



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
COORDINACIÓN DE POSGRADO

**“VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS CIRUGÍAS ENDOSCÓPICAS Y
COMBINADAS EN EL TRATAMIENTO DEL PAPILOMA
NASOSINUSAL SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE KRAUSE”**

**PROYECTO FINAL DE INVESTIGACIÓN COMO REQUISITO PARA
OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
OTORRINOLARINGOLOGÍA**

AUTOR:

MD. ROSALBA KATHERINE VALDEZ COELLO

TUTOR:

DR. WILTER ALFONSO ZAMBRANO RODRÍGUEZ

AÑO 2020

GUAYAQUIL – ECUADOR

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	I
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I	3
1. Problema	3
1.1 Planteamiento Del Problema.....	3
1.2 Preguntas De Investigación.....	3
1.3 Justificación.....	4
1.4 Viabilidad.....	5
1.5 Objeto De Estudio	5
1.6 Campo De Investigación	5
1.7 Objetivo General Y Específicos.....	6
1.7.1 Objetivo General	6
1.7.2 Objetivos Específicos.....	6
1.8 Hipótesis.....	6
1.9 Novedad Científica.....	6
1.10 Variables	7
1.10.1 Variable Independiente	7
1.10.2 Variables Dependientes.....	7
1.10.3variables Intervinientes	7
CAPÍTULO II	8
2. Marco Teórico.....	8
2.1 Papiloma Nasosinusal Invertido.....	8
Epidemiología	9
Etiología	9
Histopatología	10
Diagnóstico Y Evaluación.....	11
Sistema De Estadificación Para El Papiloma Invertido Según John Krouse	14
2.2 Cirugías Endoscópicas Y Combinadas	15
Abordaje Caldwell Y Luc	17

2.3 Referentes Empíricos	17
CAPÍTULO III.....	22
3. Materiales Y Métodos	22
3.1 Materiales.....	22
3.1.1 Localización	22
3.1.2 Periodo De Investigación	22
3.1.3 Recursos A Emplear.....	22
3.1.3.1 Recursos Humanos.....	22
3.1.3.2 Recursos Físicos.....	22
3.1.4 Universo Y Muestra	22
3.1.4.1 Universo	22
3.1.4.2 Muestra.....	23
3.2 Métodos.....	23
3.2.1 Tipo De Investigación	23
3.2.2 Diseño De Investigación	23
3.2.3 Nivel De Investigación.....	23
3.2.4 Operacionalización De Equipos E Instrumentos.....	24
3.2.5 Criterios De Inclusión/ Exclusión	25
3.2.5.1 Criterios De Inclusión	25
3.2.5.2 Criterios De Exclusión	25
3.2.6 Análisis De La Información	25
3.2.7 Aspectos Éticos Y Legales.....	26
3.2.8 Cuadro De Operacionalización De Las Variables	27
CAPÍTULO IV	28
4. Resultados	28
4.1. Objetivo Específico I: Características Clínicas Y Demográficas	28
4.2. Objetivo Específico Ii: Tasa E Intervalo De Recurrencia Postoperatoria En Cirugía Endoscópica Y Combinada	31
4.3. Objetivo Específico Iii: Factores De Riesgo De Recurrencia Del Papiloma Invertido Nasosinusal.....	33

4.4. Objetivo Específico Iv: Principales Complicaciones Postoperatorias De La Cirugía Endoscópica Y Combinada En El Tratamiento Del Papiloma Nasosinusal	36
CAPÍTULO V	37
5. Discusión.....	37
5.1. Objetivo Específico I: Características Clínicas Y Demográficas	37
5.2. Objetivo Específico II: Tasa E Intervalo De Recurrencia Postoperatoria En Cirugía Endoscópica Y Combinada	38
5.3. Objetivo Específico III: Factores De Riesgo De Recurrencia Del Papiloma Invertido Nasosinusal.....	39
5.4. Objetivo Específico IV: Principales Complicaciones Postoperatorias De La Cirugía Endoscópica Y Combinada En El Tratamiento Del Papiloma Nasosinusal	40
5.3. Limitaciones Del Estudio.....	40
Capítulo Vi	41
6. Conclusión Y Recomendaciones.....	41
Bibliografía	43

Índice De Anexos

Anexo 1. Formulario De Recolección De Datos.....	46
Anexo 2. Matriz De Datos	48
Anexo 3. Matriz De Datos	49
Anexo 4. Corte Histológico Del Papiloma Invertido Sinonasal. Invaginación Del Epitelio Superficial En El Estroma Subyacente (Asteriscos Negros).....	50
Anexo 5. Tomografía Computarizada A Lo Largo Del Plano Transversal (A) Y Frontal (B) En Un Paciente Con Papiloma Invertido De La Cavidad Nasal Y Celdas Etmoidales En El Lado Izquierdo. Las Flechas Indican Hiperostosis Focal	51
Anexo 6. Imagen De Resonancia Magnética Ponderada En T2, Corte Coronal. Papiloma Invertido Que Implica Seno Maxilar, Cavidad Nasal Etmoidal Y Derecha, Con Aspecto De Circunvoluciones Cerebriformes.	52
Anexo 7. Imagen Endoscópica De Papiloma Invertido En La Cavidad Nasal Izquierda.....	53
Anexo 8. Flujoograma Strobe De Selección De Casos.....	54
Anexo 9. Estudios Prospectivos Sobre Manejo Del Papiloma Invertido.....	55

Resumen

Introducción: Existe controversia sobre cuál es el enfoque quirúrgico más adecuado frente al papiloma nasal invertido. Una razón puede ser los distintos sitios de implantación del tumor y de su extensión entre los trabajos realizados, todos con muestras pequeñas. Al momento en Ecuador no se ha realizado estudio semejante.

Objetivo: Analizar las ventajas y desventajas de las cirugías endoscópicas y combinadas en el tratamiento del papiloma nasosinusal invertido según la clasificación de Krause. **Metodología:** Cohorte histórica realizada en pacientes atendidos en el hospital de especialidades Teodoro Maldonado Carbo (HTMC) entre el 2011-2020. **Resultados:** Se recuperó 104 casos, 56/104 (53.8%) cirugía endoscópica y 48/104 (46.2%) combinada, 61/104 (58.7%) eran ≥ 60 años y 40/104 (38.5%) mujeres. Se estimó un Krouse I, II, III y IV de 24/104 (23.1%), 52/104 (50.0%), 25/104 (24%) y 3/104 (2.9%), respectivamente. Una localización más alejada de la cavidad nasal se asoció con elección de abordaje combinado (OR 1.552; IC 95% 0.947 - 2.606; $P=0.073$). Post-tratamiento, 15/104 (14.4%) de los casos presentaron recurrencia: 12/15 (80%) cirugía endoscópica y 3/15 (20%) combinado (OR 4.090; IC 95% 1.202 - 18.852; $P=0.612$). En 16/104 (15.4%) casos se documentó cuando menos un evento adverso. La cirugía combinada se asoció con menor tasa de eventos adversos (OR 4.534; IC 95% 1.349 - 20.78; $P=0.027$). **Conclusión:** La cirugía combinada presentó una tasa significativamente menor de recurrencia y eventos adversos en comparación para con la cirugía endoscópica.

Palabras claves: Cirugía combinada; Cirugía endoscópica; Clasificación de Krouse; Papiloma nasal invertido.

INTRODUCCIÓN

El papiloma invertido nasosinusal (PI) es un tumor benigno y poco frecuente de la cavidad nasal y los senos paranasales con tendencia a la recurrencia e incluso a la transformación maligna. Tres características hacen que este tumor sea muy diferente de otros tumores sinonasales: un potencial relativamente fuerte de destrucción local, alta tasa de recurrencia y un riesgo de evolución carcinomatosa. La etiología sigue siendo poco conocida, pero se ha informado una asociación con el virus del papiloma humano en casi la mitad de los casos, lo que genera sospechas de implicación en la patogénesis del papiloma invertido.

El papiloma invertido ocurre principalmente en adultos durante la quinta década, tiene una incidencia baja y representan un porcentaje menor de todas las neoplasias sinonasales. Son derivados en su mayor frecuencia de la mucosa schneideriana nasosinusal o en la pared nasal lateral. Esta enfermedad es predominante en hombres. Esta neoplasia puede tener un potencial de crecimiento ilimitado y puede ser difícil de resear. Además, la evidencia actual indica estos tumores degeneran o albergan carcinoma de células escamosas en ciertos de los casos. Por lo tanto, a pesar de los diferentes abordajes quirúrgicos para su resección, la literatura demuestra una tasa general de recurrencia insatisfactoria.

Actualmente existe la tendencia hacia el uso de técnicas quirúrgicas endoscópicas en el tratamiento de estos tumores, en contraste con los procedimientos abiertos extensos recomendados tradicionalmente. Esta tendencia no ha estado exenta de controversia, dada la asociación de papilomas invertidos con recurrencia o malignidad. Ha sido difícil comparar los enfoques quirúrgicos de estas neoplasias, debido a la ausencia de un sistema de estadificación aplicado uniformemente que represente el alcance de la enfermedad.

El factor principal asociado con la recurrencia es la resección inicial incompleta del tumor. Por lo tanto, la identificación del sitio de origen del PI antes de la cirugía y la resección de la ubicación original y del área circundante del tumor son importantes para prevenir o reducir el riesgo de recurrencia después de la

intervención quirúrgica. Esto tiene vital importancia al momento de la planificación preoperatoria, ya que se debe utilizar un sistema de clasificación adecuado para estadificar al tumor y permita decidir el abordaje terapéutico y la técnica quirúrgica más adecuada. Por tal motivo, la estadificación es importante para el pronóstico de la enfermedad y para lograr un resultado quirúrgico satisfactorio

El objetivo de esta investigación es analizar las ventajas y desventajas de las cirugías endoscópicas y combinadas en el tratamiento del papiloma nasosinusal según la clasificación de Krause. Los resultados del estudio se describen en tasas de recurrencia y los resultados del tratamiento según su localización y extensión. Se revisó todos los abordajes quirúrgicos, con énfasis en la cirugía endoscópica. Además, se espera demostrar si la presentación del tumor (primario, residual o recurrente) antes de la cirugía afectaría la tasa de recurrencia.

En el marco teórico de esta investigación se resume la literatura actual sobre la etiología, epidemiología e histopatología del papiloma nasosinusal invertido, permitiendo una actualización y transferencia de conocimientos sobre las principales características asociadas con el desarrollo de este tumor. Se analizó los factores asociados, incluidos el virus del papiloma humano (VPH), virus de Epstein-Barr (VEB), tabaquismo, exposiciones ocupacionales, ambientales e industriales, proteínas relacionadas con el ciclo celular, factores angiogénicos, inflamación crónica y se revisó las características histopatológicas.

Es un estudio de enfoque cuantitativo, de tipo observacional, analítico, retrospectivo y transversal a desarrollarse en una institución de salud nivel III de la ciudad de Guayaquil, que analizó datos de historias clínicas desde el 1 de enero del 2011 hasta el 28 de febrero del 2020. Secundariamente se realizó una revisión de la literatura de estudios de cohorte sobre resultados del tratamiento quirúrgico del papiloma invertido para comparar con los resultados quirúrgicos y tasas de recurrencia demostrados en el presente estudio.

CAPÍTULO I

1. PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las tasas de papiloma invertido nasosinusal oscilan entre 0,4-7%. La incidencia oscila entre 0.2 y 1.5/100,000 por año. La proporción de géneros oscila entre 2 y 5 hombres y 1 mujer. La gran mayoría ocurren en adultos, con una edad media al diagnóstico de 55 años (Kim J, 2017). La principal característica del papiloma invertido nasosinusal es su fuerte agresividad local, con tendencia a la recurrencia y un riesgo impredecible de asociación con el carcinoma epidermoide, esto convierte en un total reto su manejo y lo hace tema de debate, ya que la recurrencia es un problema desafiante para muchos otorrinolaringólogos (Kim J, 2017).

Desde que se introdujo el enfoque endoscópico a principios de la década de 1990, las tasas de recurrencia resultantes fueron comparables o incluso superiores a los enfoques combinados o externos convencionales (Gamrot-Wrzoł M, 2017). Sin embargo, todavía existe la controversia sobre cuál es el enfoque quirúrgico más adecuado dependiendo del sitio de implantación del tumor y de su extensión. Seleccionar el abordaje quirúrgico óptimo para la resección del papiloma invertido sinonasal sigue siendo un desafío, ya que se utilizan abordajes endoscópicos, externos y combinados.

Actualmente la literatura disponible sobre papiloma invertido nasosinusal contiene información escasa sobre los factores de riesgo de recurrencia, lo cual hace que sea más difícil la comprensión del comportamiento del tumor. En el Ecuador no se han desarrollado estudios que analicen este problema, por tal motivo se plantea esta propuesta de investigación para complementar este vacío científico sobre los resultados del tratamiento quirúrgico de esta patología.

1.2 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuáles son las características clínicas y demográficas de los pacientes con papiloma invertido nasosinusal?

2. ¿Cuál es la tasa e intervalo de recurrencia postoperatoria en cirugía endoscópica y combinada de acuerdo a la clasificación de Krouse y al sitio de localización del papiloma invertido nasosinusal?
3. ¿Cuáles son los factores de riesgo de recurrencia según el enfoque quirúrgico, clasificación de Krouse y el sitio de localización del papiloma invertido nasosinusal?
4. ¿Cuáles son las principales complicaciones postoperatorias de las cirugías endoscópicas y combinadas en el tratamiento del papiloma nasosinusal?

1.3 JUSTIFICACIÓN

Este estudio analizó las ventajas y desventajas de las cirugías endoscópicas y combinadas en el tratamiento del papiloma nasosinusal según la clasificación de Krause. Secundariamente se describió los factores de riesgo asociados a recurrencia posoperatorias, se aplicó escalas de clasificación que permitió categorizar a los pacientes. Es de utilidad para la institución de salud proveerse de datos contemporáneos sobre esta patología y de su tratamiento endoscópico o combinado. También es necesario adquirir un base de datos y resultados estadísticos que ayuden a analizar la efectividad de los tratamientos proporcionados por la unidad técnica de otorrinolaringología

Actualmente no está definido cual es el enfoque de tratamiento quirúrgico más adecuado para el papiloma invertido nasosinusal, hay estudios a favor del manejo endoscópico con tasa bajas de recurrencia a diferencia de los enfoques combinados, pero hay reportes recientes que indican que la recurrencia puede ser similar en ambos grupos. Estos antecedentes crean la necesidad de realizar un estudio de análisis de datos de nivel predictivo para establecer los grupos de menor riesgo de recurrencia y de complicaciones posoperatorias, ya que a nivel de Ecuador y del hospital sede no existen estudios sobre esta línea de investigación.

Los resultados del presente trabajo de titulación permitió mejorar los efectos del tratamiento quirúrgico del papiloma invertido nasosinusal, mediante el desarrollo de estrategias de prevención de complicaciones, identificación y control de factores de riesgo de recurrencia. También de la información obtenida se busca generar

nuevas líneas de investigación que permitan realizar comparaciones con otros estudios y así, unificar los conocimientos sobre el tratamiento. Además, esta investigación constituye un aporte al conocimiento sobre calidad de vida en este grupo de pacientes pues ayuda a brindar una mejor atención de salud y prevenir complicaciones.

1.4 VIABILIDAD

Existe viabilidad para la ejecución del estudio. El Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC), institución de salud donde se desarrolló el trabajo de campo cuenta con acceso suficiente a la información de expedientes clínicos de los pacientes a través de su sistema informático hospitalario, así como de los archivos internos de la unidad técnica de otorrinolaringología: protocolos de las intervenciones quirúrgicas e informes de histopatología.

Esta investigación no requiere de financiamiento o auspicio económico, pues se trata de un estudio del tipo análisis de base de datos, la que además se recuperó de forma retrospectiva. Finalmente, el anteproyecto de esta investigación cuenta con la aprobación tanto de la coordinación de Investigación del HTMC como de la comisión de titulación de la Escuela de Graduados de la Universidad de Guayaquil (UG).

1.5 OBJETO DE ESTUDIO

El papiloma invertido nasosinusal, es una neoplasia benigna, llamada así por su patrón de crecimiento endofítico característico, son localmente agresivos asociados con la remodelación y destrucción ósea, la recurrencia local y la malignidad.

1.6 CAMPO DE INVESTIGACIÓN

Corresponde a las ventajas y desventajas de la cirugía endoscópica y combinadas en el tratamiento del papiloma nasosinusal según la clasificación de Krause. La adecuada categorización de la patología basado en un sistema de clasificación de fácil aplicación, permite tomar decisiones sobre el enfoque quirúrgico más conveniente para la patología.

1.7 OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS

1.7.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar las ventajas y desventajas de las cirugías endoscópicas y combinadas en el tratamiento del papiloma nasosinusal según la clasificación de Krause en pacientes del hospital de especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2011-2020.

1.7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- i. Determinar las características clínicas y demográficas de los pacientes con papiloma invertido nasosinusal del estudio.
- ii. Establecer la tasa e intervalo de recurrencia postoperatoria en cirugía endoscópica y combinada de acuerdo a la clasificación de Krouse y al sitio de localización del papiloma invertido nasosinusal.
- iii. Identificar potenciales factores de riesgo de recurrencia del papiloma invertido nasosinusal: abordaje quirúrgico, clasificación de Krouse y el sitio de localización del papiloma invertido nasosinusal.
- iv. Describir las principales complicaciones postoperatorias de la cirugía endoscópica y combinada en el tratamiento del papiloma nasosinusal.

1.8 HIPÓTESIS

La cirugía endoscópica proporciona mejores resultados postoperatorios en pacientes con diagnóstico de papiloma nasosinusal invertido en comparación con las técnicas combinadas.

1.9 NOVEDAD CIENTÍFICA

Es una propuesta de investigación de aplicación práctica ya que los resultados permitirán elaborar estrategias quirúrgicas para el tratamiento del papiloma invertido nasosinusal, además de validar el sistema de clasificación de Krouse en una cohorte de pacientes de Ecuador. Se espera llegar a un consenso sobre los resultados de los tipos de cirugías, consolidar los criterios para seleccionar los tratamientos e identificar los factores predictores de recurrencia, todo esto con la finalidad de ofrecer un tratamiento seguro, sencillo y sin complicaciones.

1.10 VARIABLES

1.10.1 VARIABLE INDEPENDIENTE

- Papiloma nasosinusal invertido

1.10.2 VARIABLES DEPENDIENTES

- Cirugía endoscópica
- Manifestaciones clínicas
- Localización del papiloma nasosinusal
- Clasificación de Krouse
- Recurrencia (y tiempo hasta la recurrencia)
- Complicaciones postoperatorias

1.10.3 VARIABLES INTERVINIENTES

- Edad
- Sexo

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 PAPILOMA NASOSINUSAL INVERTIDO

El papiloma invertido nasosinusal (PI) es un tumor benigno y relativamente raro de la cavidad nasal y los senos paranasales, descrito por primera vez por Ward en 1854 (Ndiaye et al, 2019). Ward lo describió como un tumor folicular que afecta los huesos nasales, pero fue Ringertz hasta 1938, en reconocer el patrón de crecimiento endofítico característico e introducir el término “papiloma invertido” (Kim J, 2017). Desde entonces, muchos investigadores han contribuido al amplio conocimiento que ahora tienen sobre la enfermedad.

Comprende hasta el 4% de todas las neoplasias nasales primarias. Aunque benignas, pueden estar asociados con atipia epitelial, displasia, carcinoma in situ y carcinoma invasivo (Ndiaye et al, 2019). Tienen una tasa general de malignidad del 7% al 11%, que puede ser sincrónico (descubierto al mismo tiempo que el PI primario, pero no necesariamente en la misma lesión) o metacrónico (en un sitio de resección IP anterior, que indica transformación maligna) (Lisan , 2016), lo cual lo convierte en una patología de difícil manejo.

El PI nasosinusal también tiene una alta propensión a la recurrencia local, con tasas citadas de 14-33%, la mayoría de las cuales se deben a enfermedad residual en el sitio de resección original (Pietrobon et al, 2019). Se informan muchos factores de riesgo de recurrencia; Sin embargo, sigue habiendo controversia sobre cuál es el más importante clínicamente. Algunos factores de riesgo conflictivos incluyen aquellos basados en el historial del paciente, como el tabaquismo y la cirugía sinonasal previa. Otros factores incluyen variables morfológicas, como la ubicación del tumor y la invasión ósea; estadio tumoral; medidas histopatológicas que incluyen atipia, displasia, índice mitótico y patrón de crecimiento; y técnica quirúrgica como endoscópico endonasal, abordajes externos, abiertos y combinados limitado (Ungari et al, 2016).

El tratamiento estándar tradicional ha sido la cirugía dirigida a la extirpación completa del tumor. La asociación con tumores malignos en 5–15% es una de las

características distintivas del PI que respalda el tratamiento quirúrgico (Bugter et al, 2017). Otras características importantes incluyen su crecimiento agresivo, que hace que el hueso adyacente se erosione localmente y su tendencia a reaparecer (Lisan Q, 2017). En las últimas décadas, la cirugía endoscópica se ha convertido en el estándar de oro para el tratamiento de la PI y muchos estudios muestran resultados de tratamiento significativamente mejores en pacientes tratados endoscópicamente

Epidemiología

El PI es un tumor epitelial sinonasal benigno clasificado como papiloma schneideriano sinonasal. En la clasificación del 2005 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el papiloma de Schneider comprende papiloma invertido, oncocítico y exofítico, con tasas de 62%, 6% y 32%, respectivamente, entre los papilomas sinonasales (Shanmugaratnam K, 1993).

ETIOLOGÍA

La etiología aún se desconoce se han sugerido ciertas hipótesis, pero nunca se ha establecido la causalidad de los factores sospechosos: tabaquismo, alergia o ciertas exposiciones ocupacionales, la recurrencia y el potencial carcinomatoso han sugerido durante muchos años el origen viral, se ha estudiado una implicación del virus de Epstein-Barr (VEB), pero no es concluyente. Durante más de 30 años, se sospecha que el virus del papiloma humano (VPH) desempeña un papel importante en la fisiopatología de la PI, pero los datos de la literatura siguen siendo contradictorios.

Los principales estudios y metaanálisis de los últimos años muestran tasas de VPH que varían entre 17% y 38%, con rangos de 0% a 70% en series individuales (Wang M, 2016). Esta gran variabilidad entre los informes no puede atribuirse ni a las diferencias en el método de detección ni a las diferencias en el origen geográfico de la serie, sino más bien a las diferencias histológicas (grados de displasia) entre series: el VPH parece significativamente más frecuente en el papiloma invertido

que muestra displasia grave o carcinoma asociado que en PI sin displasia o con displasia leve: 55% versus 22%, respectivamente; $p < 0,02$ (Sham et al, 2012).

La integración del VPH en el genoma celular induce la sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7, que desactivan los reguladores del ciclo celular como p16, p21, p27, p53, ciclina D1 o proteína del gen del retinoblastoma (Rb), de los cuales p53 y p21 se han estudiado más ampliamente. Según varios informes, el p53 se encuentra en el PI asociado con carcinoma y no en el PI benigno o mucosa sana. Se cree que están asociados diferentes mecanismos: mutación del gen p53 o aumento de la degradación de la proteína p53 normal, ambos reducen la acción de supresión tumoral de p53. El p21 media la detención del ciclo celular en la fase G1, y es inducida por p53 (Sham et al, 2012).

Los serotipos VPH 6 y 11 se encuentran con mayor frecuencia en el PI benigno, y los serotipos 16 y 18 (asociados con un alto riesgo oncogénico) en el PI asociado con displasia o carcinoma de alto grado. Sin embargo, muchos estudios son contradictorios, y los niveles de evidencia son generalmente insuficientes para establecer una línea clara de causalidad (Wang M, 2016; Sham et al, 2012). Por lo tanto, es probable que el VPH esté involucrado en la patogénesis de la enfermedad, pero los datos actuales no proporcionan certeza en cuanto a su papel preciso.

Con respecto al virus de Epstein-Barr (VEB), la literatura reciente disponible no respalda el papel de este virus en la etiología de la PI. En una revisión previa del papiloma nasosinusal, se informó que el VEB ya no se consideraba un factor significativo en el desarrollo del PI. Esta afirmación se confirmó en un estudio de 73 pacientes de Hong Kong, en el que no se detectó ADN del VEB en ninguna de las muestras de biopsia (Sham et al, 2012). Otra revisión de 25 PI resecaados quirúrgicamente no pudo detectar la infección por VEB por hibridación in situ (Goudakos et al, 2018).

HISTOPATOLOGÍA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el papiloma sinonasal se clasifica en tres grupos histopatológicos diferentes 6 : papiloma exofítico (papiloma fungiforme, septal y escamoso), papiloma invertido (invertido) y papiloma

oncocítico (células cilíndricas y papiloma columnar) (Shanmugaratnam K, 1993). El PI es el más común entre estos grupos, y generalmente aparece como una gran masa polipoide con un color grisáceo y una superficie multinodular desigual. Histológicamente, se caracteriza por un epitelio neoplásico engrosado invertido en el tejido conectivo subyacente con una membrana basal intacta. El epitelio tumoral se compone de epitelio respiratorio cilíndrico o ciliar bien diferenciado con diferenciación escamosa variable (Lisan , 2016).

La metaplasia transicional del epitelio respiratorio es el primer paso en la histogénesis de un papiloma, ocurre como una etapa intermedia entre el epitelio ciliar columnar pseudoestratificado y el escamoso estratificado. El PI muestra un crecimiento notablemente grueso invertido o endofítico de células de transición no queratinizantes (Lisan , 2016). El epitelio se somete a una maduración escamosa y se invierte en el estroma con una membrana basal distinta que separa el epitelio del estroma del tejido conectivo subyacente. La queratinización de la superficie y capa de células granulares se han descrito con poca frecuencia (Gamrot-Wrzoł M, 2017). Las características histopatológicas están relacionadas con el comportamiento clínico del tumor, con infiltrados inflamatorios más altos que típicamente indican lesiones benignas de menor grado.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

El papiloma invertido generalmente se diagnostica en una etapa tardía, 1–4 años después del primer inicio de los síntomas sinonasales. Los signos funcionales son inespecíficos, obstrucción nasal, rinorrea anterior y/o posterior, dolor de cabeza, hiposmia o anosmia, epistaxis o dolor facial. En 4 a 23% de los casos, la lesión es asintomática y se descubre por casualidad (Sun Q, 2017). El examen clínico mediante exploración endoscópica de las cavidades nasales encuentra un tumor lobulado de color gris rojizo, más firme que un pólipo inflamatorio, con un aspecto bastante característico de "frambuesa" (Mak et al, 2018). A la palpación, son clásicamente friables y sangran al contacto. El examen patológico es esencial para el diagnóstico.

Puede coexistir con un proceso inflamatorio que muestra pólipos inflamatorios (Coutinho G, 2020). Esto explica las tasas de falsos negativos importantes en la biopsia reportada en la literatura, diagnosticando pólipos inflamatorios, debido al muestreo insuficiente, restringido a los pólipos y no al papiloma. En caso de pólipo unilateral, siempre se debe sospechar de papiloma invertido sinonasal en particular; Un estudio realizado por Peng et al en el 2019 informó una incidencia del 16% de PI en pacientes con un pólipo unilateral. Un objetivo del examen patológico es descartar el carcinoma asociado, porque su presencia afecta la estrategia de tratamiento. La microscopía encuentra la invaginación del epitelio superficial en el estroma subyacente, de ahí el término "invertido" en este tipo de papiloma

El epitelio puede ser del tipo escamoso, respiratorio o transicional queratinizado, que puede coexistir en proporciones variables. La membrana basal está intacta, separando el epitelio invertido hiperplásico del estroma subyacente, que también es normal. Los componentes exo y/o endofíticos pueden encontrarse a veces dentro de los papilomas invertidos. Se observan diversos grados de hiperplasia, hasta en un 10% (Goudakos et al, 2018; Lisan , 2016). Estos signos no necesariamente indican carcinoma, pero alertan al patólogo para un examen más detallado.

El carcinoma sincrónico se encuentra en una media del 7% de los casos. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células escamosas. No se han identificado los factores de riesgo para el carcinoma sincrónico; se sospecha sobre el cigarrillo, ya que, en el 2017, Kim W informó una correlación significativa entre fumar y el carcinoma sincrónico (OR = 12.7; $p < 0.001$). Aunque no se ha demostrado una relación directa entre fumar y la tendencia a la transformación maligna, se ha observado una mayor tendencia a la recurrencia en los fumadores. Como resultado de la inflamación y la condición inflamatoria crónica de la mucosa nasal y sinusal, fumar puede contribuir a un mayor riesgo de recurrencia después de la cirugía

La evaluación radiológica tiene dos objetivos principales: determinación precisa de la extensión del tumor y ubicación del sitio del tumor. La tomografía computarizada (TC) sinusal es sistemática. El aspecto en la TC no es específico, se

observa como una lesión homogénea unilateral isodensa generalmente centrada en el meato medio. Las microcalcificaciones dentro de la lesión se encuentran en aproximadamente el 20% de los casos y guían el diagnóstico. La erosión ósea es frecuente (Lisan , 2016). También puede estar asociada con imágenes tomográficas como lisis ósea, sugestivas de malignidad, pero la biopsia es esencial para guiar el tratamiento. En caso de carcinoma sincrónico, la destrucción de la infraestructura ósea es mayor que en un PI benigno.

Puede haber hiperostosis focal, que varios autores consideran predictivo del sitio de implantación del PI, con un valor predictivo positivo (VPP) del 89-95%, según los informes (Papagiannopoulos et al, 2020). Sin embargo, la TC no logra diferenciar la lesión de la inflamación circundante o de los fenómenos de retención y, por lo tanto, no es suficiente en sí misma, sobreestima el tamaño de la lesión y no permite una planificación preoperatoria adecuada. A pesar de esto, el uso de la tomografía computarizada y la resonancia magnética (RM) es fundamental para la predicción preoperatoria de los sitios de inserción y diferenciación del PI.

La resonancia magnética ahora es sistemática como complemento de la TC. En secuencias potenciadas en T1, la lesión se muestra hipointensa. Después de la inyección de medio de contraste, hay una absorción intensa y a menudo homogénea (Papagiannopoulos et al, 2020). El tumor muestra un aspecto de circunvoluciones cerebriformes, típico de papiloma invertido; El mismo aspecto se encuentra en las imágenes ponderadas en T2, orientando fuertemente el diagnóstico. El aspecto cerebriforme está relacionado con la invaginación encontrada en el examen patológico (Bugter et al, 2017); su desaparición focal o total sugiere carcinoma sincrónico. En las secuencias potenciadas en T2, el tumor generalmente es iso o hipointenso en comparación con la mucosa normal.

Se han publicado varias clasificaciones del papiloma invertido. En el año 2000, Krouse desarrolló una clasificación basada en la extensión del tumor evaluada en radiología. Aunque esta clasificación no ha demostrado ser superior a otras en términos de pronóstico o toma de decisiones terapéuticas, tiene la ventaja de ser simple de implementar y reproducible, y por lo tanto es la más utilizada en la

literatura internacional, facilitando la comparación entre los resultados de diferentes estudios. Otras clasificaciones menos utilizadas son las de Han (2001), Kamel (2005), Cannady (2007) y Dragonetti (2011). Los carcinomas asociados se clasifican según el sistema TNM del Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer.

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN PARA EL PAPILOMA INVERTIDO SEGÚN JOHN KROUSE

Este sistema de estadificación que permite a los otorrinolaringólogos segregar a los pacientes en categorías fácilmente definibles según el alcance y la ubicación de la enfermedad. Su uso es beneficioso para permitir una evaluación objetiva de los resultados en pacientes tratados con diferentes enfoques o con enfoques similares por diferentes cirujanos.

El presente sistema de estadificación implica el uso de imágenes de CT de la nariz y los senos paranasales en los planos coronal y axial y un examen endoscópico completo. En los casos en los que no está claro si la opacidad en la tomografía computarizada puede reflejar la extensión del tumor o secreciones espesadas atrapadas detrás de un ostium ocluido por un tumor, la exploración por resonancia magnética (MRI) puede ser útil para aclarar la situación y planificar un abordaje quirúrgico:

T1 Tumor totalmente confinado a la cavidad nasal, sin extensión a los senos paranasales. El tumor puede localizarse en una pared o región de la cavidad nasal, o puede ser voluminoso y extenso dentro de la cavidad nasal, pero no debe extenderse a los senos ni a ningún compartimento extranasal. No debe haber malignidad concurrente (Krouse J, 2000).

T2 Tumor que afecta el complejo ostiomeatal y los senos etmoidales y/o la porción medial del seno maxilar, con o sin afectación de la cavidad nasal. No debe haber malignidad concurrente (Krouse J, 2000).

T3 Tumor que afecta las paredes lateral, inferior, superior, anterior o posterior del seno maxilar, el seno esfenoidal y / o el seno frontal, con o sin afectación de la

porción medial del seno maxilar, los senos etmoidales o la cavidad nasal. No debe haber malignidad concurrente (Krouse J, 2000).

T4 Todos los tumores con cualquier extensión extranasal/extrasinus para involucrar estructuras contiguas adyacentes, como la órbita, el compartimento intracraneal o el espacio pterigomaxilar. Todos los tumores asociados con malignidad (Krouse J, 2000).

2.2 CIRUGÍAS ENDOSCÓPICAS Y COMBINADAS

El tratamiento del papiloma invertido nasosinusal es quirúrgico, con la finalidad de aliviar los síntomas y permitir el examen patológico de una muestra completa, especialmente para detectar carcinoma. A menudo se prescribe un tratamiento médico preoperatorio que asocia la terapia con antibióticos y los corticosteroides, para reducir la inflamación existente y el sangrado intraoperatorio a fin de mejorar las condiciones para la cirugía, aunque no hay datos concluyentes disponibles sobre este punto. Los 3 objetivos de un procedimiento quirúrgico son (1) permitir una exposición suficiente para la resección completa del tumor, (2) proporcionar una vista sin obstáculos para la vigilancia postoperatoria de la cavidad y (3) minimizar las deformidades estéticas y las discapacidades funcionales (Takahashi et al, 2016).

Hasta mediados de la década de 1990, el estándar de oro era la cirugía con un enfoque externo: generalmente paralateronasal con maxillectomía medial asociada. El tratamiento endoscópico fue descrito por primera vez en 1992 por Waitz y Wigand, y por Kamel en el mismo año, y ahora es para muchos autores el nuevo estándar de oro (Kim W, 2015). Sin embargo, los abordajes endoscópicos endonasales están indicados solo para tumores de extensión limitada, y un abordaje externo/endoscópico externo o combinado permanece indicado para ciertas ubicaciones. Estos comprenden, en primer lugar, una gran afectación del seno frontal, especialmente cuando es lateral.

La mayoría utilizan enfoque externo con colgajo osteoplástico frontal; otros comienzan con un procedimiento Draf tipo III más colgajo osteoplástico frontal si el control parece insuficiente con el abordaje endoscópico (Jiang X, 2017). El seno frontal no debe llenarse durante la cirugía, ya que esto evita el seguimiento y la

recurrencia se diagnostica en una etapa posterior. En segundo lugar, en casos de afectación de la pared del seno maxilar lateral, inferior o anterior, se utiliza un enfoque combinado endoscópico/Caldwell-Luc (Goudakos et al, 2018), aunque algunos consideran que la maxillectomía medial endoscópica permite el control de cualquier tipo de lesión del seno maxilar. En tercer lugar, se indica un abordaje externo/endoscópico en caso de afectación extrasinusal o carcinoma asociado.

En general, se debe considerar un abordaje combinado siempre que el control endoscópico total del PI parezca imposible. Cuando se requiere un abordaje externo, con mayor frecuencia es paralateronasal, superciliar frontal o bicoronal con colgajo osteoplástico frontal. El éxito depende de la exposición completa del punto de inserción del tumor, lo que permite la resección total, ya que la mayoría de las recurrencias ocurren temprano, dentro de los 2 años posteriores a la cirugía, generalmente en el sitio de la lesión primaria.

La resección monobloque rara vez es factible endoscópicamente; Por lo general, se requiere la reducción de volumen, extendida hasta que se identifica el punto de inserción. Idealmente, la liberación del punto de implantación del tumor es subperióstico, seguido de escariado del hueso subyacente. Se debe enviar la mayor cantidad posible de tejido tumoral a la patología para limitar el riesgo de pasar por alto un pequeño sitio de carcinoma (Takahashi et al, 2016; Sham C, 2020). Muchos recomiendan una biopsia en sección congelada de los bordes de resección de la mucosa, para asegurar una resección completa, repitiendo el examen en tejido sano.

Hasta la fecha no hay sistemas de estadificación estrechamente relacionados con la estrategia endoscópica, o estrictamente basados en la inserción del tumor. De hecho, el sistema de estadificación de Krouse es generalmente aceptado como la mejor evaluación preoperatoria disponible. Sin embargo, la etapa 2 en la clasificación de Krouse puede requerir una etmoidectomía clásica, o una maxillectomía medial en caso de afectación de la porción medial del seno maxilar, o un Draf 3 o un abordaje externo para una lesión relacionada con los senos frontales.

ABORDAJE CALDWELL Y LUC

Caldwell y Luc describieron la operación Caldwell-Luc hace más de 100 años como el tratamiento quirúrgico para la enfermedad del seno maxilar y todavía goza de un lugar importante en el arsenal de cirujanos otorrinolaringólogos. La lógica detrás de esta cirugía es reemplazar la mucosa enferma y cicatrizada del seno maxilar con nueva mucosa.

En la era previa a los antibióticos, George Caldwell y Guy Luc diseñaron una operación para eliminar el tejido polipoide infectado del antro maxilar, así como para proporcionar drenaje y ventilación del seno (Ungari et al, 2016). Con el desarrollo de antibióticos y endoscopios quirúrgicos, muchas de las indicaciones anteriores han cambiado. Sin embargo, el procedimiento Caldwell-Luc todavía ofrece una exposición óptima para la descompresión de la oftalmopatía de Graves, cirugía del espacio pterigomaxilar, tratamiento de algunos traumatismos maxilares, extracción de cuerpos extraños antrales, reparación de algunas fístulas antrales orales, tratamiento de la osteomielitis maxilar, tumores benignos maxilares y fracasos quirúrgicos endoscópicos.

A pesar de los estudios que muestran claramente el beneficio terapéutico del procedimiento Caldwell-Luc, que implica la eliminación radical de la mucosa maxilar, este procedimiento ha caído en desgracia ahora que se comprende la necesidad de preservar y fomentar la función mucociliar normal. Actualmente, la única indicación para el procedimiento de Caldwell-Luc es una masa en el seno maxilar, como un tumor u osteoma, que no se puede extirpar endoscópicamente a través del meato medio.

2.3 REFERENTES EMPÍRICOS

Jiang et al evaluaron la efectividad del abordaje endonasal endoscópico en pacientes con papiloma invertido nasosinusal. Cada caso se clasificó en una de las cuatro etapas según lo informado por Krouse. Se incluyeron 125 pacientes en este estudio. Hubo 17 pacientes en el estadio 1, 40 en el estadio 2, 57 en el estadio 3 y 11 en el estadio 4. La tasa de recurrencia general fue del 8,0%. No hubo diferencias

significativas en la recurrencia entre las etapas ($p > 0.05$). La recurrencia luego del abordaje endoscópico endonasal (8.4%) y un procedimiento combinado de exposición endoscópica y abierta (5.6%) no fueron significativamente diferentes ($p > 0.05$). La tasa de recurrencia fue significativamente ($p < 0.05$) mayor en pacientes con revisión (15.6%) que en pacientes en los casos primarios (3.8%). El 20% de las recurrencias se observaron hasta 5 años después de la cirugía (Jiang X, 2017).

Mak et al evaluaron las tasas de recurrencia del papiloma invertido nasosinusal después de la cirugía endoscópica y proporcionó una comparación con los sistemas de estadificación. Se analizaron los PI primarios y de revisión desde enero de 2008 hasta diciembre de 2016 de una institución de salud. Se recopilaron datos sobre la demografía del paciente, lugar de origen, enfoques quirúrgicos, duración del seguimiento, recurrencia y el historial de tabaquismo. Cada caso se organizó utilizando los sistemas Krouse, Oikawa, Cannady, Han y Kamel. Se reportan 52 pacientes primarios y 22 de revisión que tuvieron un seguimiento medio de 42,3 (rango: 3-55) meses. Se encontró que 11 casos primarios (21,1%) y 5 casos de revisión (22,7%) tuvieron recurrencias.

Los casos primarios y de revisión tuvieron un tiempo medio de recurrencia de 24.0 (rango: 3-55) y 14.6 (rango: 10-20) meses respectivamente. El historial de tabaquismo tuvo un OR de 0,63 (IC 95%: 0,18-2,22) para la recurrencia. El grupo de edad de 20-39 años presentó las tasas más altas de recurrencia. Los grupos de pacientes definidos por cada sistema de estadificación se compararon mediante análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y pruebas logrank. Los valores de Chi-cuadrado para los sistemas Krouse, Oikawa, Cannady, Han y Kamel fueron 6.73, 7.02, 6.19, 8.23 y 3.29, respectivamente (Mak et al, 2018).

Coutinho G et al analizaron los resultados quirúrgicos de pacientes con papilomas nasosinuales invertidos, de acuerdo con la estadificación de Krouse y los diferentes enfoques quirúrgicos. Se trató de un estudio retrospectivo de pacientes que se sometieron a tratamiento quirúrgico entre 2000 y 2016 en un hospital de referencia nivel III. Se incluyeron 36 casos con una edad media de 60 años, predominantemente masculinos (72%). El período de seguimiento varió de 1

a 16 años, con un promedio de 4.5 años. El estadio Krouse T1 correspondió al 11.1%; T2 ocurrió en el 50% de los casos; mientras que las etapas T3 y T4 representaron el 30,6% y el 8,3% de los pacientes, respectivamente.

La mayoría de los casos fueron abordados por una técnica endoscópica sola (83.3%), con una tasa de recurrencia del 13.3%. Los pacientes tratados mediante un enfoque combinado revelaron una recurrencia del 16,7%. No se informaron diferencias en la tasa de recurrencia al comparar la cirugía endoscópica con las técnicas abiertas o combinadas. El estadio Krouse T3 tuvo una asociación significativa con la recurrencia de papilomas invertidos ($p = 0.023$). Todas las recaídas de papiloma invertido ocurrieron hasta 2 años después de la operación. Se registró un caso de transformación maligna (2,7%) (Coutinho G, 2020).

Kim W et al evaluaron los resultados del tratamiento de los papilomas invertidos sinonasales avanzados según los enfoques quirúrgicos durante un período de 20 años. Un total de 114 pacientes fueron diagnosticados y tratados quirúrgicamente por el papiloma invertido sinonasal. El período de seguimiento varió de 10 meses a 12 años (media 2,8 años). La tasa de recurrencia general fue del 23,7% (27/114). Entre los pacientes clasificados como Krouse en estadio III, el 33.3% (9/27) del grupo de abordaje endoscópico, 11.1% (2/18) del grupo de abordaje degloving medifacial y 25% (2/8) del grupo de abordaje de rinotomía lateral tuvo recurrencias (Kim W, 2015).

Bugter et al 2017 realizaron un análisis retrospectivo del tratamiento quirúrgico de 247 pacientes con papiloma invertido nasosinusal. Los pacientes se agruparon según el abordaje quirúrgico, presentación del tumor (primario, residual y recurrente) y etapa de Krouse. Se observó recurrencia en 20.3%, 28.6% y 35.1% ($p = 0.017$) de los pacientes sometidos a cirugía endoscópica, externa y combinada, respectivamente. Las recurrencias ocurrieron con mayor frecuencia en casos de PI residual vs casos primarios (36.9% vs. 22.3%, $p = 0.021$). La cirugía endoscópica primaria tuvo una tasa de recurrencia del 12,5%, que era comparable a la literatura reciente (11,2%, 161/1433). El número relativamente alto de recurrencias en esta

cohorte se explica por el largo seguimiento y la cirugía previa (incompleta) en el 61.5% de los casos (Bugter et al, 2017).

Meng et al evaluaron el riesgo de recurrencia de los papilomas invertidos sinonasales, en base a un sistema de estadificación desarrollado de acuerdo con el sitio de origen del tumor. Se inscribieron un total de 200 pacientes con PI y se desarrolló un sistema de estadificación basado en los sitios de origen y las tasas correspondientes de recurrencia del tumor en los pacientes. Las tasas de recurrencia para las etapas 1-4 fueron 0 (n = 43), 4.0% (n = 420), 13.4% (n = 134), 36.4% (n = 11), respectivamente (total = 6.4%). Los autores concluyeron que la clasificación basada en el sitio de origen puede ayudar a los cirujanos a seleccionar enfoques quirúrgicos endoscópicos apropiados para minimizar el riesgo de recurrencia (Meng et al, 2019).

Kim J 2017 evaluaron la recurrencia según el tipo de abordaje quirúrgico mediante un metanálisis. Se identificaron estudios relevantes mediante la búsqueda en las siguientes bases de datos: MEDLINE, Embase y Cochrane hasta febrero de 2016. Se usaron modelos de efectos aleatorios para estimar la razón de riesgo (RR) y el intervalo de confianza (IC) del 95%. La escala Newcastle-Ottawa se utilizó para evaluar la calidad de los estudios de cohortes. La muestra estaba conformada por 14 estudios de cohorte retrospectivos con un total de 696 abordajes endoscópicos y 444 abordajes no endoscópicos. El riesgo relativo (RR) agrupado para la recurrencia de PI (endoscópico versus abordaje externo) fue 0.56 [IC 95%: 0.36-0.85, $I^2 = 48.3\%$] (Kim J, 2017).

Peng et al 2019 analizaron los resultados de la resección del papiloma invertido sinonasal por abordaje quirúrgico mediante un metanálisis para determinar el enfoque quirúrgico preferido para el control del tumor. Se incluyeron un total de 96 artículos y 4.134 pacientes con PI. La tasa de recurrencia general fue del 12.80% (322/2515) para el grupo de abordaje endoscópico, 16.58% (182/1098) para el grupo de abordaje externo y 12.60% (65/516) para el grupo de abordaje combinado (Peng et al, 2019).

El metanálisis por modelo de efectos aleatorios mostró que la razón de riesgo resumida (RR) de recurrencia fue de 0.61 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.44 a 0.85, $p = 0.003$), $I^2 = 37.95\%$ para el abordaje endoscópico versus externo; 0,98 (IC del 95%, 0,69 a 1,39, $p = 0,901$), $I^2 = 9,06\%$ para el enfoque endoscópico versus combinado; 1.61 (IC 95%, 1.06 a 2.43, $p = 0.025$), $I^2 = 0.00\%$ para el enfoque externo vs combinado. Después de ajustar el sesgo de publicación, los RR ajustados fueron 0.66 ($p = 0.014$) para endoscópico versus externo; 0,99 ($p = 0,955$) para endoscópico versus combinado; y 1.33 ($p = 0.224$) para externo versus combinado (Peng et al, 2019).

CAPÍTULO III

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 MATERIALES

3.1.1 LOCALIZACIÓN

Se realizó en la unidad técnica de otorrinolaringología (ORL) del hospital de especialidades “Teodoro Maldonado Carbo”. En el hospital en promedio se realizan de 15-20 cirugías semanales en el departamento de ORL. Con un promedio de atención en consulta externa de 150 pacientes al día y en el área de emergencia de 35 pacientes por día. En el año 2011 y 2020 se realizaron más de 2000 cirugías de ORL, de las cuales 104 correspondieron a cirugía por papiloma invertido nasosinusal (Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo, 2016; Villao, 2017).

3.1.2 PERIODO DE INVESTIGACIÓN

Se recuperó retrospectivamente la información de los pacientes desde el 01 de enero del 2011 hasta el 28 de febrero del 2020.

3.1.3 RECURSOS A EMPLEAR

3.1.3.1 RECURSOS HUMANOS

- Investigador.
- Tutor.
- Revisor metodológico.

3.1.3.2 RECURSOS FÍSICOS

- Libros y revistas de otorrinolaringología.
- Programa estadístico SPSS versión 22 y utilitarios de Windows 2013.
- Laptop, escáner e impresora.

3.1.4 UNIVERSO Y MUESTRA

3.1.4.1 UNIVERSO

Está representado por todos los pacientes con diagnóstico de papiloma invertido nasosinusal que fueron atendidos en la unidad técnica del hospital de especialidades

“Teodoro Maldonado Carbo” del 1 de enero del 2011 hasta el 28 de febrero del 2020.

3.1.4.2 MUESTRA

La muestra estuvo compuesta por todos los pacientes que conforman el universo del estudio con diagnóstico de papiloma invertido nasosinusal que recibieron tratamiento endoscópico o combinado en la unidad técnica de otorrinolaringología del hospital de especialidades “Teodoro Maldonado Carbo” del 1 de enero del 2011 hasta el 28 de febrero del 2020 y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión de la investigación. La muestra estuvo dividida en dos grupos según el procedimiento quirúrgico utilizado: Grupo A correspondiente a pacientes tratados endoscópicamente; mientras que los casos tratados mediante un enfoque combinado o abierto pertenecen al Grupo B.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Este estudio es de tipo observacional, es decir no tuvo intervención del investigador, por lo tanto, no existió manipulación de las variables (Tenenbaum, 2017). Es de tipo retrospectivo, porque utiliza datos existentes que se han registrado por motivos distintos a la investigación (Mahajan, 2018). Es de tipo transversal porque el investigador midió el resultado y las variables en los participantes del estudio al mismo tiempo (Setia, 2016) y es de tipo analítico porque buscó la asociación o comparación de variables (Ranganathan, 2019).

3.2.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

No experimental porque no se construyó situaciones o eventos, sino que se observó eventos ya existentes sin que exista la intervención directa del investigador (Ranganathan, 2019; Mahajan, 2018).

3.2.3 NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Relacional: porque es un estudio que buscó asociaciones y correlaciones mediante estadística bivariada e inferencial (Ranganathan, 2019).

3.2.4 OPERACIONALIZACIÓN DE EQUIPOS E INSTRUMENTOS

Se revisó retrospectivamente los registros clínicos, quirúrgicos, radiológicos y patológicos de pacientes con papiloma invertido sinonasal tratado quirúrgicamente. Se recopilaron los siguientes datos: género, edad en la intervención, lado afectado, síntomas en la presentación, tratamientos previos, estadificación de Krouse, origen y extensión de la enfermedad, tipo de cirugía, complicaciones tempranas y tardías, histología, tiempo de seguimiento, recurrencia y malignidad asociada. Se relacionó las tasas de recurrencia de los pacientes con papiloma invertido nasosinusal tratados con el abordaje endoscópico y el abordaje combinado en cada etapa de Krouse de papiloma invertido.

El tratamiento quirúrgico se divide en dos grupos: cirugía endoscópica (abordaje endoscópico endonasal puro) y abordajes combinados (cirugía endoscópica combinada con procedimiento de Caldwell-Luc). Las complicaciones después de la cirugía se clasificó de acuerdo con la clasificación de complicaciones quirúrgicas de Clavien-Dindo:

- Grado I: Cualquier desviación de la atención postoperatoria normal sin necesidad de tratamiento o intervenciones.
- Grado II: Requerir tratamiento farmacológico o transfusión de sangre.
- Grado III: Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
- Grado IV: Complicación que pone en peligro la vida y requiere manejo de IC/UCI.
- Grado V: Muerte de un paciente

Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura internacional en base de datos y repositorios como PubMed, Scielo, Elsevier y Embase, utilizando los siguientes términos de búsqueda: “sinonasal” [All Fields] AND (“papilloma, inverted” [MeSH Terms] OR (“papilloma” [All Fields] AND “inverted” [All Fields]) OR “inverted papilloma” [All Fields] OR (“inverted” [All Fields] AND “papilloma” [All Fields])). Se revisó todos los artículos que se refieren al papiloma invertido sinonasal publicados desde enero del 2015 hasta marzo de 2020, a excepción de artículos de carácter histórico, importantes o pioneros sobre el tema.

Se clasificó como PI primario cuando no se realizó cirugía previa y el diagnóstico se confirmó mediante una biopsia simple. Los pacientes con cirugía previa se dividió en dos grupos: PI residual y recurrente. El PI residual se definió como aquellos que se sometieron a cirugía endoscópica funcional por razones distintas al PI, por lo que se consideró una cirugía tumoral inadecuada. El diagnóstico de papiloma invertido es este grupo inesperado se fundamentó en el examen histopatológico postoperatorio. El PI recurrente se definió como aquellos que se sometieron a una cirugía tumoral adecuada en un hospital, con sospecha preoperatoria o diagnóstico de PI.

3.2.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN/ EXCLUSIÓN

3.2.5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todos los pacientes con diagnóstico de papiloma invertido nasosinusal del hospital de especialidades “Teodoro Maldonado Carbo” durante el periodo del 1 de enero del 2011 hasta el 28 de febrero del 2020.
- Seguimiento mínimo de 12 meses.

3.2.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Cirugías de revisión.
- Malignidad asociada.

3.2.6 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Se empleó un programa de estadística para la tabulación y análisis de la información recabada de las historias clínicas. Si las variables cuantitativas se distribuyen normalmente, los resultados fueron expresados como promedio y desviación estándar (DE); en caso de no existir normalidad, se empleó la mediana y el rango intercuartil (RIC) para su representación. Las diferencias entre dos grupos fueron analizadas mediante la prueba T-student. Los datos cualitativos fueron informados como frecuencias y porcentaje. La asociación entre variables cualitativas fueron analizados mediante la prueba de chi cuadrado. Se empleó odd ratio y riesgo relativo para estimar la intensidad de asociación entre las variables cualitativas.

La regresión logística multivariada se utilizó para investigar la asociación de la estadificación de Krouse, abordaje quirúrgico y el riesgo de recurrencia. El análisis de regresión de Cox se realizó para evaluar la asociación entre las variables del análisis univariado y el tiempo de supervivencia libre de recurrencia. Se utilizó la curva de Kaplan-Meier y la prueba logrank para realizar un análisis de supervivencia de acuerdo a los estadios de la clasificación de Krouse para medir la variable tiempo hasta que ocurra el evento. El análisis de supervivencia utilizó la fecha de la cirugía como punto de partida y la fecha de recurrencia o el último seguimiento libre de recurrencia como punto final.

3.2.7 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El presente estudio es de tipo observacional indirecto, por lo tanto, no constituye riesgo para los pacientes, ya que el investigador no manipuló las variables y solo recogió información de fuentes secundarias, como la historia clínica y reportes de anatomía patológica. Por su carácter académico los resultados obtenidos de la investigación son de uso confidencial de la universidad de Guayaquil y de la institución de salud donde se desarrolló el estudio. Además, se salvaguardó el anonimato de los pacientes que participaron en el análisis de datos.

3.2.8 CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Escala	Indicador	Tipo de variable
Variable independiente				
Papiloma nasosinusal invertido	Diagnóstico histopatológico de papiloma nasosinusal invertido	Presencia de papiloma nasosinusal invertido	§ Presencia § Ausencia	Binomial (cualitativa dicotómica)
Variables dependientes				
Técnica quirúrgica	Procedimiento quirúrgico empleado para el tratamiento del papiloma invertido nasosinusal.	§ Endoscopia § Combinada	Técnica quirúrgica correspondiente	Binomial (cualitativa dicotómica)
Manifestaciones clínicas	Signos y síntomas característicos de papiloma invertido nasosinusal.	§ Obstrucción nasal § Rinorrea § Epistaxis § Expulsión de masa tumoral	Presencia de cuando menos alguna manifestación clínica entre las descritas	Polinomial (cualitativa politómica nominal, mutuamente no excluyente)
Localización del papiloma nasosinusal	Zona de implantación del papiloma invertido nasosinusal	§ Cavidad nasal § Seno maxilar § Seno etmoidal § Senos frontales § Seno esfenoidal	Única localización de la lesión en el seno o localidad anatómica respectiva.	Polinomial (cualitativa politómica nominal, mutuamente excluyente)
Clasificación de Krouse	Este sistema de estadificación que permite clasificar a los pacientes en categorías según el alcance y la ubicación del tumor	Clasificación de Krouse correspondiente.	§ Krouse 1 § Krouse 2 § Krouse 3 § Krouse 4	Polinomial (cualitativa politómica ordinal)
Recurrencia	La detección del papiloma invertido después del tratamiento y de un período de tiempo en el que no se pudo detectar.	Presencia de recurrencia	§ Presencia § Ausencia	Binomial (cualitativa dicotómica)
Tiempo hasta la recurrencia	Tiempo que transcurre hasta que vuelve a aparecer el tumor en el mismo lugar donde se originó	Tiempo de recurrencia correspondiente	§ <12 meses § >12 meses	Binomial (cualitativa dicotómica)
Complicaciones postoperatorias	Sistema que permite utilizar un lenguaje común para clasificar las complicaciones, expresando el grado de las mismas según la complejidad del tratamiento utilizado para su resolución, es de fácil aplicación en la especialidad de otorrinolaringología. Se utilizó la escala de Clavien-Dindo.	Grado de Clavien-Dindo correspondiente	§ Grado I § Grado II § Grado III § Grado IV § Grado V	Polinomial (cualitativa politómica ordinal)
Variables intervinientes				
Edad	Edad en años desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de la cirugía	Años	§ Joven adulto (18-39 años) § Adulto (40-64 años) § Adulto mayor (≥65 años)	Polinomial (cualitativa politómica ordinal)
Sexo	Características fenotípicas y genotípicas que conciden con la definición biológica de hombre y mujer	§ Masculino Femenino	§ Sexo correspondiente	Binomial (cualitativa dicotómica)

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

4.1. Objetivo específico I: Características clínicas y demográficas

Durante los aproximadamente diez años del periodo de estudio (01.01.2011 – 28.02.2020) se atendió 2865 casos con patología tumoral (benigna o maligna) a nivel nasosinusal, de los cuales 2761 fueron excluidos por distintos motivos (tratarse de patología distinta al papiloma nasosinusal invertido, seguimiento <12 meses, cirugía de revisión o malignidad asociada al papiloma). Finalmente se recuperó 104 casos, de los cuales en 56/104 (53.8%) se practicó cirugía endoscópica, y en 48/104 (46.2%) cirugía combinada. En el flujograma *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) ilustrado en el **Anexo 8**, se detalla el proceso de selección de casos en este estudio.

La mayoría de los pacientes intervenidos presentaron un rango de edad ≥ 60 años (61/104; 58.7%), 40/104 (38.5%) eran de género femenino y 64/104 (61.5%) de género masculino. La localización más frecuente del papiloma nasosinusal fue a nivel maxilar (44/104; 44.2%), seguido de etmoidal (31/104; 29.8%), cavidad nasal (24/104; 23.1%) y frontal (3/104; 2.9%). Casi todos los casos debutaron con obstrucción nasal (103/104; 99%), casi todos asociado con rinorrea (99/104; 95.2%) y la mitad con epistaxis (53/104; 50%). La extensión de las lesiones estimada mediante la clasificación de Krouse permitió definir que 24/104 (23.1%) de los casos se limitaban a la cavidad nasal, 52/104 (50.0%) los senos etmoidales, 25/104

(24%) los senos maxilares, esfenoidal y/o frontal, y 3/104 (2.9%) presentaron extensión extranasal/sinusal propiamente (**tabla 1**).

Las características clínicas demográficas pre-abordaje quirúrgico estudiadas en esta población guardaron proporciones semejantes entre los grupos de estudio, excepto la localización de la lesión y la presentación clínica con epistaxis. Se observó que un 14.6% de los casos intervenidos mediante cirugía combinada presentaban localización en cavidad nasal, en contraste con un 30.4% de casos intervenidos mediante cirugía endoscópica, en esta misma situación anatómica. Lo contrario, mientras el 59.6% de los casos restantes atendidos mediante cirugía endoscópica se encontraron en región maxilar u etmoidal, más del 80% de los casos intervenidos mediante abordaje combinado se encontraron incluso en región frontal. Una localización más alejada de la cavidad nasal propiamente (ejemplo: maxilar, etmoidal y frontal) presenta una asociación moderadamente significativa para con la elección del abordaje combinado en comparación con el endoscópico (OR 1.552; IC 95% 0.947 - 2.606; $P=0.073$). La presentación clínica con epistaxis fue más frecuente entre quienes fueron atendidos mediante abordaje endoscópico (60.7%) vs. combinado (39.6%), existiendo una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables (OR 2.358; IC 95% 1.080 - 5.263; $P=0.05$).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de la población de estudio, estratificadas según el tipo de abordaje: cirugía endoscópica o combinada.

	Total (N=104)	Endoscopía (n=56)	Combinado (n=48)	P-valor
Edad (años), n (%)				0.314 ^a
18-39	9 (8.7)	6 (10.7)	3 (6.2)	
40-59	34 (32.7)	21 (37.5)	13 (27.1)	
≥60	61 (58.7)	29 (51.8)	32 (66.7)	
Sexo, n (%)				0.988 ^b
Femenino	40 (38.5)	21 (37.5)	19 (39.6)	
Masculino	64 (61.5)	35 (62.5)	29 (60.4)	
Localización de la lesión, n (%)				0.073 ^a
Cavidad nasal	24 (23.1)	17 (30.4)	7 (14.6)	
Maxilar	46 (44.2)	22 (39.3)	24 (50.0)	
Etmoidal	31 (29.8)	17 (30.4)	14 (29.2)	
Frontales	3 (2.9)	-	3 (6.2)	
Presentación clínica, n (%)				
Obstrucción nasal	103 (99.0)	56 (100)	47 (97.9)	0.462 ^a
Rinorrea	99 (95.2)	54 (96.4)	45 (93.8)	0.660 ^a
Epistaxis	53 (51.0)	34 (60.7)	19 (39.6)	0.050 ^b
Clasificación de Krouse, n (%)				0.131 ^a
I	24 (23.1)	10 (17.9)	14 (29.2)	
II	52 (50.0)	26 (46.4)	26 (54.2)	
III	25 (24.0)	18 (32.1)	7 (14.6)	
IV	3 (2.9)	2 (3.6)	1 (2.1)	

a. Prueba exacta de Fisher.

b. Prueba chi-cuadrado de Pearson.

Fuente: Autor.

Análisis: La mayoría de los pacientes intervenidos por papiloma nasal invertido fueron adultos mayores de género masculino, con lesiones maxilares, quienes debutaron con síntomas de obstrucción nasal o rinorrea, Krouse II. Con la salvedad de la localización de la lesión y el debut con epistaxis, tales características fueron semejantes entre quienes fueron encaminados a cirugía endoscópica o combinada. Se observó una asociación entre una lesión más alejada de la cavidad nasal y la elección del tratamiento combinado, o bien el debut con epistaxis y la elección del tratamiento endoscópico.

4.2. Objetivo específico II: Tasa e intervalo de recurrencia postoperatoria en cirugía endoscópica y combinada

Posterior al tratamiento, 15/104 (14.4%) de los casos presentaron recurrencia. De estos casos, 12/15 (80%) correspondientes al grupo tratado con cirugía endoscópica y 3/15 (20%) tras el tratamiento combinado (OR 4.090; IC 95% 1.202 - 18.852; $P=0.612$).

El tiempo hasta la recurrencia fue menor a doce meses en 7/15 casos, y mayor a doce meses en otros 8/15 ($P=1.000$). En 16/104 (15.4%) casos se documentó cuando menos un evento adverso: 7/16 epistaxis, 8/16 infecciones y 7/16 sinequias.

De estos 13/16 (81%) casos fueron post-cirugía endoscópica y 3/16 (19%) post-cirugía combinada (**tabla 2**). Como se puede observar, la elección de la cirugía combinada se asoció a una significativa menor tasa de eventos adversos post-intervención (OR 0.220; IC 95% 0.048 - 0.741; $P=0.027$).

Tabla 2. Seguimiento clínico a los pacientes intervenidos.

	Total (N=104)	Endoscopia (n=56)	Combinado (n=48)	P-valor
Recurrencia, n (%)	15 (14.4)	12 (21.4)	3 (6.2)	0.0474 ^a
Tiempo hasta la recurrencia, n (%)				1.0000 ^a
Hasta doce meses	7/15	6/12	1/3	
Más de doce meses	8/15	6/12	2/3	
Eventos adversos, n (%)	16 (15.4)	13 (23.2)	3 (6.2)	0.027 ^a
Epistaxis	7/16	5/13	2/3	
Infecciones	8/16	7/13	1/3	
Sinequias	7/16	4/13	3/3	
Clavien-Dindo, n (%)				0.049 ^a
I	81 (77.9)	38 (67.9)	43 (89.6)	
II	8 (7.7)	6 (10.7)	2 (4.2)	
III	11 (10.6)	8 (14.3)	3 (6.2)	
IV	4 (3.8)	4 (7.1)	-	

a. Prueba exacta de Fisher.

Fuente: Autor.

Análisis: En comparación con la cirugía endoscópica, aquellos pacientes intervenidos a través de la cirugía combinada presentaron menor tasa de recurrencia (6.2% vs. 21.4%; $P=0.0474$), menor tasa de eventos adversos (6.2% vs. 23.2%; $P=0.027$) y menor gravedad en las comorbilidades según la clasificación de Clavien-Dindo (casos con comorbilidades > grado I del 10.4% vs. 32.1%; $P=0.049$).

4.3. Objetivo específico III: Factores de riesgo de recurrencia del papiloma invertido nasosinusal

En la **tabla 3** se describe las características clínicas y demográficas de la población de estudio, estratificadas según la ausencia o presencia de recurrencia del papiloma invertido nasosinusal, post-intervención. Ni la edad, ni el género, debut con obstrucción nasal o epistaxis se asociaron para con la recurrencia post-intervención. Sin embargo, sí se observó que, a mayor cercanía de la lesión hacia la cavidad nasal, menor riesgo de recidiva. Por ejemplo, El 70.8% de los casos que no presentaron recidiva post-intervención se localizaban en cavidad nasal o maxilar, en comparación con el 46.6% de los casos que sí presentaron recidiva post-intervención [OR 0.455 (IC 95% 0.207 – 0.928; $P=0.036$)].

El 80% de los casos que recidivaron no presentaron rinorrea, en comparación con el 97.8% que no recidivaron [OR 0.091 (IC 95% 0.011 – 0.606; $P=0.013$)]. Una clasificación de Krouse I-II estuvo significativamente menos asociada a recidiva. El 80.9% de los casos que no recidivaron eran Krouse I-II, en comparación con solamente un 26.7% de los que sí recidivaron [OR 0.149 (IC 95% 0.048 – 0.367; $P<.001$)]. Como se ha descrito anteriormente, la cirugía endoscópica constituyó en este estudio un factor asociado al desarrollo de recidiva. El 80% de los casos que recidivaron fueron intervenidos mediante este abordaje, en comparación con el 49.4% de los que no recidivaron [OR 4.090 (IC 95% 1.202 - 18.85; $P=0.038$)]. En la **tabla 4** se describe un análisis multivariado del que se concluye que estos cuatro son factores independientes de recurrencia post-intervención.

Tabla 3. Características clínicas y demográficas de la población de estudio, estratificadas según la ausencia o presencia de recurrencia del papiloma invertido nasosinusal, post-intervención.

	Total (N=104)	Ausencia de recurrencia (n=89)	Presencia de recurrencia (n=15)	P-valor
Edad (años), n (%)				0.1355 ^a
18-39	9 (8.7)	7 (7.9)	2 (13.3)	
40-59	34 (32.7)	32 (36.0)	2 (13.3)	
≥60	61 (58.7)	50 (56.2)	11 (73.3)	
Sexo, n (%)				0.154 ^a
Masculino	64 (61.5)	52 (58.4)	12 (80.0)	
Femenino	40 (38.5)	37 (41.6)	3 (20.0)	
Localización de la lesión, n (%)				0.0762 ^a
Cavidad nasal	24 (23.1)	22 (24.7)	2 (13.3)	
Maxilar	46 (44.2)	41 (46.1)	5 (33.3)	
Etmoidal	31 (29.8)	25 (28.1)	6 (40.0)	
Frontales	3 (2.9)	1 (1.1)	2 (13.3)	
Presentación clínica, n (%)				
Obstrucción nasal	103 (99.0)	89 (100)	14 (93.3)	0.1442 ^a
Rinorrea	99 (95.2)	87 (97.8)	12 (80.0)	0.0207 ^a
Epistaxis	53 (51.0)	44 (49.4)	9 (60.0)	0.5792 ^a
Clasificación de Krouse, n (%)				0.0474 ^a
I	24 (23.1)	23 (25.8)	1 (6.7)	
II	52 (50.0)	49 (55.1)	3 (20.0)	
III	25 (24.0)	17 (19.1)	8 (53.3)	
IV	3 (2.9)	-	3 (20.0)	
Tipo de cirugía, n (%)				<.001 ^a
Endoscópica	56 (53.8)	44 (49.4)	12 (80.0)	
Combinada	48 (46.2)	45 (50.6)	3 (20.0)	

a. Prueba exacta de Fisher.

Fuente: Autor.

Análisis: El 14.4% de los casos tratados en esta serie presentaron recidiva. Entre los factores asociados a la presencia de recidiva figuran una localización más distal a la cavidad nasal, ausencia de rinorrea al debut, clasificación de Krouse III-IV y cirugía endoscópica.

Tabla 4. Características clínicas y demográficas asociadas para con la recurrencia post-intervención del papiloma invertido nasosinusal [OR (IC 95%; *P*-valor)].

	Análisis univariado	Análisis multivariado
Localización de la lesión	0.455 (0.207 - 0.928; 0.036)	0.348 (0.1 - 0.872; 0.032)
Rinorrea	0.091 (0.011 - 0.606; 0.013)	0.031 (0.1 - 2.046; 0.247)
Clasificación de Krouse	0.149 (0.048 - 0.367; <.001)	0.181 (0.1 - 0.500; 0.003)
Tipo de cirugía	4.090 (1.202 - 18.85; 0.038)	6.690 (1.0 - 63.72; 0.049)

Fuente: Autor.

Análisis: Una localización de la lesión más proximal hacia la cavidad nasal, presencia de rinorrea al debut y una clasificación de Krouse I-II son factores protectores independientes de recidiva post-intervención del papiloma nasal invertido. La cirugía endoscópica por su parte, es un factor de riesgo independiente de recidiva post-intervención de esta patología.

4.4. Objetivo específico IV: Principales complicaciones postoperatorias de la cirugía endoscópica y combinada en el tratamiento del papiloma nasosinusal

En 16/104 (15.4%) casos se documentó cuando menos un evento adverso: 7/16 epistaxis, 8/16 infecciones y 7/16 sinequias. En total, 22 distintos eventos adversos tomaron lugar en estos 16 casos. Como está detallado en la **tabla 2**, la cirugía combinada se asoció con menor tasa de eventos adversos (OR 4.534; IC 95% 1.349 - 20.78; $P=0.027$). La gravedad de los eventos adversos, estimada mediante la clasificación de Clavien-Dindo, fue significativamente más grave entre aquellos casos tratados mediante cirugía endoscópica en comparación con la cirugía combinada (OR 3.210; IC 95% 1.253 – 5.389; $P=0.049$).

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

5.1. Objetivo específico I: Características clínicas y demográficas

En el presente estudio, la mayoría de los pacientes intervenidos por papiloma nasal invertido fueron adultos mayores (58.7%) de género masculino (38.5%), con lesiones maxilares, quienes debutaron con síntomas de obstrucción nasal (99%) o rinorrea (95.2%), Krouse II (50%). Aproximadamente la mitad de los casos se trataron mediante cirugía endoscópica, y la otra mitad, cirugía combinada. Esto es parcialmente semejante al estudio de Countinho G, en donde si bien la mediana de edad fue de 60 años, el 72% eran de género masculino. Sin embargo, el 50% de los casos también eran Krouse II. Solo el 30% de los casos fue tratado mediante cirugía endoscópica (Countinho G, 2020).

Con la salvedad de la localización de la lesión y el debut con epistaxis, tales características fueron semejantes entre quienes fueron encaminados a cirugía endoscópica o combinada. Se observó una asociación entre una lesión más alejada de la cavidad nasal y la elección del tratamiento combinado ($P=0.073$), o bien el debut con epistaxis y la elección del tratamiento endoscópico ($P=0.05$). Sham C et al describió en su serie de 28 casos de papilomas frontales, que 7/28 se encontraban más alejados de la cavidad nasal (5/7 en seno frontal y 2/7 bilateral); y de estos, en 6/7 se indicó el tratamiento combinado (Sham C, 2020). Si bien no es un estándar categórico, en el contexto de la discreción clínica, frente a una lesión más cercana

o alejada de la cavidad nasal, será más frecuente el elegir un tratamiento endoscópico o combinado, respectivamente.

5.2. Objetivo específico II: Tasa e intervalo de recurrencia postoperatoria en cirugía endoscópica y combinada

Entre el 2005 y el 2016 fueron realizados aproximadamente sesenta y cuatro estudios observacionales encaminados a describir la experiencia clínica tras el manejo del papiloma invertido bien de forma endoscópica y/o combinada. De estos, veinte y tres fueron estudios de cohorte prospectivos, de los cuales se recuperó un total de 1989 pacientes con un seguimiento medio de 54,5 meses. De estos, 1433 pacientes fueron tratados endoscópicamente; 161 (11,2%) desarrollaron algún tipo de recurrencia. La tasa de recurrencia informada por cada publicación varió del 0 al 30%. Siete artículos informaron un total de 32 (12,3%) recurrencias en 260 pacientes tratados con un enfoque combinado. Se produjo 54 (18,2%) recidivas en un total de 296 procedimientos externos (Bugter et al, 2017) (**Anexo 9**).

En el presente estudio, 15/104 (14.4%) de los casos presentaron recurrencia. El 21.4% de los casos tratados mediante cirugía endoscópica presentaron recurrencia, en comparación con el 6.2% de los casos intervenidos mediante cirugía combinada. (OR 4.090; IC 95% 1.202 – 18.852; $P=0.612$). Un reciente meta-análisis de prevalencias estimó una tasa de recurrencia post-intervención del 13.8%. La tasa de recurrencia post-cirugía endoscópica fue del 14.9%, y del 12.9% en el caso de la cirugía abierta. La cirugía abierta está significativamente más asociada para con una menor tasa de recidiva (OR 0.61; IC 95% 0.40 – 0.02; $P=0.02$) (Goudakos J, et al;

2018). Sin embargo, otro reciente meta-análisis concluyó que si bien la cirugía endoscópica presenta mayor tasa de recurrencia en comparación con la cirugía combinada (12.8% vs. 12.6%), tal diferencia no es significativa ($P=0.955$) (Peng R et al, 2019). En estos dos meta-análisis se determinó que la cirugía combinada presenta una frecuencia menor (12.6-12.9%) en comparación con la cirugía endoscópica (12.8-14.9%), aunque tal diferencia no fue significativa en el de Peng R et al ($P=0.955$).

5.3. Objetivo específico III: Factores de riesgo de recurrencia del papiloma invertido nasosinusal

En este estudio se ha establecido que una localización de la lesión más proximal hacia la cavidad nasal [OR 0.348 (IC 95% 0.1 – 0.872; $P=0.032$)], presencia de rinorrea al debut [OR 0.031 (IC 95% 0.1 - 2.046; $P=0.247$)] y una clasificación de Krouse I-II [OR 0.181 (IC 95% 0.1 - 0.500; $P=0.003$)] son factores protectores independientes de recidiva post-intervención del papiloma nasal invertido. La cirugía endoscópica por su parte, es un factor de riesgo independiente de recidiva post-intervención de esta patología [OR 6.690 (IC 95% 1.0 - 63.72; $P=0.049$)].

El trabajo de 130 casos realizado por Minni A et al (2021) determinó unos denominados factores predictores de recurrencia, semejantes a los encontrados en este estudio (Minni A et al, 2021). Con una recurrencia del 9.2%, los factores demográficos asociados a recurrencia fueron el tabaquismo ($P=0.038$) y la exposición laboral a asbesto ($P=0.011$). La clasificación de Krouse no se asoció significativa para con la recidiva, pero sí el estadio de Dragonetti-Minni ($P=0.045$),

no empleada en este estudio. La cirugía endoscópica también estuvo significativamente asociada para con la recidiva ($P=0.045$) (Minni A et al; 2021).

5.4. Objetivo específico IV: Principales complicaciones postoperatorias de la cirugía endoscópica y combinada en el tratamiento del papiloma nasosinusal

En el presente estudio, en 16/104 (15.4%) casos se documentó cuando menos un evento adverso: 7/16 epistaxis, 8/16 infecciones y 7/16 sinequias. La cirugía combinada se asoció para con un menor número de eventos adversos (OR 4.534; IC 95% 1.349 - 20.78; $P=0.027$). La gravedad de los eventos adversos, estimada mediante la clasificación de Clavien-Dindo, fue significativamente más grave entre aquellos casos tratados mediante cirugía endoscópica en comparación con la cirugía combinada (OR 3.210; IC 95% 1.253 – 5.389; $P=0.049$). Esta tasa de eventos adversos fue un poco más alta respecto a la descrita por He X et al y por Jiang X et al (2017), del 6% y 8%, respectivamente (He X et al, 2021; Jian X, 2017).

5.3. Limitaciones del estudio

El presente estudio cuenta con varias limitaciones. Por un lado, se trata de un estudio de recuperación retrospectiva. En segundo lugar, se concentró en dos abordajes (endoscópico y combinado), antes que externo. En tercer lugar, la muestra obtenida fue mediante censo poblacional de los casos atendidos, antes que a través de una estimación por cálculo de muestra. La ausencia de significancia entre los resultados terapéuticos entre ambos abordajes puede deberse a este factor.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

El papiloma invertido es una patología principalmente de la edad adulta, con una relación de género de 2:1 entre hombres y mujeres, respectivamente. Se localiza más frecuentemente en los senos maxilar y etmoidal y debuta con obstrucción nasal y rinorrea; solo con epistaxis en la mitad de los casos. Pocos casos debutan con una clasificación de Krouse III-IV.

La tasa de recurrencia es de aproximadamente uno en diez casos. Más de la mitad de los casos recurren posterior a los 12 meses post-intervención.

Una localización de la lesión más proximal hacia la cavidad nasal, presencia de rinorrea al debut y una clasificación de Krouse I-II son factores protectores independientes de recidiva post-intervención del papiloma nasal invertido. La cirugía endoscópica por su parte, es un factor de riesgo independiente de recidiva post-intervención de esta patología.

La cirugía combinada presentó una tasa significativamente menor de recurrencia y eventos adversos en comparación para con la cirugía endoscópica.

6.2. Recomendaciones

Es importante realizar un seguimiento clínico prolongado o incluso de por vida en estos pacientes, ya que en algunos trabajos se ha observado recurrencias aún después de los veinticuatro meses.

Se recomienda la realización de estudios prospectivos y ensayos clínicos aleatorizados encaminados a confirmar la superior eficacia y seguridad de la técnica combinada en comparación a la endoscópica en el abordaje del papiloma invertido.

BIBLIOGRAFÍA

- Belli, E., Kapitonov, A., & Zappalà, M. (2021). Endoscopic Techniques of Skull Base Reconstruction. In *Innovations and New Developments in Craniomaxillofacial Reconstruction* (pp. 117-124). Springer, Cham.
- Bugter et al. (2017). Surgical management of inverted papilloma; a single-center analysis of 247 patients with long follow-up. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. Vol. 46 (1):67.
- Coutinho G. (2020). Surgical outcomes of sinonasal inverted papilloma: a 17 year review. *Braz J Otorhinolaryngol*. Vol. 86(3):315-320. doi:10.1016/j.bjorl.2018.12.011.
- Deosthale, N., Patil, P., Khadakar, S., Garikapati, P., Dhote, K., Dhoke, P., ... & Deshmukh, A. (2021). A Clinicopathological Profile of Sino-nasal Masses at a Tertiary Care Hospital: A Descriptive Study. *Bengal Journal of Otolaryngology and Head Neck Surgery*, 29(2), 133-139.
- Gamrot-Wrzoł M. (2017). Risk Factors of Recurrence and Malignant Transformation of Sinonasal Inverted Papilloma. *Biomed Res Int*. 2017:9195163. doi:10.1155/2017/9195163.
- Goudakos et al. (2018). Endoscopic Resection of Sinonasal Inverted Papilloma: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Rhinol Allergy*. Vol. 32(3):167-174. doi:10.1177/1945892418765004.
- He, X., & Wang, Y. (2021). Clinical characteristics of sinonasal inverted papilloma associated with recurrence and malignant transformation. *Auris Nasus Larynx*, 48(6), 1105-1108.
- Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo. (27 de Jan de 2016). Estadísticas Departamento de Otorrinolaringología. Secretaría de Otorrinolaringología. Guayaquil, Ecuador.
- Jiang X. (2017). Endoscopic surgery of a sinonasal inverted papilloma: Surgical strategy, follow-up, and recurrence rate. *Am J Rhinol Allergy*. Vol. 31(1):51-55. doi:10.2500/ajra.2017.31.4387.
- Kim J. (2017). Recurrence of sinonasal inverted papilloma following surgical approach: A meta-analysis. *Laryngoscope*. Vol. 127(1):52-58. doi:10.1002/lary.26222.
- Kim W. (2015). Treatment outcomes of sinonasal inverted papillomas according to surgical approaches. *Acta Otolaryngol*. Vol. 130 (4):493-497. doi:10.3109/00016480903311211.
- Krouse J. (2000). Development of a staging system for inverted papilloma. *Laryngoscope*. Vol. 110 (6):965-968. doi:10.1097/00005537-200006000-00015.
- Lisan , Q. (2016). Sinonasal inverted papilloma: From diagnosis to treatment. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. Vol. 133(5):337-341. doi: 10.1016/j.anorl.2016.03.006.
- Lisan Q. (2017). Association of Krouse Classification for Sinonasal Inverted Papilloma With Recurrence: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. Vol. 143(11):1104-1110. doi:10.1001/jamaoto.2017.1686.

- Mahajan. (2018). *Methods in Biostatistics for Medical Student and Research Workers*. Cap 13: Designing and Methodology of An Experiment, or A Study. 7th edition. JAYPEE.
- Mak et al. (2018). Sinonasal inverted papilloma recurrence rates and evaluation of current staging systems. *Rhinology*. Vol. 56(4):407-414. doi:10.4193/Rhin18.039.
- Maleš, J., Mendeš, T., Včeva, A., Zubčić, Ž., Mihalj, H., Šestak, A., & Bogović, V. (2021). Inverted papilloma: a twenty years retrospective study from one institution. *Medica Jadertina*, 51(2), 131-136.
- Meng et al. (2019). Origin site-based staging system of sinonasal inverted papilloma for application to endoscopic sinus surgery. *Head Neck*. Vol. 41(2):440-447. doi:10.1002/hed.25435.
- Minni, A., Gera, R., Bulgheroni, C., Ralli, M., Cialente, F., Candelori, F., ... & Dragonetti, A. (2021). Endoscopic resection of sinonasal inverted papilloma: a multivariate retrospective analysis of factors affecting recurrence and persistence. *Ear, Nose & Throat Journal*, 100(5_suppl), 542S-548S.
- Ndiaye et al. (2019). Papillome inversé: à propos de 13 cas au Service d'Oto-Rhino-Laryngologie du Centre Hospitalier National Universitaire de Fann [Inverted papilloma: a study of 13 cases in the Oto-Rhino-Laryngology at the National University Hospital of Fann]. *Pan Afr Med J*. Vol. 34:71. doi:10.11604/pamj.2019.34.71.19888.
- Papagiannopoulos et al. (2020). Inverted papilloma is associated with greater radiographic inflammatory disease than other sinonasal malignancy. *Int Forum Allergy Rhinol*. Vol. 10(3):278-281. doi:10.1002/alr.22484.
- Peng et al. (2019). Outcomes of sinonasal inverted papilloma resection by surgical approach: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. Vol. 9(6):573-581. doi:10.1002/alr.22305.
- Pietrobon et al. (2019). Surgical management of inverted papilloma involving the frontal sinus: a practical algorithm for treatment planning. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. Vol. 39(1):28-39. doi:10.14639/0392-100X-2313.
- Ranganathan. (2019). Study designs: Part 3 - Analytical observational studies. *Perspect Clin Res*. Vol.10(2):91-94. doi:10.4103/picr.PICR_35_19.
- Russo, C., Elefante, A., Romano, A., Cama, A., Erra, M., Ugga, L., ... & Cantone, E. (2021). A multimodal diagnostic approach to inverted papilloma: Proposal of a novel diagnostic flow-chart. *Current Problems in Diagnostic Radiology*, 50(4), 499-504.
- Salem, M., Stavrakas, M., & Khalil, H. S. (2021). Inverted Papilloma. In *Rhinology and Anterior Skull Base Surgery* (pp. 195-198). Springer, Cham.
- Sbrana, M. F., Borges, R. F. R., Pinna, F. D. R., Brandão Neto, D., & Voegels, R. L. (2021). Sinonasal inverted papilloma: rate of recurrence and malignant transformation in 44 operated patients. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 87, 80-84.
- Setia. (2016). *Methodology Series Module 3: Cross-sectional Studies*. Indian J Dermatol. Vol.61(3):261-264. doi:10.4103/0019-5154.182410.
- Sham C. (2020). Frontal inverted papillomas: A 25-year study. *Laryngoscope*. Vol. 130(7):1622-1628. doi:10.1002/lary.28245.

- Sham et al. (2012). Prevalence of human papillomavirus, Epstein-Barr virus, p21, and p53 expression in sinonasal inverted papilloma, nasal polyp, and hypertrophied turbinate in Hong Kong patients. *Head Neck*. Vol. 34:520–533. [P.
- Shanmugaratnam K. (1993). The World Health Organization histological classification of tumours of the upper respiratory tract and ear. A commentary on the second edition. *Cancer*. Vol. 71 (1): 2689-97.
- Spinos, D., Kalamatianos, T., Terzakis, D., Piagkou, M., & Georgalas, C. (2021). Treatment strategies for inverted papillomas with intracranial or intraorbital involvement. *The Journal of Laryngology & Otology*, 135(10), 904-910.
- Sun Q. (2017). Advances in recurrence and malignant transformation of sinonasal inverted papillomas (Review). *Oncology Letters*. Vol. 13 (1): 4585-4592. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6089>.
- Takahashi et al. (2016). Endoscopic surgical management of sinonasal inverted papilloma extending to frontal sinuses. *Otolaryngol Pol*. Vol. 70(6):26-32. doi:10.5604/01.3001.0009.3801.
- Tenenbaum. (2017). Research in sport sciences. Quantitative and qualitative approaches. Meyer & Meyer sport, 2015. .
- Tong, C. C., & Palmer, J. N. (2021). Updates in the cause of sinonasal inverted papilloma and malignant transformation to squamous cell carcinoma. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 29(1), 59-64.
- Ungari et al. (2016). Management and treatment of sinonasal inverted papilloma. *Ann Stomatol (Roma)*. Vol. 6 (3-4):87-90. doi:10.11138/ads/2015.6.3.087.
- Villao. (2017). Manejo quirúrgico de los tumores benignos de glándula parótida y sus complicaciones. Hospital Teodoro Maldonado Carbo 2015-2017. Universidad de Guayaquil. Coordinación de posgrado. Tesis de especialidad.
- Wang M. (2016). Etiology of sinonasal inverted papilloma: A narrative review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. Vol. 3 (1): 54-58. doi: 10.1016 / j.wjorl.2016.11.004.
- Yang, P., Meng, G., Shu, Q., Dong, Y., Li, C., Lu, Y., & Li, J. (2021). A Short-Term Efficacy of Anlotinib in the Treatment of Refractory Nasopharyngeal Inverted Papilloma: A Case Report. *Frontiers in Oncology*, 3189.

ANEXO 1. FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE GRADUADOS

SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES TEODORO MALDONADO CARBO

Numero HC: Nombres:

I. DATOS FILIACIÓN.

Edad: años Fecha de nacimiento:.....
Lugar de residencia: Lugar de procedencia:.....
Ocupación:..... Año ingreso:..... Mes ingreso.....
Escolaridad:..... Ocupación.....
Fecha ingreso..... Fecha de egreso.....
Días de hospitalización..... Estado civil:

II. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

• **Localización**

- Cavidad nasal ()
- Seno maxilar ()
- Seno etmoidal ()

- Senos frontales ()
- Seno esfenoidal ()
- **Manifestaciones clínicas**
 - Obstrucción nasal ()
 - Rinorrea ()
 - Epistaxis ()
 - Expulsión de masa tumoral ()
 - Otros _____
- **Clasificación de Krouse**
 - Tipo I ()
 - Tipo II ()
 - Tipo III ()
 - Tipo IV ()
- **Técnica quirúrgica**
 - Endoscopía ()
 - Combinada ()

IV. RESULTADOS POSTOPERATORIOS

- Complicaciones: Si () No ()
- Tipo de complicaciones: _____
- Clasificación de Clavien-Dindo:
 - Grado I ()
 - Grado II ()
 - Grado III ()
 - Grado IV ()
 - Grado V ()
- Recurrencia: Si _____ No _____
- Tiempo de recurrencia: _____

ANEXO 2. MATRIZ DE DATOS

N°	NOMBRES Y APELLIDOS	HC	GÉNERO	EDAD	TIPO CIRUGIA	LOCALIZACIÓN	MANIFESTACIONES CLINICAS		
							OBSTRUCCION NASAL	RINORREA	EPISTAXIS
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									

Autor: Rosalba Katherine Valdez Coello.

ANEXO 3. MATRIZ DE DATOS

1=ESTADIO I
2=ESTADIO II
3=ESTADIO III
4=ESTADIO IV

1=SI
2=NO

1=SI
2=NO

1=GRADO I
2=GRADO II
3=GRADO III
4=GRADO IV
5=GRADO V

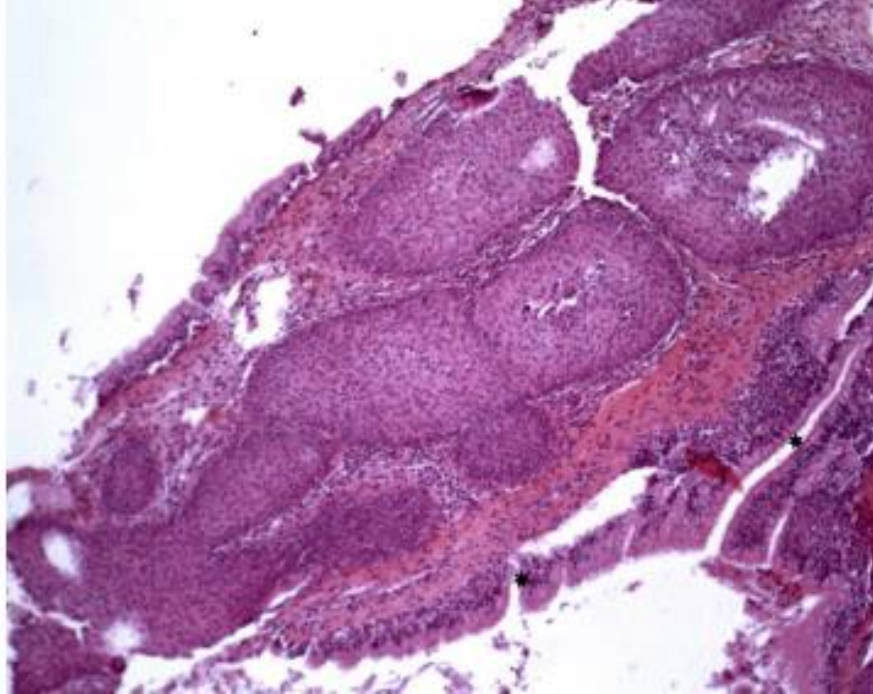
1=SI 1=SI 1=SI
2=NO 2=NO 2=NO

TIPO DE COMPLICACIONES

Nº	CLASIFICACION KROUSE	RECURRENCIA	TIEMPO DE RECURRENCIA	COMPLICAC.	CLAVIEN-DINDO			
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								

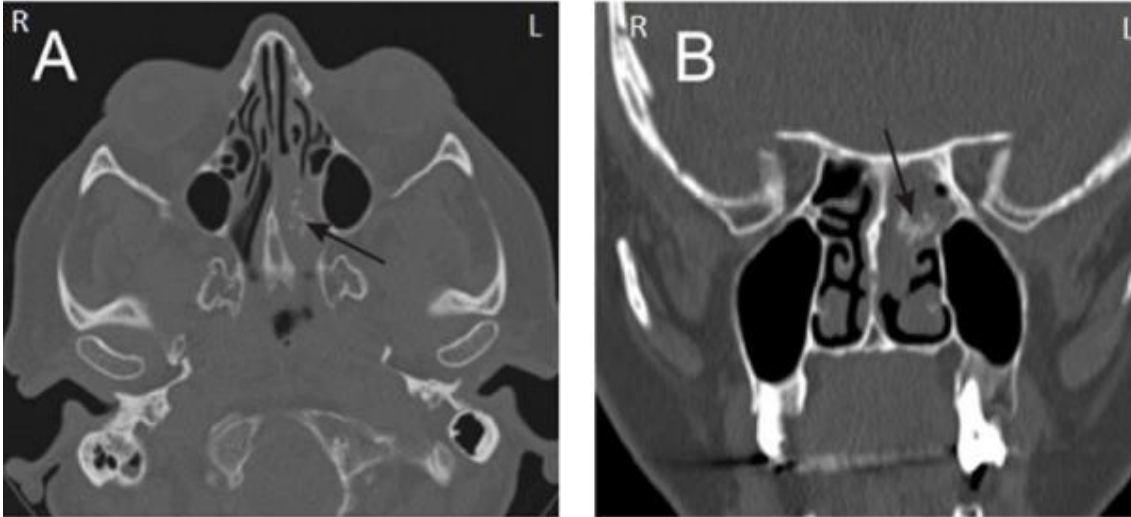
Autor: Rosalba Katherine Valdez Coello.

ANEXO 4. CORTE HISTOLÓGICO DEL PAPILOMA INVERTIDO SINONASAL. INVAGINACIÓN DEL EPITELIO SUPERFICIAL EN EL ESTROMA SUBYACENTE (ASTERISCOS NEGROS).



Fuente: Mak et al. (2018). Sinonasal inverted papilloma recurrence rates and evaluation of current staging systems. *Rhinology*. Vol. 56 (4):407-414. doi:10.4193/Rhin18.039.

ANEXO 5. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA A LO LARGO DEL PLANO TRANSVERSAL (A) Y FRONTAL (B) EN UN PACIENTE CON PAPILOMA INVERTIDO DE LA CAVIDAD NASAL Y CELDAS ETMOIDALES EN EL LADO IZQUIERDO. LAS FLECHAS INDICAN HIPEROSTOSIS FOCAL



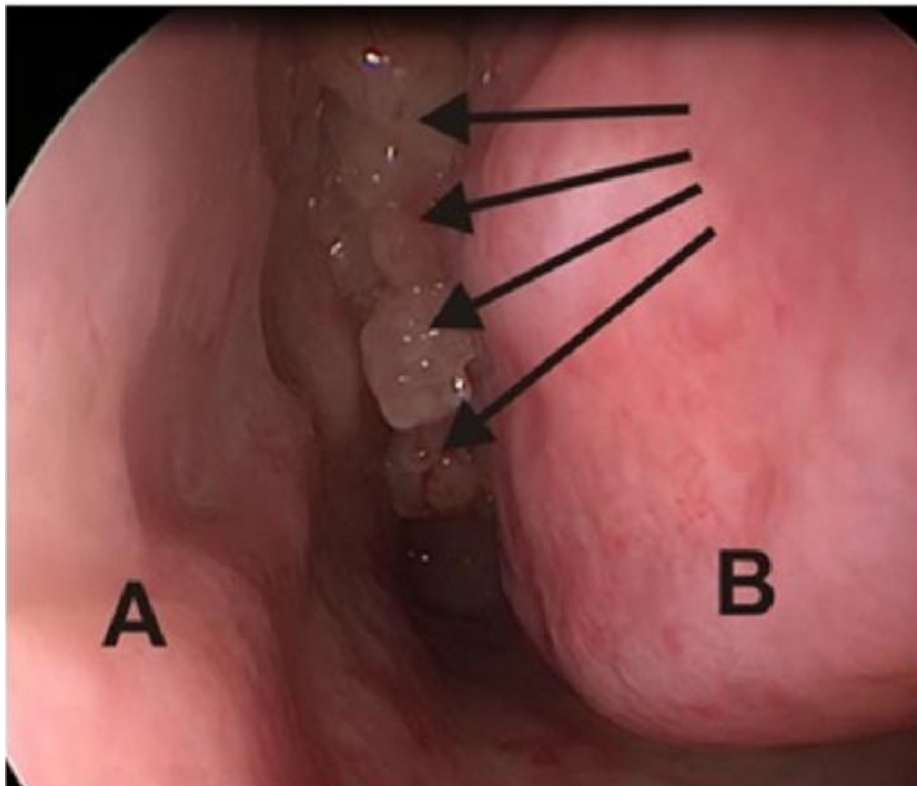
Fuente: Gamrot-Wrzoł M. (2017). Risk Factors of Recurrence and Malignant Transformation of Sinonasal Inverted Papilloma. *Biomed Res Int.* 2017;9195163. doi:10.1155/2017/9195163.

ANEXO 6. IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA PONDERADA EN T2, CORTE CORONAL. PAPILOMA INVERTIDO QUE IMPLICA SENO MAXILAR, CAVIDAD NASAL ETMOIDAL Y DERECHA, CON ASPECTO DE CIRCUNVOLUCIONES CEREBRIFORMES.



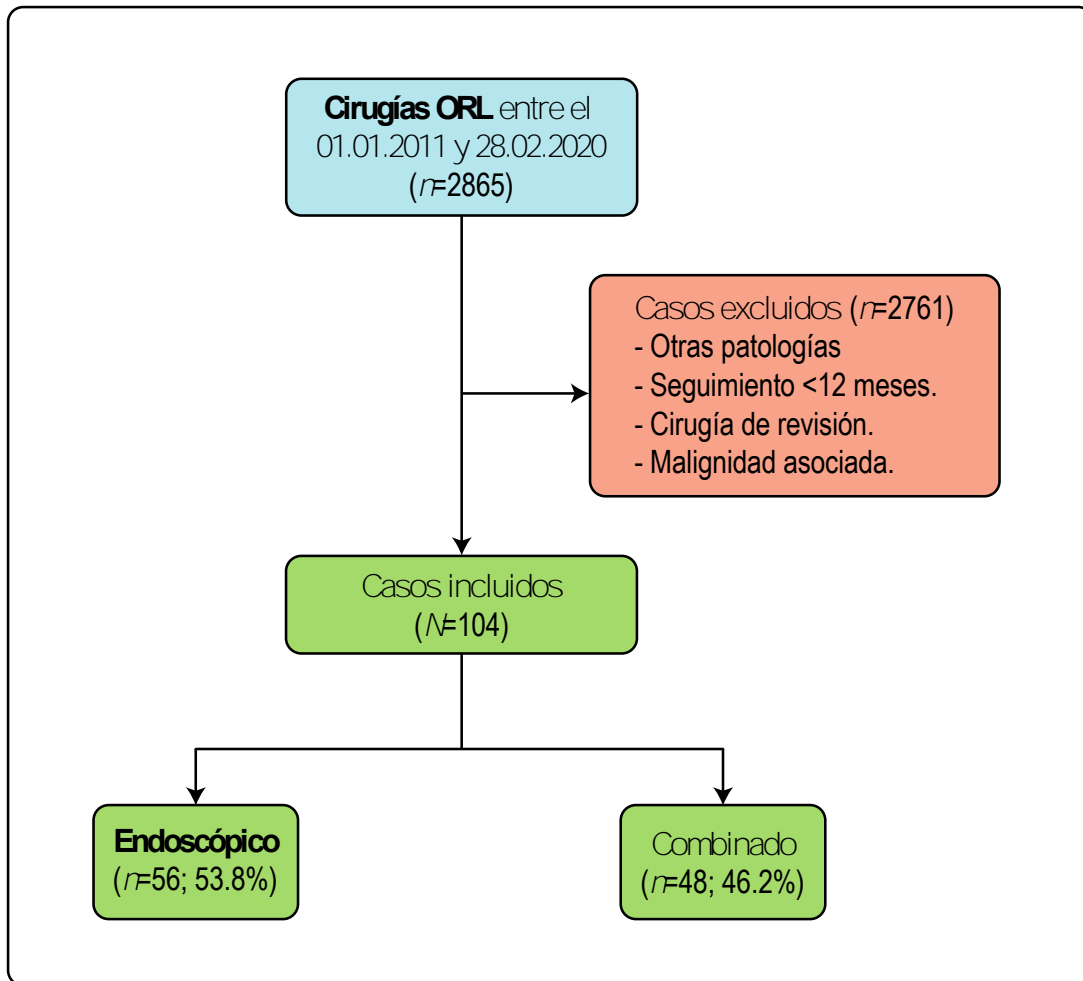
Fuente: Mak et al. (2018). Sinonasal inverted papilloma recurrence rates and evaluation of current staging systems. *Rhinology*. Vol. 56 (4):407-414. doi:10.4193/Rhin18.039.

**ANEXO 7. IMAGEN ENDOSCÓPICA DE PAPILOMA INVERTIDO EN LA
CAVIDAD NASAL IZQUIERDA**



A: tabique nasal; B: cornete nasal inferior izquierdo; las flechas indican las masas de papiloma invertidas. Fuente: Gamrot-Wrzoł M. (2017). Risk Factors of Recurrence and Malignant Transformation of Sinonasal Inverted Papilloma. *Biomed Res Int.* 2017;9195163. doi:10.1155/2017/9195163.

ANEXO 8. Flujograma STROBE de selección de casos.



STROBE, *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* .

ANEXO 9. Estudios prospectivos sobre manejo del papiloma invertido.

Autor	Año	Abordaje		Abordaje		Abordaje		Seguimiento		
		endoscópico, n (%)		combinado, n (%)		externo, n (%)		(meses; min-max)		
Poetker et al.	2005	0/8		1/4 (25.0)				29.8	12	80
Kamel et al.	2005	3/52						65	24	160
Peng et al.	2006					2/98 (2.0)		61	24	168
Minovi et al.	2006	6/61 (9.8)		3/20 (15.0)		0/6		74	12	175
Mirza et al.	2007	4/32 (12.5)				4/16 (25.0)		60	12	240
Harvinder et al.	2008	0/5						23	12	36
Jurado-ramos et al.	2008	4/34 (11.8)				8/18 (44.4)		54.3	12	60
Durucu et al.	2009	2/23 (8.7)		1/14 (7.1)		3/19 (15.8)		35	16	42
Sham et al.	2009	12/40 (30.0)				6/16 (37.5)		84	24	216
Rutherford et al.	2010	0/2						19	15	24
Giotakis et al.	2010	5/39 (12.8)				11/25 (44.0)		91	36	146
Gras-Cabrerizo et al.	2010	10/57 (17.5)				7/22 (31.8)			12	
Pagella et al.	2011	1/20 (5.0)						50	24	87
Dragonetti et al.	2011	5/84 (6.0)						39	13	97
Lombardi et al.	2011	12/198 (6.1)		0/14				53.8	24	192
Kim et al.	2012	64/372 (17.2)		17/144 (11.8)		10/62 (16.1)		41	12	
Pagella et al.	2014	1/73 (1.4)						58	18	138
Sciaretta et al.	2014	7/103 (6.8)						57.7	24	167
Gu et al.	2014	1/7 (14.3)				3/14 (21.4)		65	36	144
Erbek	2015	0/8						30.8	12	60
Hong	2015	0/6		3/25 (12.0)				55.6	36	93
Adriaensen	2016	15/121 (12.4)		7/39 (17.9)					12	139
Healy	2016	9/88 (10.2)						97.2	36	
Total		161/1433 (11.2)		32/260 (12.3)		54/296 (18.2)		54.5		

Fuente: Tomado de Bugter et al, 2017.