 119–122. doi:10.1016/j.ijporl.2017.04.017
18. Katsuta, T., Miyaji, Y., Offit, P. A., & Feemster, K. A. (2017). Treatment With Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine for Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomavirus: Case Report and Review of the Literature. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 6(4), 380–385. doi:10.1093/jpids/pix063
19. Ahn J, Bishop JA, Roden RBS, et al. The PD-1 and PD-L1 pathway in recurrent respiratory papillomavirus. *Laryngoscope* 2018;128(1):E27–32.
20. Rosen, C. A., & Bryson, P. C. (2004). Indole-3-Carbinol for recurrent respiratory papillomavirus: long-term results. *Journal of Voice*, 18(2), 248–253. doi:10.1016/j.jvoice.2003.05.005
21. Soto. Papilomatosis respiratoria recurrente, resultados del tratamiento con láser de CO2 en un centro de referencia; experiencia de seis años. *Ann Orl Mex* 2014; 59:92-101.
22. Chadha NK, James AL. antiviral agents for the treatment of recurrent respiratory papillomavirus: a systematic review of the English- language literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 863- 869.
23. Benedict PA, Ruiz R, Yoo M, et al. Laryngeal distribution of recurrent respiratory papillomavirus in a previously untreated cohort. *Laryngoscope* 2018;128(1): 138-43
24. Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP. Recurrent Respiratory Papillomavirus. *Otolaryngol Clin N Am* 2012; 45: 671–694.
25. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, Booy R, Walker PJ, Berkowitz R, Harrison H, Black R, Perry C, Vijayasekaran S, Wabnitz D, Burns H, Tabrizi SN, Garland SM, Elliott E, Brotherton JML. A Prospective Study of the Incidence of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomavirus After Implementation of a National HPV Vaccination Program. *J Infect Dis*. 2018 Jan 4;217(2):208-212. doi: 10.1093/infdis/jix498.

26. Wiatrak. Recurrent respiratory papillomatosis: A longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope* 2004; 114 (Suppl.): 1- 23.
27. Derkay CS, Volsky PG, Rosen CA, et al. Current use of intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 2013; 123(3):705-12.
28. Ene 10, 2017 | Blog, Cáncer Cervical, Virus Papiloma Humano. Dra. Natalia Frias ginecologa – Oncologa – Obstetra. INCART <http://www.incart.gob.do/incart/virus-del-papiloma-humano/>
29. Pransky SM, Magit AE, Kearns DB, et al. Intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 125:1143.
30. Carifi M, Napolitano D, Morandi M, Dall'Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2015 May 5;11:731-8. doi: 10.2147/TCRM.S81825. eCollection 2015
31. Maloney EM, Unger ER, Tucker RA, Swan D, Karem K, Todd NW, Reeves WC. Longitudinal measures of human papilloma virus 6 and 11 viral loads and antibody response in children with recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 711-715.
32. Förster G, Boltze C, Seidel J, Pawlita M, Müller M. Juvenile laryngeal papillomatosis-immunisation with the polyvalent vaccine Gardasil. *Laryngorhinotologie* 2008; 87: 796- 797.
33. Brotherton JML, Gertie DM. Primary prophylactic human papillomavirus vaccination programs: future perspective on global impact. *Expert Rev. Anti-Infect Thera* 2011; 9 (8): 627-629.
34. Sullivan C, Curtis C, Moussakas J. Therapeutic use of the HVP vaccine in recurrent respiratory papillomatosis: a case report. *Nit J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 93: 103- 106.
35. Mészner Z, Jankovics I, Nagy A, Gerlinger I, Katona G. Recurrent laryngeal papillomatosis with oesophageal involvement in a 2-year-old boy: successful treatment with the quadrivalent human papillomatosis vaccine. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79: 262- 266.
36. Tjon Pian Gi REA, San Giorgi MRM, Pawlita M, Michel A, van Hemel BM, Schuurin EMD, van del Heuvel ER, van der Laan BFAM, Dijkers FG. Immunological response to quadrivalent HPV vaccine in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 3231- 3236.
37. Tjon Pian Gi, San Giorgi MR, Pawlita M, et al. Immunological response to quadrivalent HPV vaccine in treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:3231 Chirilá M, Balboacá SD. Clinical efficiency of quadrivalent HVP (types 6/11/16/18) vaccine in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271: 1135- 1142.
38. Sato Hermann J, Yin Weckx L, Monteiro Nümberger J, Dos Santos Junior GF, Campos Pignatari AC, Nagata Pignatari SS. Effectiveness of the human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) vaccine in the treatment of children with recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 83: 94-98.

39. Bonagura, V. R., Hatam, L. J., Rosenthal, D. W., De Voti, J. A., Lam, F., Steinberg, B. M., & Abramson, A. L. (2010). Recurrent respiratory papillomatosis: a complex defect in immune responsiveness to human papillomavirus-6 and -11. *APMIS*, 118(6-7), 455–470. doi:10.1111/j.1600-0463.2010.02617.x
40. Ivancic, R., Iqbal, H., deSilva, B., Pan, Q., & Matrka, L. (2018). Current and future management of recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 3(1), 22–34. doi:10.1002/lio2.132

18. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Debido a que el presente estudio es Cuasi experimental es necesario el seguimiento estrecho de los pacientes, plasmando detalladamente las características clínicas de los pacientes previo a la aplicación de la vacunación tetravalente contra el Virus del Papiloma Humano y posterior a ella, así la información previa al inicio del estudio se ha tomado de los datos plasmados en el expediente del paciente.

Así mismo debido a la aplicación sistematizada de las Vacunas contra el virus del papiloma humano se requiere de 18 a 24 meses para lograr un seguimiento adecuado del paciente, por lo que los pacientes en los que se inició el protocolo en forma más tardía el tiempo de seguimiento será menor, considerando esto una limitante para poder comparar las manifestaciones clínicas previas y posteriores a la vacunación, por lo que es necesario continuar con el seguimiento para hacer una comparación equivalente con base al tiempo.

19. ANEXOS

ANEXO 1

PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre: _____ Registro: _____

Fecha nacimiento: _____ M F Procedencia: _____

Fecha 1ª resección: _____ Biopsia no.: _____ Tipo: _____

Resecciones previas: _____ Resecciones último año: _____

Tiempo de seguimiento: _____

Escala anatómica:

GA (comisura anterior) SG (supraglotis todas las áreas)

GB (glótica bilateral) SBG (subglótica)

GD (cordal derecha) TP (tráquea proximal)

GI (cordal izquierda) TD (tráquea distal)

GP (comisura posterior) Traqueostomía

Fecha y motivo de traqueostomía: _____

Escala de severidad: Leve- moderada Severa

Secuelas: No Si

Complicaciones: _____

Reporte histopatológico de displasia: No Si _____

Tratamiento adyuvante previo:

1: _____ dosis _____ Fecha inicio _____ Terminó _____

2: _____ dosis _____ Fecha inicio _____ Terminó _____

FECHA DE INICIO DE PROTOCOLO: _____ Consentimiento informado: _____

TOMA DE MUESTRAS

Envío de muestras: lesiones en fresco: carga viral _____ Tipificación: _____ Biopsia
_____ Sangre periférica: Ig G en suero _____ BHC
_____ QS _____

Interleucinas en suero: _____

GARDASIL:

Fecha y hora primera dosis: _____ efectos adversos inmediatos: _____

Tardíos: _____

Fecha y hora segunda dosis: _____ efectos adversos inmediatos:

Tardíos: _____

Fecha y hora tercera dosis: _____ efectos adversos inmediatos:

Tardíos: _____

RESULTADOS PREVACUNACIONALES

Tiempo de seguimiento _____ No. Recidivas _____ *

*Anotar en seguimiento

Carga viral en tejido fresco _____

Anticuerpos Ig G en sangre _____

Interleucinas en sangre _____

RESULTADOS POSTVACUNACIONALES (6 meses después de la última dosis de vacuna mínimo)

Tiempo de seguimiento _____ No. Recidivas _____ *

*Anotar en seguimiento

Carga viral en tejido fresco _____

Anticuerpos Ig G en sangre _____

Interleucinas en sangre _____

SEGUIMIENTO

Número de recidivas desde la primera dosis meritorias de cirugía (fechas y escala anatómica última resección quirúrgica):

Contacto: _____

Comentarios: _____

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se invita a su hijo(a) _____ para que participe en el proyecto de investigación titulado “EFICACIA DEL USO TERAPEUTICO DE LA VACUNA TETRAVALENTE CONTRA LOS TIPOS 6, 11, 16 Y 18 (GARDASIL ®) EN PACIENTES CON PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE SEVERA”, cuyo objetivo principal es conocer el tipo viral causal de su enfermedad, el estado de su sistema inmunológico ante la misma, la vacunación específica contra los tipos virales que han provocado su infección, la seguridad del uso de la vacuna y la evaluación a largo plazo de su condición y del número de cirugías que requiera luego del empleo del esquema de vacunación.

Los procedimientos consisten en permitir que utilicemos en el laboratorio de investigación una muestra convencional de sangre de aproximadamente 5 ml y 2 mm de tejidos de las lesiones papilomatosis que normalmente obtenemos durante las cirugías para permeabilizar su vía respiratoria, y controles de laboratorio varios meses después para comparar el estado pre vacunal con el post vacunal de su hijo y establecer los cambios clínicos. Los beneficios de este estudio puede ser la adquisición de mayores niveles de anticuerpos contra los virus causales de la infección, la protección contra otros tipos virales incluidos en la vacuna que se le aplicará. El objetivo de la vacunación es reforzar el sistema de defensa contra la infección activa actual, esperando obtener la mejoría de su enfermedad y que requiera, si tiene éxito, un menor número de cirugías. Dado que actualmente su hijo(a) tiene un estadio considerado como severo, pues requiere de más de tres cirugías anuales para mantener permeable su vía respiratoria y que no existe ninguna forma definitiva de tratamiento disponible, le proponemos esta opción de tratamiento complementario, que puede tener varios resultados clínicos: 1) una respuesta nula al tratamiento, 2) una mejoría clínica y 3) la posibilidad de efectos adversos. Los beneficios de la vacuna en pacientes con infección activa no han sido comprobados, aunque existen estudios científicos que mencionan una clara mejoría después del tratamiento. Existe un estudio que no encontró ninguna modificación y ningún estudio ha reportado empeoramiento de la condición inicial de los niños afectados vacunados.

Los riesgos de este estudio para mi niño(a) consisten en un posible malestar en el momento de sacar la muestra de sangre, aunque esto se hará con equipo especial para minimizar el posible malestar. La vacuna que se utilizará contiene partículas no infectantes de 4 tipos de papilomas humanos (6, 11, 16 y 18). Se han reportado algunos efectos adversos propios de toda vacunación antiviral en niños:

- **Efectos adversos frecuentes:** dolor en el sitio de la vacunación, dolor de cabeza, náuseas y o síncope (desmayos). Los pacientes deben ser valorados los primeros 15 minutos después de la aplicación de la vacuna y permanecer sentados o acostados para evitar traumatismos asociados a síncope.
- **Efectos adversos raros y muy raros:** se pueden presentar efectos adversos graves en aproximadamente en 3 de cada 100, 000 dosis de la vacuna como el síndrome de Guillan Barré, tromboembolismo venoso y reacciones alérgicas a los componentes de la vacuna, todos ellos con una frecuencia similar o menor a otras vacunas antivirales.

Contraindicaciones para la vacuna:

- **Alergia comprobada a los componentes de la vacuna**
- **Embarazo**
- **Enfermedad asociada grave**

La participación en este estudio es voluntaria. Es de mi conocimiento que seré libre de retirar a mi hijo(a) de esta investigación en el momento que lo desee, sin que esto afecte o le sea negada la atención necesaria para su tratamiento en esta Institución y que se me entregará una copia de esta hoja de consentimiento.

Yo _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma de la madre/padre o tutor: _____

Nombre del niño(a): _____

Número de expediente: _____

Diagnóstico: _____

1. Testigo: _____ Fecha: _____

Dirección: _____

Relación con el paciente: _____

2. Testigo: _____ Fecha: _____

Dirección: _____

Relación con el paciente: _____

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante)

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación en seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión, de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

CARTA DE ASENTIMIENTO DEL MENOR

Si tú deseas platicar con el doctor del estudio en privado, por favor pídeselo. Este formato puede contener palabras o información que tú no entiendas. Por favor pídele al doctor del estudio o al personal del estudio que te explique cualquier cosa que no entiendas.

A ti se te ha pedido participar en un estudio de investigación que se llama “EFICACIA DEL USO TERAPEUTICO DE LA VACUNA TETRAVALENTE CONTRA LOS TIPOS 6, 11, 16 Y 18 EN PACIENTES CON PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE SEVERA” Te han pedido que participes porque tienes una enfermedad que nos obliga a operarte más de tres veces cada año. El doctor del estudio te explicará más acerca de esta enfermedad si tuvieras alguna pregunta.

Si decides que deseas participar en este estudio, tu participación consiste en permitirnos analizar una muestra de tu sangre que los médicos te tomaron cuando encontraron tu enfermedad, lo cual significa que no se te va a administrar ningún otro medicamento además de lo que tú médico indique.

La decisión de participar en el estudio es para obtener resultados para determinar en un futuro si la posibilidad de mejorar tu enfermedad con el uso de una simple vacuna.

Cualquier duda que tengas por favor pregúntale a tu doctor o a tus padres.

Si decides participar en él, es posible que puedas tener molestias o dolor en el sitio de punción o donde te tomaron la sangre o en el sitio de vacunación, si tuvieras alguna molestia por favor dile a tu doctor Si no entiendes algo, por favor pide al doctor que te lo vuelvan a explicar.

Si tú decides que no quieres participar en el estudio, no hay problema, puedes decírselo al doctor. Tú puedes terminar tu participación en el estudio en cualquier momento. Tú recibirás el mismo tratamiento y atención médica del doctor que recibías antes, y no se te tratará de manera diferente.

Si tú firmas abajo con tu nombre, significa que entiendes la información que se te presentó acerca del estudio, que todas tus preguntas fueron contestadas, y que te ofreces como voluntario para participar en este estudio. Puedes hacer preguntas en cualquier momento. Te van a dar una copia de esta hoja para que la conserves. Si tuvieras cualquier pregunta, puedes comunicarte con el Dr: _____ al teléfono _____ Ext. _____ o al celular 04455_____.

Nombre o firma del niño:

Fecha y hora: _____

Nombre y firma del investigador

Fecha y hora: _____

TESTIGOS

Nombre y firma

Fecha y hora: _____

Relación con el participante

Nombre y firma

Fecha y hora: _____

Relación con el participante

ANEXO 3.

Tabla1. Se describen las características generales de los pacientes con papilomatosis respiratoria.

CARACTERÍSTICA	N (%) / MEDIANA	MEDIA	MÍNIMO	MÁXIMO
Sexo				
Masculino	26 (52%)			
Femenino	24 (48%)			
Edad de inicio de síntomas (años)	1.75	3.4	0.08	10.9
Vía de nacimiento				
Vaginal	45 (90%)			
Cesárea	4 (8%)			
Lesión genital materna				
Si	8 (16%)			
Edad al diagnóstico (años)	3	3.82	0	15
Tiempo entre diagnóstico y cirugía (meses)	2.12	14.9	0.05	152.57
Tiempo de seguimiento (años)	5.34	6.54	0.17	16.91
Cantidad de resecciones requeridas				
1	7 (14%)			
2	6 (12%)			
3	3 (6%)			
4	8 (16%)			
5	4 (8%)			
6	3 (6%)			
7	7 (14%)			
8	1 (2%)			
9	2 (4%)			
11 o más	9 (18%)			

ANEXO 4.

Tabla 2. Se describe la edad al primer estudio y el tiempo de seguimiento.

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad al primer estudio	52	42	2	180
Tiempo de seguimiento (años)	6.54	5.34	0.17	16.91

ANEXO 5

Tabla 3.

Se describen las características generales de los pacientes con papilomatosis respiratoria severa.

CARACTERÍSTICA		POBLACIÓN	PORCENTAJE
Sexo n (%)		0	0
Masculino		4	0.364
Femenino		7	0.636
Vía de nacimiento		0	0
Vaginal		10	0.909
Cesárea		1	0.091
Característica	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad de inicio de síntomas (años)	1	0.1	8
Edad al diagnóstico (años)	2.3	0.7	15
Tiempo entre inicio síntomas y diagnóstico (meses)	8	3	84
Tiempo entre diagnóstico y cirugía (meses)	1.45	0	152.57
Resecciones totales	7	4	34
Secuelas	Población	Porcentaje	-
no	4	0.364	-
si	7	0.636	-
Tiempo de seguimiento (meses)	30	7.2	194.4