

1124/6



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI"
DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA

"Prevalencia de Papilomatosis Respiratoria
Recurrente en pacientes pediátricos atendidos
en hospitales de tercer nivel"

Proyecto de tesis para obtener el título de:

Otorrinolaringología Pediátrica

Presenta

Dra. Mónica Ivonne Luna Sánchez

Asesor: Dr. Héctor Aguirre Mariscal

Jefe de Servicio Otorrinolaringología Pediátrica HP CMN "Siglo XXI"

Colaboradores:

Dra. Nuria Esperanza Boronat Echeverría

Médico Adscrito Otorrinolaringología Pediátrica HP CMN "Siglo XXI"

Dr. Mariano Hernández Goribar

Jefe de Servicio Otorrinolaringología CMN "La Raza"

Dr. Juan León Aguilar Rascón

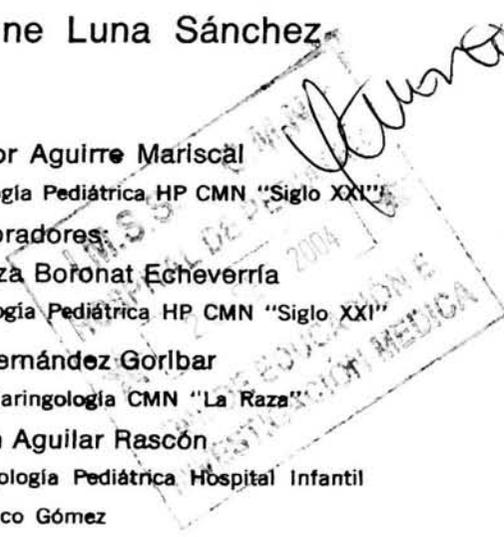
Médico Adscrito Otorrinolaringología Pediátrica Hospital Infantil

"Federico Gómez



IMSS

2004





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL "SIGLO XXI"
DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA

Título del proyecto:

"Prevalencia de Papilomatosis Respiratoria Recurrente en pacientes
pediátricos atendidos en hospitales de tercer nivel "

Proyecto de tesis para obtener el título de:

Otorrinolaringología Pediátrica

Alumna:

Dra. Mónica Ivonne Luna Sánchez

Asesor:

Dr. Héctor Aguirre Mariscal
Jefe de Servicio Otorrinolaringología Pediátrica HP CMN "Siglo XXI"

Colaboradores:

Dra. Nuria Esperanza Boronat Echeverría
Médico Adscrito Otorrinolaringología Pediátrica HP CMN "Siglo XXI"
Dr. Mariano Hernández Goribar
Jefe de Servicio Otorrinolaringología CMN "La Raza"
Dr. Juan León Aguilar Rascón
Médico Adscrito Otorrinolaringología Pediátrica Hospital Infantil "Federico Gómez"

Febrero 2005

Dra. Georgina López Fuentes
Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud



Dr. Héctor Aguirre Mariscal
Jefe del Servicio de Otorrinolaringología Pediátrica
Tutor



Dra. Nuria Esperanza Boronat Echeverría
Médico Adscrito al Servicio de Otorrinolaringología Pediátrica
Asesor Metodológico



Índice

Agradecimientos	4
Resumen	5
Antecedentes	5-12
Justificación	13
Planteamiento del problema	14
Objetivos	15
Hipótesis	16
Material y Métodos	17-21
Factibilidad y aspectos éticos	22
Recursos para el estudio	23
Descripción del estudio	24
Cronograma de actividades	25
Resultados	26-30
Discusión	31-39
Conclusiones	40-42
Bibliografía	43-44
Anexos	45-46

Falta página

N° 4

Prevalencia de Papilomatosis Respiratoria Recurrente en pacientes pediátricos atendidos en hospitales de tercer nivel. Luna Sánchez MI, Aguirre Mariscal H, Boronat Echeverría NE. Departamento de Otorrinolaringología. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Antecedentes. La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es la neoplasia benigna de la laringe más común en niños. Afecta la laringe con posibilidad de diseminación traqueobronquial o pulmonar. Causada por el virus del papiloma humano (VPH). Se reconocen dos formas clínicas de la enfermedad (juvenil y del adulto). La tríada clínica característica es disfonía, estridor y disnea. El objetivo del tratamiento es asegurar la permeabilidad de la vía aérea siendo la laringoscopia directa y resección la forma terapéutica más empleada. La transformación maligna se ha calculado entre 3 a 7%. Existe controversia en la literatura acerca de la incidencia y prevalencia de la enfermedad en el mundo. El Centro de Control y Prevención de Enfermedades ha calculado en EUA una prevalencia de 1400 a 2226 casos y una incidencia de 254 a 763 casos por año, lo que se traduce en más de 15 000 procedimientos quirúrgicos con un costo de más de 100 millones de dólares al año.

Objetivo. Determinar la prevalencia, características generales y curso clínico de la PRR en los hospitales mencionados e identificar factores que probablemente intervengan en el curso clínico.

Material y Métodos. Estudio transversal comparativo, multicéntrico. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de PRR de Enero de 1999 a Julio 2004 incluyendo aquellos que cumplieron con los criterios de selección.

Resultados. Se estudiaron un total de 80 pacientes (42 hombres y 38 mujeres) con edades entre los 11 meses y 17 años. Se analizó por medio de estadística descriptiva cada una de las variables mediante histogramas, dispersogramas y pruebas de normalidad.

Conclusiones. La prevalencia de la PRR en la población estudiada fue de 1.06 por 100. Se encontró que afecta principalmente a primogénitos, en una relación hombre:mujer 1.2:1, obtenidos por parto vaginal, de NSE bajo y con algún grado de desnutrición. La modalidad terapéutica más utilizada fue la microlaringoscopia directa y resección con pinzas de biopsia, la mayoría de pacientes no requirió traqueostomía, la comorbilidad asociada más frecuentemente asociada fue la IRC, solo el 15% de pacientes tenían antecedentes familiares y el 40% de condilomatosis materna. La agresividad del padecimiento está directamente ligada a la edad del diagnóstico.

Palabras clave: Papilomatosis Respiratoria Recurrente y prevalencia.

Antecedentes

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR), es la neoplasia benigna de la laringe más común en la población pediátrica, constituyendo el 84% de los tumores laringeos benignos ⁽¹⁾ y la segunda causa más frecuente de disfonía a esta edad ⁽¹⁻²⁾. Se caracteriza por ser una patología recurrente que afecta principalmente a la laringe, pero con posibilidad de diseminación al árbol traqueobronquial y parénquima pulmonar o de transformación maligna ⁽¹⁻⁵⁾.

Agente etiológico

Esta patología esta causada por el virus del papiloma humano (VPH) del cual se conocen más de 100 tipos que infectan al humano, de ellos, los tipos 6 (más frecuentemente encontrado) y 11 (asociado a síntomas clínicos más severos) son los que más frecuentemente se han asociado a PRR ⁽⁶⁻⁸⁾. Existen reportes de algunos otros tipos implicados en la génesis de esta enfermedad, sin embargo, cabe destacar la presencia de VPH de alto riesgo como el 16 y 18 en algunas descripciones ⁽¹⁾. La evidencia actual indica que muy probablemente el patrón de infección más común por VPH es mixto, es decir, no es un solo tipo de VPH el que causa la enfermedad y además coexiste infección por tipos de VPH tanto de alto como de bajo riesgo ^(1,6-7). No solo se ha descrito coinfección entre los diferentes tipos de VPH, sino con otros virus tales como el Herpes Simple, Citomegalovirus y Epstein Barr ⁽¹⁾.

El VPH tiene actividad epiteliotrópica estableciendo la infección en las células basales, que son las únicas divisibles de los epitelios, donde puede permanecer en forma latente (debido a que el genoma viral se mantiene extracromosómico) o en forma activa ^(7,9). Se ha postulado que la carga transitoria de VPH en la saliva puede infectar el epitelio laringeo más fácilmente que el de la boca ^(1,9).

Características del virus

El VPH es un virus oncogénico pequeño miembro de la familia de los papovaviridae. Su genoma de DNA circular de doble cadena se encuentra dentro de una nucleocápside icosaédrica que carece de envoltura y está compuesto por aproximadamente 8000 pares de bases dependiendo del tipo de virus ^(9,20). Existen alrededor de 140 tipos de VPH molecularmente clonados. Muchos de ellos se sabe están asociados a tumores benignos (tipos de bajo riesgo tales como VPH 6 y 11) o malignos (tipos de alto riesgo 6, 18, 31 y 45) ^(1,9). Además de los papilomas laringeos, el VPH condiciona condilomas anogenitales, condilomas cutáneos, cáncer en la piel en pacientes con epidermodisplasia verruciforme, cáncer anal y carcinoma cervico-uterino ^(1,7,10).

A grandes rasgos, los genes del VPH se dividen de acuerdo a la fase de infección en la cual son expresados en: genes E (early) y genes L (late). Los genes E están involucrados en la replicación del genoma viral (E1 y E2), interacción con los filamentos intermedios de la célula huésped (E4) y actividades de transformación (E 5, 6 y 7). La función del gene E3 es desconocida. Los oncogenes más estudiados E6 y E7 son capaces de transformar las células epiteliales in vitro, por medio de las oncoproteínas E6 y E7 al alterar la función de los genes p53 y pRb, respectivamente ⁽²¹⁾. Los genes de la región tardía, es decir, L1 y L2, codifican para las proteínas estructurales virales ^(1,9).

Los diferentes tipos de virus se clasifican en tipos de bajo y alto riesgo en base a su potencial para desarrollar neoplasias malignas. A pesar de que todos los tipos pueden presentar regresión espontánea, las infecciones por tipo de bajo riesgo (como el 6 y 11) asociados con condilomas genitales y papilomas laríngeos pueden recurrir crónicamente, (7,20) mientras que los de alto riesgo se asocian al desarrollo de tumores malignos cuyo ejemplo más estudiado es el carcinoma cervico-uterino (4,9). Tanto los tipos de VPH de alto como bajo grado están involucrados en la infección VPH genital: los tipos 6 y 11 son típicamente encontrados en los condilomas y los tipos 16, 18, 31 y 45 en el cáncer cervical. Estos últimos cuatro representan el 80 % de los detectados en el cáncer cervical (9). Es precisamente esta coincidencia de tipos de VPH que se encuentran tanto en la PRR como en las infecciones genitales lo que dio origen a la teoría más aceptada de transmisión del virus hacia la laringe a través del paso por el canal del parto (1,4,9,12).

Histopatología

Histológicamente, los papilomas se describen como masas pedunculadas con proyecciones digitiformes y epitelio escamoso estratificado no queratinizado sustentado en un centro de tejido conectivo altamente vascularizado. La capa basal puede ser normal o hiperplásica y las estructuras mitóticas están limitadas a esta capa. La diferenciación celular parece ser anormal con expresión alterada y producción de queratina. El grado de atipia puede ser dato sugestivo de tendencia a malignidad. El virus ha sido detectado no sólo en la lesión, sino también en el epitelio normal adyacente a la lesión (4).

Incidencia y Prevalencia:

Existe controversia en la literatura acerca de la incidencia y prevalencia de la enfermedad en el mundo. Según Lee y Cols. en EUA existen de 1500 a 3000 casos de PRR al año. Lindenberg y Elbrond por su parte, consideran que 4 de cada 100 000 niños la padecen (3,24). Los estudios de Leena y Cols. muestran una incidencia de 80 a 1500 casos al año (1) y Craig estima 1500 a 2500 casos anuales, que implica una incidencia de 4.3 por 100 000 niños (4). Bishai y cols reportan una incidencia de 0.4 a 1.2 casos por 100 000 personas al año, de ellos, aproximadamente de 254 a 763 son niños (13). En Dinamarca, se ha reportado por los mismos autores 3.8 casos por millón de personas al año (2,18). Aplicando los cálculos realizados por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades, se estima en EUA una prevalencia de 1400 a 2226 casos y una incidencia de 254 a 763 casos por año, de lo cual se desprende que el tiempo promedio en que la población permanece afectada es de 4.2 años (13). La edad promedio de muerte es de 8.8 años según el Registro Nacional de la RPP juvenil y la edad máxima a la muerte es de 75 años (14).

Todos estos datos se traducen en más de 15 000 procedimientos quirúrgicos con un costo de más de 100 millones de dólares al año (4-5,15). Bishai y Cols. han encontrado que desde el momento del nacimiento el costo del curso de la enfermedad de un solo caso es de 201,724 dólares (rango de 61,822 a 474,334), con un costo anual de aproximado de 57,996 dólares (32,407 a 94,114). En los Estados Unidos el costo anual de la enfermedad oscila entre los 40 millones y 123 millones de dólares (13).

Características Clínicas:

Se reconocen dos formas clínicas de la enfermedad:

Juvenil: Considerada como tal, si el paciente tiene menos de 20 años al momento del diagnóstico. El pico máximo de incidencia es entre los 2 y 3 años, el 75 % de los niños que la padecen se diagnostican antes de los 5 años. La relación por sexo es de 1:1 masculino:femenino ^(5,30). Se ha encontrado una relación entre la PRR juvenil y nivel socioeconómico medio a bajo ^(2,13,16).

Este tipo de papilomatosis constituye la forma más agresiva. Esta forma de la enfermedad tiene predilección por las cuerdas vocales y la comisura anterior, puede diseminarse hacia el árbol traqueobronquial y terminar en papilomatosis pulmonar con infección torácica fatal incontrolable ⁽¹⁷⁾. El medio de transmisión se atribuye parcialmente a la infección por VPH del tracto genital de la madre al niño al momento del nacimiento ^(1,4). Estudios retrospectivos y prospectivos recientes han confirmado que el VPH tiene una transmisión vertical de la madre al niño al momento del nacimiento ^{1,12,17)}. Además existe historia materna de condilomas durante el embarazo y parto en más del 30% de niños con papilomatosis laríngea, sin embargo, la alta incidencia de infección cervical subclínica por VPH dificulta hacer cálculos precisos. El 50% de los casos ocurre en el primer hijo ^(2,4,9). Kashima y Cols. mostraron que 1.9 de cada 10 pacientes con PRR eran producto de la primera gesta y parto vaginal de madres jóvenes (54%), de raza blanca (69%) y con condilomas genitales (49%). Los estudios de Leena y Cols han asociado los condilomas genitales maternos en el 6% de casos ⁽¹⁻²⁾ en comparación con el grupo control lo cual sustenta la hipótesis de que las primigestas tienen mayor susceptibilidad a transmitir la infección probablemente debido a un período de expulsión más prolongado y a que esta exposición viral prolongada se asocia a mayor riesgo de infección en el primer parto transvaginal. Se cree que la edad materna es inversamente proporcional a la agresividad del padecimiento. Asimismo, se ha encontrado cierta predisposición familiar a la enfermedad; los hermanos de pacientes con PRR tienen 15 % más de probabilidad de desarrollarla que el resto de la población ^(9,17). Como forma de prevención primaria, en pacientes con condilomas activos, la cesárea se considera el procedimiento de elección; por tanto, el parto transvaginal está contraindicado en estos casos ⁽¹³⁾. Cabe señalar que el VPH se ha encontrado en el líquido amniótico y en exudados orofaríngeos tomados de neonatos inmediatamente después de la cesárea ⁽⁹⁾. A pesar de que existe un riesgo claramente menor de PRR en niños obtenidos mediante cesárea esta no ha demostrado ser totalmente protectora ya que existen niños que desarrollan la enfermedad a pesar de haber sido obtenidos por este método ^(1-2,13).

Adulto: Si el paciente tiene más de 20 años al momento de diagnosticarse. El pico máximo de incidencia es entre los 25 y 49 años de edad, posiblemente relacionado con el período de máxima actividad sexual en los países desarrollados. La prevalencia de condilomas genitales en adolescentes sexualmente activas y mujeres jóvenes puede llegar hasta el 30% lo cual es de suma importancia ya que en este grupo el sexo oral puede ser una práctica frecuente ⁽⁴⁻⁵⁾. La relación masculino:femenino varía de 4:1 a 2:1 ^(2,4-5). Por lo general, la enfermedad es clínicamente menos agresiva que la juvenil. Se considera al contacto sexual como el principal medio de transmisión ^(1,4,9). El sexo oral es el factor que se ha encontrado más relacionado ⁽²⁾. Los adultos con PRR suelen ser heterosexuales (83%), casados (61%), de nivel socioeconómico medio a alto (64%) y de raza blanca (91%) ^(7,18). Se requieren

mayores estudios encaminados a dilucidar la etiología de la PRR en el adulto, para descartar la posibilidad de infección latente de la infancia ⁽¹⁶⁾.

Por otro lado, la infección de la laringe por VPH tanto en el niño como en el adulto se ha clasificado en tres etapas: 1) La presencia asintomática del DNA del VPH en mucosa laringea macroscópicamente normal y en lesiones laringeas benignas sin apariencia histológica de papilomas; 2) El DNA del VPH algunas veces es detectado en lesiones laringeas premalignas y en cánceres laringeos sin papilomatosis preexistente y 3) La papilomatosis laringea clínicamente evidente, que también tiene la capacidad de transformación maligna ⁽¹⁾.

Inmunología

En la actualidad se conoce mucho más acerca de los mecanismos inmunológicos involucrados en ésta infección que hace 10 años. Se sabe que en la defensa contra el VPH la inmunidad celular se considera más importante que la humoral, más aún, los defectos en la inmunidad humoral no parecen predisponer a infección por VPH ⁽¹⁹⁻²⁰⁾.

Los mecanismos de inactivación viral no son del todo claros, pero se relacionan con efectos inmunológicos, endócrinos u hormonales inespecíficos. La desaparición espontánea de la PRR durante la pubertad sustenta causas endócrinas y hormonales. Más aún, las infecciones cervicales uterinas por VPH aumentan en un 53 % durante el embarazo por incremento en la replicación viral asociado a la inmunosupresión transitoria. La sorprendente variación entre el riesgo de transmisión y patrones de recurrencia sugieren que los pacientes infectados pueden ser inmunológicamente vulnerables ^(4,6).

Se han estudiado algunos HLA en un intento por postular susceptibilidad genética a la enfermedad, por ejemplo se han estudiado los antígenos DQA1 y DQB1, sin embargo, no se ha encontrado diferencia entre estos y la frecuencia de aparición de la PRR. Así mismo se ha sugerido una asociación entre el alelo DQB1*0501 y la negatividad al virus en biopsias laringeas ^(1,4).

Diagnóstico

El síntoma de presentación característico es la disfonía, aunque algunos niños pueden presentar afonía, o incluso, dificultad respiratoria ^(1,6-7). La "triada característica" consiste en disfonía, estridor y disnea. Por esto la laringoscopia directa esta indicada en todo paciente que presente estos síntomas ⁽⁴⁾. Los papilomas se presentan como pequeños tumores únicos o múltiples cual formación racémica (figura 1). En general, cualquier sitio anatómico en que se yuxtaponen el epitelio escamoso y ciliado puede ser haber papilomas, los sitios más frecuentes de aparición son el borde libre de las cuerdas vocales, cara laringea de la epiglotis, margen inferior y superior del ventrículo, superficie inferior de las cuerdas vocales, carina y bronquios, aunque el sitio mas frecuente de aparición es a nivel de la glotis ^(1,4-15).



Figura 1. Muestra la imagen de una microlaringoscopia directa de un paciente con papilomas laríngeos. La flecha muestra los papilomas localizados en las cuerdas vocales (CV), A: aritenoides, BV: banda ventricular.

La inflamación producida por reflujo gastroesofágico lesiona la mucosa normal de la laringe y la tráquea y puede exacerbar o inducir a la formación de papilomas en pacientes portadores del virus. Margo K. Mc Kenna y colaboradores estudiaron un grupo de niños con PRR para determinar el efecto del reflujo, encontrando que la inflamación inducida por la exposición ácida crónica puede inducir en tejidos susceptibles la formación de nuevos papilomas, proponiendo que el tratamiento antireflujo es crucial en estos pacientes ⁽²¹⁾.

Anteriormente, las posibilidades para diagnosticar el VPH estaban limitadas a las características clínicas, la histología y la microscopía electrónica. Después de los 60s, cuando se desarrollaron las técnicas de hibridación del DNA y RNA, los métodos basados en la identificación de material genético viral predominaron. En la actualidad se considera que el estándar de oro para la tipificación del VPH es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ^(4, 16).

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es asegurar la permeabilidad de la vía aérea y mantener la calidad de la voz. El tratamiento es básicamente quirúrgico, mediante la vaporización con laser CO₂ o KTP y resección con pinzas de microlaringoscopia, sin embargo, no esta exento de riesgos ya que puede dar lugar a cicatrices y por lo tanto a estenosis ⁽⁴⁾ y, por otro parte, no erradica la enfermedad ⁽⁹⁾. En algunos pacientes se requieren múltiples resecciones, en ocasiones cientos, para mantener vía aérea libre de papilomas ⁽¹⁷⁾. La resección periódica de papilomas evita la realización de traqueostomía que puede ser de mal pronóstico para la diseminación bronquial y pulmonar ^(2,4-5, 22). La dificultad en el tratamiento de la PRR en los niños ha llevado al desarrollo de múltiples terapias adyuvantes entre las que se incluyen:

- 1) Interferón alfa. Especialmente utilizado en niños ya que su enfermedad es comúnmente más agresiva. Se considera la droga de elección en pacientes con pobre respuesta al tratamiento quirúrgico, sin embargo, no elimina al virus originando recidivas en cuanto se suspende el tratamiento ⁽²³⁾. Se requieren 6 a 12 meses de aplicación subcutánea, es muy caro y tiene numerosos efectos colaterales ^(1, 23).

- 2) Cidofovir (1-(S)-3-hidroxi-2(fosfonometoxi)-propilcitosina). Nucléosido análogo de la citosina que ha demostrado beneficios aplicado localmente en el tratamiento de la PRR en niños. Su metabolito activo es un inhibidor competitivo de la DNA polimerasa viral. Debido a que la DNA polimerasa viral es incapaz de eliminar el fosfato de cidofovir incorporado, la vida media del fármaco se prolonga más allá de 17 a 65 horas^(6,18,24). Su administración intravenosa puede provocar nefrotoxicidad^(1,24). A pesar de los resultados prometedores como terapia adyuvante, no existen protocolos uniformes para su uso y se cuestiona la dosis óptima, el intervalo y la duración del tratamiento.
- 3) Otras opciones son el ácido retinoico, carbinol-3-indolehidrocloruro de cimetidina, aciclovir sódico, ribavirina, metotrexate, etc.⁽⁵⁾. Ninguno de estos tratamientos incluyendo al cidofovir o al interferón se considera curativo^(6,10,17-18,20,27).

Profilaxis

El desarrollo de vacunas es una alternativa aún en desarrollo^(12,16,28). Los primeros intentos por desarrollar una vacuna se vieron limitados por la incapacidad del virus para crecer en tejidos cultivados, la carencia de los modelos animales y el conocimiento limitado acerca de la inmunología de la infección por VPH^(1,23). Además la inmunidad específica es superficial y la mayoría de los anticuerpos contra el virus son expresados a bajos niveles^(1,4,9). A principios de los 90's, los investigadores encontraron que induciendo la expresión de la proteína mayor L1 de cápside (con o sin L2), era posible producir partículas idénticas a los viriones del VPH morfológicamente, pudiendo inducir respuesta inmunológica sin infección o riesgo oncogénico^(1,9,12) al producir títulos de anticuerpos 110 veces mayores que la infección natural^(1-2,4). Las pruebas en humanos de las partículas virales del VPH muestran ser seguras y bien toleradas^(3-4,9). Están siendo estudiadas la vacuna bivalente VPH 16 y 18 y la tetravalente VPH 6, 11, 16 y 18^(5,12,16,25). La vacuna pentavalente para los tipos de alto riesgo (VPH 6, 16, 18, 31 y 45) es particularmente útil en casos de papilomatosis laríngea secundarios a infección por VPH genital^(2,5,9,26,25).

Estudios recientes han encontrado que la combinación de la excisión seriada con laser y la vacuna de la parotiditis inducen la remisión de la PRR en niños. El mecanismo por el cual lo hace no es del todo claro, sin embargo, es fácilmente disponible, de bajo costo y bajo riesgo de efectos adversos⁽⁵⁾.

Pronóstico

El curso crónico y variable de la enfermedad extensa hace su manejo frustrante. Las características típicas de infecciones laríngeas por VPH son la transición de una enfermedad latente o que remita espontáneamente a una clínicamente reconocida que requiera procedimientos quirúrgicos múltiples, traqueostomía de urgencia, transformación maligna o muerte^(4,16), los eventos inmunológicos son las posibles razones de estas características^(9,16-17). Algunos pacientes se recuperan después de un procedimiento laríngeo mientras en otros la enfermedad tiene un curso recidivante. Una razón para este hallazgo puede ser que el DNA del VPH se ha detectado tanto en la biopsia de sitios no involucrados como en pacientes en remisión clínica⁽¹⁾. Existen dos factores que algunos autores han propuesto como factores de riesgo para que el paciente requiera procedimientos laríngeos frecuentes: la aparición de papilomas en niños menores de 2 años lesiones en el tercio anterior de las cuerdas vocales por la dificultad técnica que implica la porción anterior de la CV⁽²⁾.

De acuerdo a los lineamientos de Task Force en PRR, los niños en quienes la enfermedad se diagnosticada antes de los 3 años y lesiones múltiples, con tendencia a recidivas, tienen peor pronóstico con una mayor cantidad de procedimientos quirúrgicos y sitios anatómicos afectados ^(2,13).

Numerosos estudios han intentado determinar la razón por la cual los papilomas tienden a recurrir y persistir a pesar de ser resecados quirúrgicamente. Se cree que la naturaleza recidivante de la PRR se debe a la persistencia del VPH en tejido morfológicamente normal que no desarrolla papilomas ^(21,8). Aunque en algunos estudios se ha asociado a los VPH tipos 11 y 16 con un curso más agresivo de la enfermedad, en la serie de pacientes estudiados por Leena y Cols. esta relación no pudo confirmarse estadísticamente, incluso estos autores consideran que el tipo de virus tiene escaso valor clínico, en tanto que la edad de inicio de la enfermedad es factor determinante de recidiva en esta serie ⁽¹⁻²⁾. Se ha reportado hasta un 78 % de infección latente en tejido adyacente normal, aún en pacientes en remisión ⁽⁶⁾.

La transformación maligna de la PRR es poco usual y se ha calculado entre el 3 a 7% de los casos ⁽¹⁾. El tiempo estimado para el desarrollo de una neoplasia maligna es aproximadamente 30 años después del diagnóstico de la papilomatosis ^(2,9,16). Se cree que la exposición prolongada al virus, las radiaciones, el tabaquismo, alcoholismo, desnutrición, pobre higiene e inmunodepresión, son cofactores carcinogénicos potenciales ^(1,6,9). Por otro lado existen algunos reportes donde se ha tipificado virus de alto riesgo en PRR lo que es preocupante ya que el riesgo de desarrollar una neoplasia maligna sería mayor en estos casos ^(3-4,9).

Papilomatosis Respiratoria Recurrente en México

Poco se conoce acerca de la incidencia y prevalencia de la PRR en Latinoamérica aunque se sabe que es la neoplasia laríngea benigna más frecuente que afecta niños igual que en el resto del mundo. El único artículo publicado realizado en México por Peñaloza y Cols. se estudiaron 47 niños portadores de la enfermedad (26 sexo femenino y 21 sexo masculino) con un rango de edad entre las 2 semanas y los 17 años. Estos autores analizan la frecuencia de la asociación de la PRR y la agresividad de la misma con los diferentes tipos de VPH. Para este fin se extrajo DNA de las muestras embebidas en parafina y se amplificaron fragmentos de 188 pares de bases de E1. Se revisaron los registros clínicos de los pacientes y la PRR fue clasificada en leve o agresiva. En todos los casos se encontró la presencia de los tipos de VPH 6, 11, 16, 31, 33, 35 o 39 en diferentes combinaciones. Mediante un análisis de regresión no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la agresividad clínica y los diferentes tipos virales ⁽⁸⁾. Llama la atención que esta población muestra coinfección y alta frecuencia de infección por virus de alto riesgo.

Justificación

El presente estudio se realizó con la finalidad de determinar la prevalencia de esta enfermedad en tres centros hospitalarios pediátricos importantes (Centro Médico Nacional Siglo XXI, Centro Médico Nacional La Raza y Hospital Infantil "Federico Gómez"), que además son centros de referencia de la República Mexicana. Así mismo, se estudiaron las características de la población que padece esta patología para identificar los factores que pudieran intervenir de manera favorable o desfavorable en el curso clínico de esta enfermedad.

Planteamiento del problema

Hasta la fecha, no existen reportes en la literatura acerca de la prevalencia y el curso clínico de la PRR en la población pediátrica de los hospitales incluidos en este estudio aunque aparentemente la patología es frecuente en nuestro medio; por ello nuestro interés en saber:

1. ¿Cuál es la PRR en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, Centro Médico La Raza y el Hospital Infantil "Federico Gómez"?
2. ¿Cuales son las características generales de la población estudiada en las instituciones mencionadas?
3. ¿Cuál es el curso clínico del padecimiento en las instituciones mencionadas?

Objetivos

1. Conocer la prevalencia de la PRR en los hospitales que participan en el estudio.
2. Describir las características generales de la población estudiada.
3. Establecer cual es el curso clínico de la enfermedad.

Hipótesis

El presente tiene un diseño transversal y los investigadores no desean proponer hipótesis.

Material y Métodos

Población de estudio

Pacientes pediátricos con diagnóstico de PRR de los hospitales participantes en el estudio.

Lugar de estudio

1. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
2. Hospital General Centro Médico la Raza, IMSS
3. Hospital Infantil de México "Federico Gómez", SS.

Diseño

Transversal comparativo

Tamaño de muestra

Todos los pacientes con el diagnóstico ya mencionado en el período comprendido de Enero de 1999 a Julio del 2004 en las instituciones antes mencionadas.

Criterios de selección

Inclusión

- * Pacientes de 0 a 17 años de cualquier género.
- * Diagnóstico histológico de certeza (sometidos a laringoscopia directa y resección).
- * Cualquier tipo de tratamiento recibido.

Exclusión

- * Pacientes con expedientes clínicos incompletos.
- * Pacientes cuyo expediente clínico haya sido depurado.

Variables de estudio

Prevalencia
Papilomatosis respiratoria recurrente

Predictoras

Género
Edad
Nivel socioeconómico
Número de hijo

Edad de la madre
Vía de obtención
De desenlace
Tratamiento recibido
Agresividad
Extensión
Transformación maligna

Probables covariables

Presencia de traqueostomía

Edad al diagnóstico

Antecedentes familiares

Estado nutricional del paciente

Enfermedades concomitantes

Condilomatosis materna

Definición operativa de variables**Prevalencia.**

Estadígrafo descriptivo que se obtiene en todos los estudios transversales y se define como la proporción de población que presenta una enfermedad en un momento dado del tiempo.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: de razón.

Indicador: Prevalencia = número de personas que presentan Papilomatosis Respiratoria Recurrente en un período de un año o cada cinco años.

Papilomatosis Respiratoria Recurrente.

Entidad patológica crónica caracterizada por presencia de papilomas en laringe, con tendencia a la recurrencia y posibilidad de diseminación a tráquea bronquios y parénquima pulmonar.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal.

Indicador: presente/ausente.

Género.

Masculino o femenino.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal.

Indicador: masculino/femenino.

Edad.

Años y meses cumplidos en el momento de la inclusión del paciente al estudio.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: de intervalo.

Indicador: años y meses.

Nivel socioeconómico.

Poder adquisitivo de la familia.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: ordinal.

Indicador:

1. Menos de 2 salarios mínimos al mes (marginal)
2. De 2 a 4 salarios mínimos al mes (baja)
3. De 4 a 8 salarios mínimos al mes (media)
4. De 8 a 14 salarios mínimos al mes (media alta)
5. De más de 14 salarios mínimos al mes (alta)

Número de hijo.

Posición que ocupa el paciente en la familia dependiendo del número de gesta.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: ordinal.

Indicador. número de gesta.

Edad de la madre.

Años y meses cumplidos en el momento del nacimiento del paciente.

Tipo de variable: cuantitativa

Escala de medición: de intervalo.

Indicador. meses y años.

Vía de nacimiento.

Método por el cual el producto es obtenido

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: ordinal.

Indicador: 1) Transvaginal
2) Cesárea

Antecedentes familiares de papilomas.

Familiares directos portadores de papilomas (padres y hermanos).

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: ordinal.

Indicador: 1) Antecedentes positivos en el padre o madre
2) Antecedentes positivos en ambos padres
3) Antecedentes positivos en hermanos

Estado nutricional del paciente.

Índice de masa corporal tomando los valores establecidos de normalidad, desnutrición u obesidad para población mexicana. Se documentará la relación del peso y talla anotados en el expediente clínico al momento del diagnóstico.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Escala: ordinal.

Indicador: Índice de masa corporal (IMC)= talla/peso².

Enfermedades concomitantes.

Presencia de cualquier comorbilidad en el paciente al momento de su inclusión en el estudio.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: ordinal.

Indicador: Tipo de comorbilidad presente.

Tratamiento.

Maniobras terapéuticas utilizadas para el control de la enfermedad ya sea aisladas o asociadas (v.gr. tratamiento médico+quirúrgico).

Tipo de variable: cualitativa.

Escala: ordinal.

Indicador:

1) Tratamiento médico tópico. Tipo de medicamento, concentración utilizada, número de procedimientos en los que se aplicó.

2) Tratamiento médico sistémico. Tipo de medicamento, dosis, vía de aplicación, duración del tratamiento.

3) Resección quirúrgica por medio de pinzas de biopsia.

4) Resección quirúrgica por medio de evaporación con laser CO₂.

5) Resección quirúrgica por medio de microdebridación.

6) Tratamiento combinado. En este caso puede tratarse de una combinación de las variables anteriores (v.gr. a+c, a+d, b+a+c, etc.).

Agresividad.

Esta variable se define en función de una combinación de los parámetros ya establecidos en la literatura que se enlistan a continuación.

Edad al momento del diagnóstico: edad cumplida en años y meses al momento del diagnóstico de la enfermedad.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Indicador: meses y años.

Enfermedad activa al momento del estudio: pacientes que hayan sido sometidos a por los menos 2 resecciones quirúrgicas durante los últimos 12 meses.

Tipo de variable: cualitativa.

Indicador: presente o ausente.

Promedio de años de enfermedad activa: promedio de años en que el paciente haya tenido por lo menos 2 resecciones en periodos de 12 meses, desde el momento del diagnóstico hasta el momento del estudio.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Indicador: presente/ausente.

Número de procedimientos quirúrgicos totales requeridos desde el diagnóstico del paciente hasta el momento del estudio.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Indicador: número de procedimientos.

Promedio del número de procedimientos quirúrgicos totales requeridos por año de enfermedad activa por pacientes desde el diagnóstico hasta el momento del estudio.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Indicador: promedio de años.

Extensión.

Se refiere a dos parámetros básicos: la extensión a nivel propiamente la glotis que es el sitio más frecuente de afectación de la laringe y la extensión fuera de la glotis hacia árbol traqueobronquial y/o parénquima pulmonar.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala: ordinal.

Indicador: 1. Glótica

2. Extraglótica

Presencia de traqueostomía.

Procedimiento quirúrgico, temporal o definitivo efectuado para comunicar la tráquea hacia la piel a nivel del 2º o 3º anillo traqueal aunado a la colocación de una cánula de silastic o plata para este fin.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: ordinal.

Indicador: ausente/presente.

Transformación maligna.

Pacientes con PRR que hayan desarrollado en el transcurso de su enfermedad transformación maligna a carcinoma o adenocarcinoma de laringe.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal.

Indicador: presente/ausente.

Condilomatosis materna

Presencia de lesiones verrucosas en genitales maternos al momento del embarazo y parto.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: ordinal.

Indicador: presente/ausente.

Análisis estadístico

Estadística descriptiva: Medidas de resumen y tendencia central adecuadas para el tipo de variable.

Análisis de la distribución de la población.

Análisis bivariado y multivariado de acuerdo al tipo de variable.

Factibilidad y aspectos éticos

El presente estudio pudo realizarse en el periodo de un año.

Debido a que su diseño es transversal no tuvo implicaciones éticas, sin embargo, fue sometido a revisión y aprobación por los comités de investigación de las instituciones participantes.

Recursos para el estudio

Humanos

Los autores del proyecto ya señalados.

Materiales

Computadora

Software SPSS versión 10

Expedientes clínicos

Financieros

No se contó con apoyo financiero para la realización del presente proyecto.

Descripción del estudio

Se revisaron los expedientes de los pacientes que reunieron los criterios de inclusión tomando los datos señalados por el formato diseñado para este fin (anexo 1). Se realizó una base de datos en el programa SPSS versión 10.0 para su análisis.

Cronograma de actividades

Enero- Marzo 2004: Búsqueda de literatura y realización de protocolo.

Abril- Mayo 2004: Solicitud de aprobación por el Comité de Investigación.

Junio-Julio 2004: Recolección de datos.

Agosto 2004: Realización de base de datos y análisis.

Septiembre 2004: Redacción de documento y publicación.

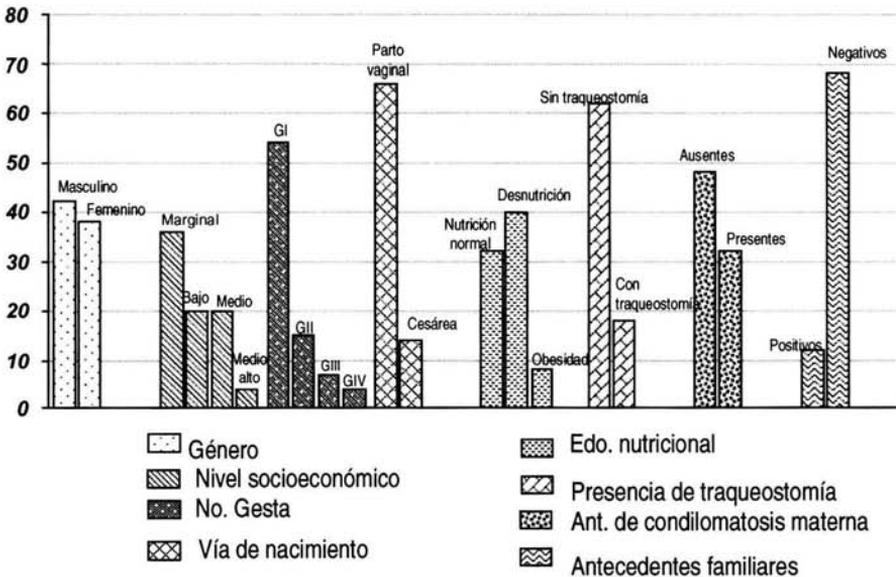
Resultados

Se estudiaron un total de 80 pacientes, 42 hombres (52.5 %) y 38 mujeres (47.5 %), cuyos rangos de edad oscilan entre los 11 meses y los 17 años con una media de 9.

La prevalencia de la PRR en la población estudiada fue de 1.06 por cada 100 (10.6 x 1000).

Las características generales de la población estudiada se describen en la gráfica 1. Del análisis de esta gráfica se desprende que la población de estudio estuvo conformada principalmente por pacientes de medio socioeconómico marginal-bajo (70%), primogénitos (67.5%), obtenidos mas frecuentemente por parto vaginal (82.5%) y con una frecuencia elevada de desnutrición (50%) en diferentes grados. Del total de pacientes 14 (17.5%) presentaban alguna enfermedad concomitante. En la tabla I se describen los tipos de comorbilidades asociadas.

Con respecto al tratamiento recibido en la revisión realizada no encontramos pacientes que recibieran tratamiento médico sistémico o aplicación de algún fármaco tópico en la laringe (tratamiento médico tópico). Así mismo, ningún paciente fue resecado con microdebridador. Por esta razón estas variables se eliminaron del análisis, de tal forma que 54 pacientes (67.7%) fueron sometidos a microlaringoscopia directa y resección con pinzas, en 23 (28.75%) el tratamiento fue combinado, es decir, laringoscopia directa y resección con pinzas de biopsia y evaporación con laser CO₂. Solo 3 pacientes (3.75%) se sometieron a microlaringoscopia directa y evaporación con laser CO₂. Es conveniente aclarar que los pacientes fueron sometidos a numerosos procedimientos quirúrgicos por lo que se esta variable se considero globalmente, es decir, los pacientes que en algunas laringoscopias se realizo resección con laser CO₂ y en otras con pinzas se incluyeron en el grupo de tratamiento combinado y el resto de pacientes se englobaron en los otros grupos de tratamiento.



Gráfica 1. Muestra las características generales de la población estudiada en base a algunas de las variables predictoras propuestas por la literatura mundial.
n=80

Comorbilidad asociada	No. Pacientes afectados
Insuficiencia renal crónica	5
Asma bronquial	2
Malformaciones congénitas cardiacas	2
Lupus eritematoso sistémico	1
Enfermedad de von Willebrand	1
Hiperparatiroidismo	5

Tabla 1. Muestra la frecuencia absoluta de las comorbilidades o enfermedades concomitantes asociadas a los pacientes con PRR.

En cuanto a la edad materna fluctuó en rangos desde 15 años como mínimo hasta 44 años, con una media de 25 años 1 mes.

Agresividad

Los parámetros utilizados para medir la agresividad de la PRR son diversos y no están bien definidos en la literatura. Es por este motivo para su medición decidimos utilizar un conjunto de las variables que desde nuestro punto de vista definen de manera mas completa esta característica.

Dichas variables las dividimos de acuerdo a si fueron medidas en escalas numéricas o cualitativas. Dentro de las primeras encontramos a la edad al momento del diagnóstico, los años totales de enfermedad activa, el número de procedimientos quirúrgicos totales y por año. La tabla 2 muestra las características de dichas variables.

	Mínimo	Máximo	Media	Std. Deviation
Edad al diagnóstico	10 meses	9 años 11 meses	2.8	1.9
No. de procedimientos totales	1	85	27.4	20.6
No. de procedimientos por año	1	12	5.4	2.6
Años de enfermedad activa	11 meses	15 años	5.2	3.2

Tabla 2. Muestra la estadística descriptiva de las variables señaladas. Podemos observar que existen pacientes hasta con 15 años de enfermedad activa. Si tomamos en cuenta que la máxima edad de los pacientes estudiados fue de 17 años, existen pacientes que han sido sometidos a resecciones prácticamente toda su vida. Así mismo, existen pacientes que fueron intervenidos muy frecuentemente (una vez por mes) o que iniciaron la enfermedad a edades tan tempranas como 11 meses.

En cuanto a las variables medidas en escalas no numéricas observamos que en el 66.25% de los pacientes se encontró enfermedad activa al momento del estudio, el patrón de extensión más frecuente fue limitado a la región glótica en 55 pacientes (68.75%). La mayor parte de los pacientes (62) que corresponde al 77.5% no requirieron traqueostomía (gráfica 1). Ningún paciente desarrolló transformación maligna (al menos hasta el momento de finalizar el estudio) por lo que esta variable se eliminó del análisis.

Análisis estadístico

Se analizó por medio de estadística descriptiva cada una de las variables. Se realizaron histogramas de frecuencia, dispersogramas y pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov, cálculo de sesgo y kurtosis) para determinar su tipo de distribución. Las variables continuas que presentaron distribución normal son edad del paciente, edad de la madre, edad del paciente al momento del diagnóstico, número de años de enfermedad activa y número de procedimientos quirúrgicos por año. Las gráficas que corresponden a la figura 1 muestran algunos ejemplos de gráficas de distribución de estas variables.

Debido a la heterogeneidad de las variables estudiadas, de sus escalas de medición y sus distribuciones decidimos llevar a cabo un análisis específico de acuerdo a estas características. Esta propuesta se presenta en la tabla 3.

TABLA 3

Variables predictoras	Variables de desenlace		
	Continua con distribución normal	Continua sin distribución normal Nominal u ordinal > 2 categorías	Dicotómica
Continua con distribución normal			
Edad del paciente	Edad al diagnóstico	Procedimientos totales requeridos	Enfermedad activa actual
Edad de la madre	Años de enfermedad activa		Extensión
Edad al diagnóstico	Procedimientos por año		Presencia de traqueostomía
	<u>REGRESIÓN LINEAL</u>	<u>SPEARMAN</u>	Transformación maligna
			<u>REGRESIÓN LOGÍSTICA</u>
Nominal con > 2 categorías²			
	Edad al momento del diagnóstico	Procedimientos totales requeridos	Enfermedad actual al momento del diagnóstico
	Años de enfermedad activa		Extensión
	Procedimientos quirúrgicos por año		Presencia de traqueostomía
	<u>ANÁLISIS DE VARIANZA</u>	<u>PRUEBA DE FRIEDMAN</u>	Transformación maligna
			<u>JI CUADRADA</u>
Nivel socioeconómico			
Número de hijo			
Estado nutricional			
Tratamiento recibido			

Dicotómica			
Género	Edad al momento del diagnóstico	Número de procedimientos totales requeridos	Enfermedad actual al momento del diagnóstico
Via de nacimiento	Años de enfermedad		Extensión
Antecedentes familiares	Activa		Presencia de traqueostomía
Enfermedades concomitantes	Procedimientos quirúrgicos por año		
Presencia de traqueostomía			
Condilomatosis materna			
	<i>PRUEBA DE T</i>	<i>WILCOXON</i>	<i>PBA EXACTA DE FISHER</i>

Vale la pena mencionar que tanto la variable edad al diagnóstico como la presencia de traqueostomía se consideraron covariables, ya que consideramos puede actuar como predictora pero también como variable de desenlace, por lo que se analizó su participación en ambos sentidos.

Los resultados del análisis estadístico de acuerdo a su significancia estadística son presentados en la tabla 4.

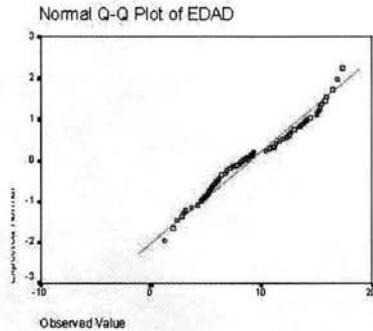
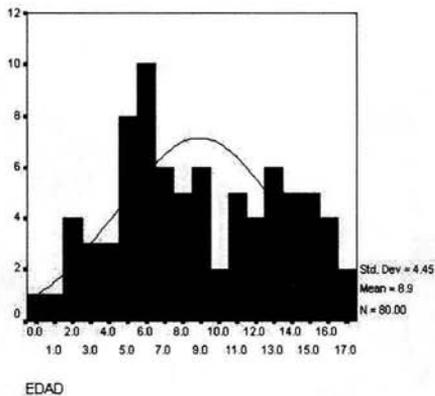
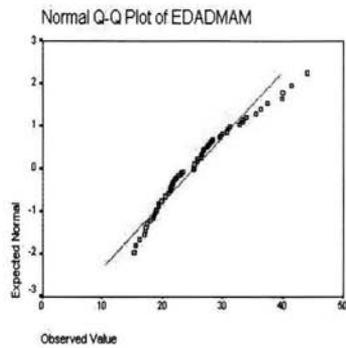
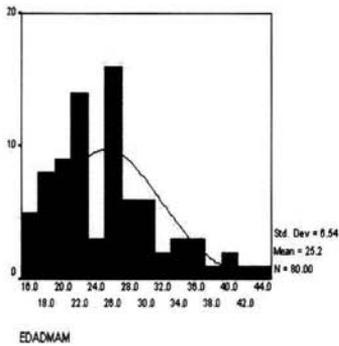
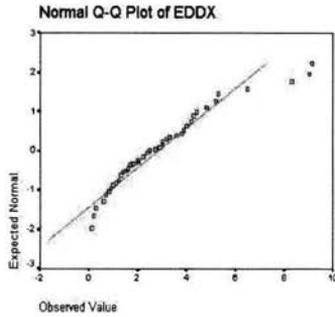
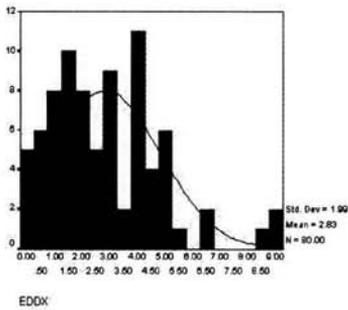


Figura 1. Muestran los histogramas y dispersogramas de tres variables numéricas. Aunque en los gráficos se observa cierto sesgo negativo de las 2 primeras, la prueba de Kolmogorov-Smirnov demostró que su distribución esta dentro de la normalidad.

REGRESIÓN LINEAL		<i>p</i>	SPEARMAN		<i>rho</i>	<i>p</i>	REGRESIÓN LOGÍSTICA		<i>p</i>
Edad del paciente	Edad al diagnóstico	0.0001*	Edad paciente/proc totales req	0.637	0.0001*	Edad paciente / Enf activa actual	0.001*		
Edad de la madre	Edad al diagnóstico	0.174	Edad madre / proc totales req	-0.102	0.366	Edad madre / Enf. Act actual	0.239		
Edad al diagnóstico	Años de enfermedad activa	0.0001*	Edad diagnóstico / proc totales req	-0.107	0.343	Edad al dx / Enf act actual	0.087		
Edad del paciente	Años de enfermedad activa	0.0001*				Edad del paciente/Extensión	0.734		
Edad de la madre	Años de enfermedad activa	0.344				Edad madre/Extensión	0.590		
Edad del paciente	Procedimientos por año	0.073				Edad al dx/Extensión	0.446		
Edad de la madre	Procedimientos por año	0.267				Edad paciente/Traqueostomia	0.081		
Edad al diagnóstico	Procedimientos por año	0.269				Edad madre/Traqueostomia	0.231		
						Edad al dx/Traqueostomia	0.487		
ANÁLISIS DE VARIANZA			PRUEBA DE FRIEDMAN			JI CUADRADA			
Nivel socioeconómico	Edad al diagnóstico	0.817	Proc tot req/ NSE	0.0001*	Enfermedad al diagnóstico/Tratamiento	0.0001*			
Número de hijo	Edad al diagnóstico	0.165	Proc tot req/ No hijo	0.0001*	Enfermedad al diagnóstico/Edo. Nutric	0.0001*			
Estado nutricional	Edad al diagnóstico	0.184	Proc tot req/ Edo nutricional	0.0001*	Enfermedad al diagnóstico/No. Hijo	0.0001*			
Tratamiento recibido	Edad de diagnóstico	0.822			Enfermedad al diagnóstico/NSE	0.0001*			
Nivel socioeconómico	Años de enfermedad activa	0.165			Extensión/Tratamiento	0.0001*			
Número de hijo	Años de enfermedad activa	0.544			Extensión/Edo. Nutric	0.0001*			
Estado nutricional	Años de enfermedad activa	0.460			Extensión/No. Hijo	0.0001*			
Tratamiento recibido	Años de enfermedad activa	0.021*			Extensión/NSE	0.0001*			
Nivel socioeconómico	Procedimientos quirúrgicos por año	0.905			Traqueostomia/Tratamiento	0.0001*			
Número de hijo	Procedimientos quirúrgicos por año	0.808			Traqueostomia/ Edo. Nutric	0.0001*			
Estado nutricional	Procedimientos quirúrgicos por año	0.128			Traqueostomia/ No. Hijo				
Tratamiento recibido	Procedimientos quirúrgicos por año	0.422			Traqueostomia/NSE				
PRUEBA DE T			WILCOXON			PRUEBA EXACTA DE FISHER			
Género	Edad al diagnóstico	0.0001*	Proc tot req/Género	0.0001*	Enfermedad al diagnóstico/Género	0.235			
Via de nacimiento	Edad al diagnóstico	0.0001*	Proc tot req/Via de nacim	0.0001*	Enfermedad al diagnóstico/Via de nac	0.468			
Antecedentes familiares	Edad al diagnóstico	0.0001*	Proc tot req/AHF	0.0001*	Enfermedad al diagnóstico/AHF	0.041*			
Enfermedades concomitantes	Edad al diagnóstico	0.0001*	Proc tot req/Enf concomitantes	0.0001*	Enfermedad al diagnóstico/Enf conc	0.296			
Presencia de traqueostomia	Edad al diagnóstico	0.0001*	Proc tot req/Traqueostomia	0.0001*	Enfermedad al diagnóstico/Traqueos	0.547			
Condilomatosis materna	Edad al diagnóstico	0.0001*	Proc tot req/Cond materna	0.0001*	Enfermedad al diagnóstico/ Cond mat	0.465			
Género	Años de enfermedad activa	0.0001*			Extensión/ Género	0.304			
Via de nacimiento	Años de enfermedad activa	0.0001*			Extensión/ Via de nac	0.114			
Antecedentes familiares	Años de enfermedad activa	0.0001*			Extensión/ AHF	0.367			
Enfermedades concomitantes	Años de enfermedad activa	0.0001*			Extensión/ Enf conc	0.542			
Presencia de traqueostomia	Años de enfermedad activa	0.0001*			Extensión/Traqueostomia	0.003*			
Condilomatosis materna	Años de enfermedad activa	0.0001*			Extensión/Cond mat	0.014*			
Género	Procedimientos quirúrgicos por año	0.0001*			Traqueostomia/ Género	0.264			
Via de nacimiento	Procedimientos quirúrgicos por año	0.0001*			Traqueostomia/Via de nac	0.387			
Antecedentes familiares	Procedimientos quirúrgicos por año	0.0001*			Traqueostomia/AHF	0.325			
Enfermedades concomitantes	Procedimientos quirúrgicos por año	0.0001*			Traqueostomia/Enf conc	0.054			
Presencia de traqueostomia	Procedimientos quirúrgicos por año	0.0001*			Traqueostomia/Cond materna	0.010*			
Condilomatosis materna	Procedimientos quirúrgicos por año	0.0001*							

Eliminado: ¶
0.041*

Discusión

Para facilitar la discusión de los resultados los resultados de las pruebas estadísticas realizadas de acuerdo al tipo de variable dependiente.

Variables continuas con distribución normal vs mismo tipo de variable dependiente

Como podemos observar en la tabla 3 para analizar la relación entre estos tipo de variables, se llevo acabo un análisis de regresión lineal. Podemos observar que como modelo tanto la edad de la madre como la edad del paciente tienen asociación con la edad al diagnóstico (tabla 5).

REGRESIÓN LINEAL ANOVA					
	Suma de los cuadrados	df	χ^2	F	Sig.
Regression	56.131	2	28.066	8.442	.0001*
Residual	255.975	77	3.324		
Total	312.106	79			

a predictores (constante), EDADMAM, EDAD
b variable dependiente: EDDX

Tabla 5. Muestra los resultados del ANOVA realizado en el análisis de regresión lineal como modelo para edad al diagnóstico como variable de desenlace.

* $p < 0.05$

Sin embargo, para tratar de dilucidar cual es la variable independiente en este modelo con más influencia sobre la edad al diagnóstico (mas temprana o tardía) debemos analizar los coeficientes de regresión, en donde podemos observar que la variable con más peso en este caso es la edad del paciente (tabla 6). Una de las principales utilidades del análisis de regresión es calcular que porcentaje de la variable dependiente predicen las independientes. En este caso la edad del paciente explica el 16%, la edad de la madre el 0.3% y en conjunto el 16.3% de la variable edad al diagnóstico. Es lógico pensar que la edad al diagnóstico se vea influenciada por la edad del paciente, ya que recordemos que a menor edad la enfermedad por lo general es más agresiva. De tal forma que los pacientes que desarrollan la enfermedad a menor edad tienen manifestaciones clinicas más tempranas. Esto que ha simple vista parece lógico nunca se ha demostrado matemáticamente en la literatura.

COEFICIENTES DE REGRESIÓN LINEAL

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	T	Sig.
	B	Error Std.	Beta		
(Constant)	2.384	.953		2.500	.015*
EDAD	.172	.046	.385	3.713	.0001*
EDADMAM	-4.321E-02	.032	-.142	-1.371	.174

a variable dependiente: EDDX

Tabla 6. Muestra coeficientes de regresión del modelo. Podemos observar en la columna resaltada el resultado traducido a significancia estadística. * $p \leq 0.05$

Situación similar podemos observar cuando analizamos la variable años de enfermedad activa contra las probables variables predictoras: edad del paciente, edad al diagnóstico y edad de la madre. El ANOVA de la regresión muestra significancia como modelo, sin embargo analizando los coeficientes solo la edad del paciente y la edad al diagnóstico tienen impacto en el número de años de enfermedad activa (tabla 7 y 8). El análisis de la correlación en este modelo nos permite señalar que la edad del paciente predice en un 62% la variable dependiente, la edad de la madre un 0.25% y la edad al diagnóstico un 1%. Evidentemente si el paciente es menor, la enfermedad es más agresiva y es por esto que la edad del paciente tiene gran influencia en los años de enfermedad activa. Por otro lado, si un paciente es diagnosticado a una edad más temprana obviamente tendrá más años de enfermedad activa si recordamos que la enfermedad tiene un pico máximo de actividad entre los 3 y 5 años y tiende a remitir con la edad.

REGRESIÓN LINEAL ANOVA

	Suma de los cuadrados	df	χ^2	F	Sig.
Regression	712.850	3	237.617	135.606	.0001*
Residual	133.171	76	1.752		
Total	846.021	79			

a predictores: (constante), EDDX, EDADMAM, EDAD

b variable dependiente: AÑENFAC

Tabla 7. Muestra los resultados del ANOVA realizado en el análisis de regresión lineal como modelo para años de enfermedad activa como variable de desenlace. * $p \leq 0.05$

COEFICIENTES DE REGRESIÓN LINEAL

	Coefficientes no estandarizados		Coefficientes estandarizados	T	Sig.
	B	Error Std.	Beta		
(Constant)	1.676	.720		2.329	.023*
EDAD	.730	.037	.992	19.973	.0001*
EDADMAM	-2.207E-02	.023	-.044	-.953	.344
EDDX	-.839	.083	-.509	-10.138	.0001*

a variable dependiente: ANENFAC

Tabla 8. Muestra coeficientes de regresión del modelo. Podemos observar en la columna resaltada el resultado traducido a significancia estadística. * $p \leq 0.05$

Al analizar el número de procedimientos quirúrgicos por año como variable dependiente contra las mismas variables predictoras observamos que no existe impacto significativo entre estas y la variable dependiente ni como modelo ni por separado (tablas 9 y 10).

REGRESIÓN LINEAL ANOVA

	SumA DE LOS CUADRADOS	df	χ^2	F	Sig.
Regression	33.301	3	11.100	1.611	.194
Residual	523.618	76	6.890		
Total	556.920	79			

a predictores: (constante), EDDX, EDADMAM, EDAD

b variable dependiente: NOPROAÑO

Tabla 9. Muestra los resultados del ANOVA realizado en el análisis de regresión lineal como modelo para número de procedimientos quirúrgicos por año como variable de desenlace. * $p \leq 0.05$

COEFICIENTES DE REGRESIÓN LINEAL

	Coefficientes no estandarizados		Coefficientes estandarizados	T	Sig.
	B	Error std.	Beta		
(Constant)	3.454	1.427		2.421	.018*
EDAD	.132	.072	.221	1.817	.073
EDADMA M	5.133E-02	.046	.127	1.118	.267
EDDX	-.183	.164	-.137	-1.113	.269

a variable dependiente: NOPROAÑO

Tabla 10. Muestra coeficientes de regresión del modelo. * $p \leq 0.05$

Es importante recordar al examinar el resultado de el análisis de regresión que la colinealidad (correlación entre las propias variables independientes) pueden tener impacto sobre el resultado de la prueba.

Variables predictoras nominales con mas de 2 categorías u ordinales vs variables de desenlace continuas con distribución normal

Se llevo a cabo un análisis de varianza. No se encontró relación estadísticamente significativa entre ninguna de las variables analizadas con excepción de el número de años de enfermedad activa con el tipo de tratamiento. (ver tabla 4 de resultados). Las comparaciones post hoc (a posterior) por el método de Scheffe nos señala que la diferencia se encuentra en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento combinado (laringoscopia y resección con pinzas y laringoscopia y resección con laser CO₂). Tabla 11.

Esta descrito que los pacientes que son tratados con evaporación con laser CO₂ tienen menor rango de recurrencias ya que el laser CO₂ es más preciso para evaporar las lesiones.

Comparaciones múltiples
Variable dependiente AÑENFAC
Scheffe

		Diferencia de la media (I-J)	Error Std.	Sig.	Intervalo de confianza 95 %	
(I) TRAT2	(J) TRAT2				Límite inferior	Límite superior
qxpinzas	qx laser	-3.05407	1.86650	.268	-7.71433	1.60619
	Combinado	-2.01013	.79588	.047*	-3.99728	-2.29933E-02
qx laser	Qxpinzas	3.05407	1.86650	.268	-1.60619	7.71433
	Combinado	1.04394	1.93663	.865	-3.79141	5.87929
combinado	Qxpinzas	2.01013	.79588	.047*	2.2993E-02	3.99728
	qx laser	-1.04394	1.93663	.865	-5.87929	3.79141

* La diferencia de la media es significativa a .05

Tabla 11. Muestra los resultados de las comparaciones post hoc entre años de enfermedad activa y tipo de tratamiento.

Variables predictoras dicotómicas vs de desenlace continuas con distribución normal.

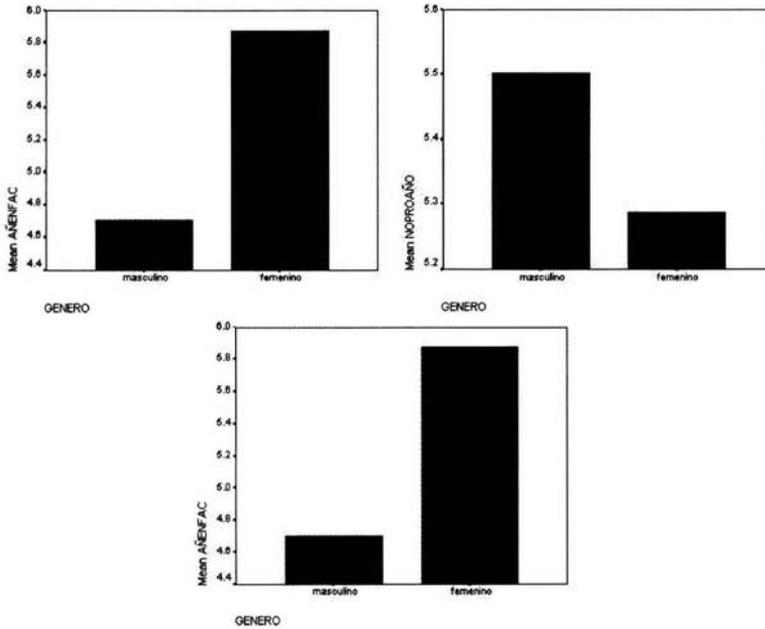
Se llevó a cabo un análisis por medio de la prueba de la T. Se encontró significancia entre la edad al diagnóstico, los años de enfermedad activa y el número de procedimientos quirúrgicos por año con el género, vía de obtención (parto o cesárea), antecedentes familiares positivos de PRR, presencia de enfermedades concomitantes, presencia de traqueostomía y los antecedentes de condilomatosis materna (Tabla 12).

En la literatura se ha reportado que la PRR en los niños se presenta en una relación por sexo de 1:1, lo cual se corrobora en nuestro estudio ya el número de niños y niñas fue casi igual, sin embargo, en nuestro grupo de pacientes son los individuos de sexo femenino los que tienen un

mayor número de años de enfermedad activa, se diagnostica a edades mas tardías y requieren menor número de procedimientos por año. Grafica 2.

En cuanto a la vía de obtención, se sabe que los pacientes obtenidos por cesárea tienen menor probabilidad de adquirir la enfermedad, por lo tanto, los pacientes obtenidos por parto normal probablemente tengan una exposición mayor al virus (mayor número de copias virales v.gr). Esta puede ser la explicación de por que existe relación entre la vía obtención con estas variables.

Una situación similar sucede al analizar la presencia de condilomatosis materna como factor que interviene en la evolución clínica. Existe infección asintomática por VPH en el cérvix, algunos autores la describen hasta en el 30% de las pacientes (4) pero las infecciones productivas pueden tener mayor número de copias virales, además de que los mecanismos de replicación viral están presentes en las infecciones activas, no así en las latentes. Por lo tanto, los pacientes obtenidos de madres con condilomas están expuestos a mayor riesgo y probablemente esto explique la relación entre estas variables. Cabe señalar que los mecanismos biológicos que llevan al virus a producir una infección son complejos y coparticipan unos con los otros de tal forma que en este momento solo podemos decir que existe asociación.



Gráfica 2 Muestra la relación entre el género, los años de enfermedad activa y el número de procedimientos por año.

La presencia de traqueostomía esta bien documentada como un factor de mal pronóstico ya que esta puede favorecer la diseminación de la enfermedad hacia subglotis y/o tráquea. Por otro lado, su presencia puede indicar que existió la necesidad de realizarla ante una obstrucción aguda de vía respiratoria debido a un gran número de papilomas o estenosis laringea, lo que impide al paciente respirar si no es por una vía alterna, o bien, porque se diseminó a la vía respiratoria baja. De tal forma, que se confirma que la traqueostomía es un factor que esta presente cuando la enfermedad es agresiva e indirectamente puede ser un factor pronóstico.

La influencia de enfermedades concomitantes (comorbilidades) sobre la agresividad de la enfermedad es un factor que no ha sido estudiado. Sería lógico pensar que en el caso de situaciones que comprometan la inmunidad pudieran favorecer la agresividad. Aunque nosotros encontramos asociación estadística significativa no esta claro como enfermedades tan diferentes como las encontradas en nuestros pacientes pueden tener impacto en la PRR, además de que el número de pacientes con esta variable es pequeño. Probablemente la única comorbilidad que pudiera influenciar de alguna manera la patología motivo de este trabajo es el lupus que solo estuvo presente en 1 paciente. No podemos establecer conclusiones ya que consideramos este apartado como objetivo de mayor estudio.

En lo que respecta a los antecedentes familiares y de acuerdo a lo reportado en la literatura, en este estudio el 15% de pacientes los tenían.

Variables desenlace continua sin distribución normal o nominales u ordinales con más de 2 categorías vs desenlace mismo tipo

Se realizó un análisis de correlación por el método de Spearman. Se encontró correlación entre el número de procedimientos totales y la edad del paciente ($r= 0.620$ $p=0.0001$). El valor de 0.62 indica la correlación de moderada a buena. Obteniendo el estimador r_s^2 cuyo resultado es igual a 0.3844 podemos establecer que la edad del paciente explica en 38.44% la variable número de procedimientos. Las razones para esta relación son las mismas señaladas con anterioridad cuando se analizo la relación de la edad al momento del diagnóstico, los años de enfermedad activa y el número de procedimientos por año con la edad del paciente.

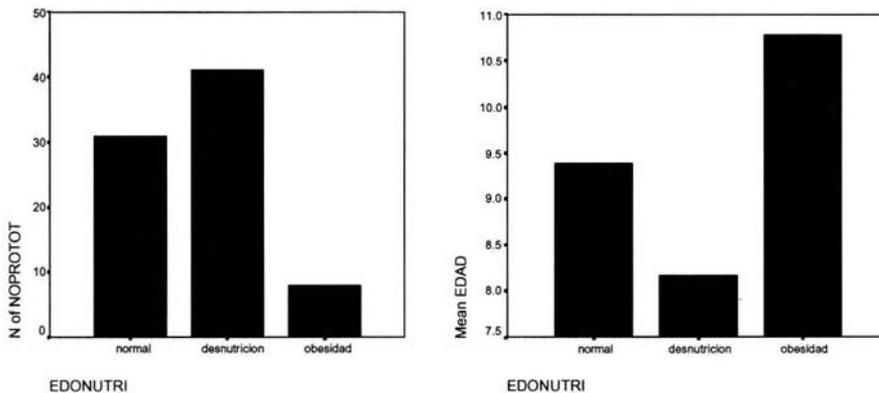
Variables predictoras nominales con más de dos categorías u ordinales vs desenlace mismo tipo

Se utilizó la prueba de Friedman. Vale la pena señalar que esta técnica estadística es una prueba muy versátil que permite hacer observaciones múltiples de una sola muestra, es especialmente útil cuando las variables dependientes que son analizadas con continuas pero sus distribuciones son sesgadas que es el caso de la variable número de procedimientos totales. Por estas razones se eligió para examinar estas variables. Se demostró relación estadísticamente significativa ($p=0.0001$) entre número de procedimientos totales y número de hijo, estado nutricional y el nivel socioeconómico. Para tratar de encontrar en que grupos se encuentran las diferencias se utilizaron comparaciones post hoc con la prueba de Wilcoxon ajustando el valor de α (desigualdad de Bonferroni's).

En el caso del nivel socioeconómico el valor de α ajustado es igual a 0.012. En este caso las diferencias significativas se localizan en los grupos socioeconómicos marginal, bajo y medio.

Esta información corrobora lo que han propuesto algunos autores en el sentido de que la enfermedad es más agresiva en niveles socioeconómicos bajos. En este caso la agresividad se traduce en mayor número de procedimientos para los grupos socioeconómicos mencionados.

En el caso del estado nutricional se llevo a cabo el mismo análisis. El valor de alfa ajustado en este caso fue de 0.016 ajustando y las comparaciones post hoc muestran diferencias significativas entre el número de procedimientos entre los grupos de nutrición normal, desnutrición y obesidad. Tanto en el grupo de pacientes obesos como en el de pacientes desnutridos existen diferencias significativas en el número de procedimientos contra los pacientes con nutrición normal. Si observamos la gráfica 3 pareciera que los pacientes obesos requieren menos procedimientos en general incluso que los del grupo de nutrición normal lo cual no tendría ningún sustento. Sin embargo, esto puede estar influenciado por el número reducido de pacientes (n=8) o por la presencia variables confusoras que no es posible analizar por medio de esta prueba estadística. Por ejemplo la gráfica 4 nos muestra que los pacientes obesos de mayor edad y sabemos que la enfermedad tiende a autolimitarse con el crecimiento. Por lo tanto consideramos esta asociación espuria. Lo que si esta documentado es la relación que existe entre la desnutrición y la mayor agresividad de la PRR lo cual se confirma en este análisis.



Gráficas 3 y 4. Muestran la relación entre el estado nutricional y el número de procedimientos totales requeridos.

En cuanto a la asociación del número de procedimientos con el tipo de tratamiento se encontró relación significativa entre estas dos variables. Las comparaciones post hoc por medio de la prueba de Wilcoxon con ajuste de alfa ($\alpha=0.016$) señalan que las diferencias se encuentran en el grupo de tratamiento de microlaringoscopia con pinzas vs el grupo de microlaringoscopia y resección con pinzas y laser CO₂. Probablemente debido a que el número de pacientes tratados únicamente con microlaringoscopia y evaporación con laser CO₂ fue muy poco numeroso (n=3). En el grupo donde se utilizó el tratamiento combinado, al utilizar alternativamente el laser CO₂ se otorgó a los pacientes el beneficio de este tipo de tratamiento, mas preciso para resecar el tejido patológico. Uno de los riesgos de utilizar esta técnica es que el tejido se evapora y no existe una muestra para examen histológico. Si el paciente desarrolla en algún momento transformación maligna el diagnóstico se retardaría.

También se encontró relación significativa entre el número de procedimientos totales con el número de hijo. El análisis post hoc con valor ajustado de alfa ($\alpha=0.0125$) demuestra que las diferencias se localizan en el grupo de primogénitos vs. segundo y tercer hijo.

Variables predictoras dicotómicas vs desenlace continua sin distribución normal o nominales u ordinales con mas de 2 categorías

Se utilizó la prueba de los rangos sumados de Wilcoxon. Se demostró asociación significativa entre el número de procedimientos totales con el género, via de obtención, antecedentes familiares positivos de PRR, enfermedades concomitantes, traqueostomía y condilomatosis materna. En nuestro estudio los pacientes de sexo femenino tienen menor número de procedimiento totales en comparación con los de sexo masculino. Los pacientes obtenidos por parto vaginal tienen mayor número de procedimiento por año al igual que los pacientes con antecedentes familiares positivos y nacidos de madres con condilomas genitales presentes al momento del nacimiento y portadores de traqueostomía. Los pacientes sin enfermedades concomitantes son los que tienen mayor número de procedimientos quirúrgicos lo que apoya que estas enfermedades no juegan un papel en la agresividad.

Variable predictora continua con distribución normal vs. desenlace dicotómica

Se analizó la relación entre estas variables por el método de regresión logística. Se encontramos asociación estadística significativa solo entre la edad del paciente y la presencia de enfermedad activa en el momento actual. Los pacientes de menor edad en este momento son los que tienen la enfermedad activa.

Variable nominal u ordinal con más de dos categorías vs. desenlace dicotómica

La presencia de enfermedad activa en el momento actual fue significativamente mas frecuente en los pacientes tratados únicamente con resección con pinzas, pacientes con desnutrición, y de nivel socioeconómico bajo. En lo que respecta al número de hijo la presencia de enfermedad activa en el momento actual fue significativamente mayor en el primogénito y disminuye progresivamente en los demás grupos.

La extensión más allá de la glotis es mas frecuente con una relación estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento de resección con pinzas, en los pacientes con desnutrición, en los primogénitos y en los de niveles socioeconómicos más bajos.

La presencia de traqueostomía demostró asociación significativa con el grupo de tratamiento de resección solo con pinzas (en el grupo de pacientes tratados con laser CO₂ no hay individuos con traqueostomía), en el primogénito, nivel socioeconómico bajo y desnutridos.

Variable predictoras dicotómica vs desenlace mismo tipo

Se encontró asociación significativa entre enfermedad activa al momento del diagnóstico con productos con antecedentes familiares positivos; entre la extensión de la enfermedad, presencia de traqueostomía y condilomatosis materna y por último entre la presencia de traqueostomía en los pacientes con antecedentes de condilomatosis materna en el momento del nacimiento.

Conclusiones

1. La prevalencia de PRR en la población estudiada fue de 1.06 por cada 100 (10.6 por 1000)
2. La PRR en la población estudiada fue mas frecuente en individuos del sexo masculino, de medio socioeconómico marginal y bajo, productos del embarazo obtenidos por parto vaginal y desnutridos.
3. La edad al diagnóstico no debe ser considerada como una covariable ya que como variable independiente no tiene relación estadísticamente significativa con prácticamente ninguna de las variables dependientes. En cambio, analizada como variable dependiente (parámetro de agresividad de la enfermedad) si tiene un valor ya que los pacientes diagnosticados mas tempranamente se deben considerar con mayor agresividad ya que tuvieron síntomas clínicos a menor edad y por lo tanto los años de enfermedad activa aumentan.
4. La edad del paciente es una variable que guarda estrecha relación con la edad al diagnóstico, con los años de enfermedad activa, y con el número de procedimientos totales requeridos por el paciente. Sin embargo, no es una variable para predecir la extensión o la presencia de traqueostomía. Se corrobora lo observado por numerosos autores que la enfermedad es mas agresiva en relación con la menor edad. Particularmente tiene gran poder predictivo sobre los años de enfermedad activa (mas del 60% de la variable años de enfermedad activa se explican por la edad del paciente).
5. Se ha propuesto en la literatura que la edad materna puede tener alguna influencia en la agresividad de la enfermedad, ya que se ha observado en algunos casos que pacientes nacidos de madres adolescentes o muy jóvenes tienen enfermedad mas agresiva. Sin embargo, en el presente estudio no se encontró relación de ninguna clase con las variables dependientes.
6. Consideramos que el nivel socioeconómico es una variable que sí tiene influencia en la agresividad de la enfermedad (número de procedimientos totales requeridos, extensión, enfermedad actual y presencia de traqueostomía). Los niveles socioeconómicos mas bajos probablemente por el acceso mas restringido a atención médica, la ignorancia, bajo poder adquisitivo, etc., favorecen la agresividad.
7. Los pacientes productos de los primeros dos embarazos requieren mayor número de procedimientos por año, tienen enfermedad mas extensa y por lo tanto requieren con mayor frecuencia traqueostomía. Esta situación se explica por la mayor exposición al virus durante un trabajo de parto prolongado. Sin embargo y contrariamente a lo esperado no encontramos relación entre el número de hijo y la edad al diagnóstico (a mayor número de hijos menor edad de diagnóstico) probablemente por que una vez diagnosticada la enfermedad en los primeros productos las madres tienen más probabilidades de acudir a atención médica.
8. Existe evidencia que apoya que la desnutrición es un factor que tiene impacto sobre la agresividad de la PRR. En nuestro estudio encontramos que el estado nutricional se asocia significativamente a un número mayor de procedimientos quirúrgicos totales, a la presencia persistente de la enfermedad (enfermedad activa actual), a la extensión extraglótica y la presencia de traqueostomía. Los mecanismos de inmunidad pueden estar alterados en los pacientes con desnutrición crónica o severa. En nuestro estudio no analizamos ni la cronicidad ni la severidad de la desnutrición. Esta asociación requiere análisis posteriores más detallados.
9. El tipo de tratamiento tienen una influencia definitiva en el curso clínico de la PRR. Existen algunos tratamientos tópicos y sistémicos que se han intentado para reducir el número de

procedimientos como aplicación de cidofovir (local o sistémico) uso de microdesbridadores, interferón, aciclovir, etc. En ninguno de los hospitales incluidos en el presente trabajo se utilizan estas opciones de tratamiento. Solo esta disponible la resección con pinzas o con laser CO₂. No es motivo de este estudio estudiar la efectividad del los tratamientos pero si podemos concluir que los pacientes en que se utilizo una modalidad terapéutica que incluía laser CO₂ los pacientes tuvieron menos años de enfermedad activa o persistente (enfermedad activa actual), requirieron menos procedimientos quirúrgicos totales, tuvieron menos frecuencia de diseminación extragláctica y menor frecuencia de traqueostomía.

10. La PRR en niños tiene una relación por sexo de 1:1 masculino:femenino. En nuestro trabajo el sexo femenino presentó significativamente más años de enfermedad activa por que se diagnosticó a edades más tempranas, pero requirieron menor número de procedimientos por año y totales. Otras variables importantes como extensión o agresividad no tuvieron relación con el género. Las razones biológicas para estas asociaciones no son claras, y no podemos afirmar con estas asociaciones contrastantes que el género actúe en realidad como un factor pronóstico.
11. La mayor parte de los pacientes afectados por PRR se obtuvieron por parto vaginal. Así mismo, presentaron enfermedad más agresiva en algunos parámetros. Aunque la cesárea no es completamente protectora por que existen pacientes obtenidos por cesárea afectados, estos tienen mayor edad al momento del diagnóstico por lo tanto menor número de años de enfermedad activa, menor número de procedimientos quirúrgicos tanto por año como totales. La vía de obtención no se relaciona con enfermedad persistente (enfermedad activa actual) con la extensión o la presencia de traqueostomía. Consideramos la vía de obtención un punto importante y como lo afirman numerosos autores las madres con condilomatosis deben ser sometidas a cesárea para evitar en lo posible el contagio.
12. Los antecedentes familiares de PRR (en este caso los hermanos ya que no hubo pacientes con antecedentes de PRR en los padres) tienen significativamente mayor número de procedimientos totales y por año, pero no hubo significancia como ninguna de las otras variables de desenlace. Con estas 2 asociaciones no podemos concluir si es un indicador de agresividad, ya que los pacientes con antecedentes positivos fueron pocos en nuestro estudio. Se requiere un diseño más fuerte para probar esta asociación por ejemplo un estudio de casos y controles o una cohorte (estratificación).
13. Encontramos 16 pacientes con enfermedades concomitantes (ya descritas), y aunque esta variable mostró significancia estadística con algunas variables como años de enfermedad activa o número de procedimientos la variabilidad de la población (en cuanto a la frecuencia de las enfermedades presentada), el número de pacientes con esta característica y sobre todo el tipo de comorbilidades no permiten hacer conclusiones definitivas a este respecto.
14. La presencia de traqueostomía en un paciente con PRR se asocia de manera significativa con la edad al diagnóstico, mayor número de años de enfermedad activa, mayor número de procedimientos por año y totales y mayor extensión de la enfermedad. Su presencia indica mayor agresividad de la enfermedad.
15. Los antecedentes de condilomatosis materna se asocian con la edad al momento del diagnóstico, los años de enfermedad activa, los procedimientos quirúrgicos por año y totales y la presencia de traqueostomía. Probablemente la mayor exposición al virus (aunque existen infecciones asintomáticas estas están en fase de infección latente y por lo tanto no hay producción activa de copias virales) explique esta asociación. Una vez más se sustenta la interrupción de embarazo por cesárea ante la presencia de infección por VPH en la madre.

16. Las variables estudiadas como parámetros de agresividad de la enfermedad fueron obtenidas de la literatura. Anteriormente solo se denominaba infección agresiva a aquella que se diseminaba hacia la subglotis y/o para la cual se realizaban mas de tres resecciones por año. Sin embargo, algunos autores notaron un vacío en esta clasificación y se han ido proponiendo mayor cantidad de parámetros para tratar de cuantificar la agresividad. Evidentemente esto vuelve más compleja la situación ya que no suponemos que este cúmulo de variables tenga solo asociaciones lineales con una o con otra variable predictora sino que presentan asociaciones complejas entre ellas o situaciones aditivas en donde a mayor presencia de alguna mayor o menor riesgo de un determinado desenlace. En este momento y tal como se propone en la literatura no es posible estudiar estas influencias. Es por esto que consideramos existe la necesidad de hacer una validación probablemente por constructo para crear un índice en el que se asigne un valor determinado a cada variable y la suma final sea el parámetro que califique la agresividad (baja, media, alta, v.gr.) La utilidad de dicho índice sería alertar sobre aquellos pacientes con alto riesgo para tomar medidas terapéuticas más eficaces y oportunas..

Bibliografia

- 1.-Leena-Maija A., Heikki R. Human Papillomavirus in Larynx Laryngoscope 2002; 112: 700-707.
- 2.- Derkay, C. S. Task Force on Recurrent Respiratory Papillomas: Preliminary Report Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 1995; 121(12):1386-1391.
- 3.-Craig S. D. Recurrent Respiratory Papillomatosis Laryngoscope 2001; 111: 57-69.
- 4.-Tyring K. S. Human papillomavirus infection: Epidemiology, pathogenesis, and host immune response J Am Acad Dermatol J 2000; 43(1):518-526.
- 5.-Nigel, R. P. Can Mumps Vaccine Induce Remission in Recurrent Respiratory Papilloma? Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 2002; 128: 783-786.
- 6.-Milczuk H. A. Intralesional Cidofovir for treatment of severe juvenile recurrent respiratory papillomatosis: Long term results in 4 children Otolaryngol Head and Neck Surg 2003; 128(6):778-794.
- 7.-Pasquale K., Brian W., Audie W., Lewis L. Microdebrider Versus CO² Laser Removal of Recurrent Respiratory Papillomas: A Prospective Analysis Laryngoscope 2003; 113:139-143.
- 8.-Peñaloza-Plascencia, M.I et al Molecular Identification of 7 Human Papillomavirus Types in Recurrent Respiratory Papillomatosis Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126(9): 1119-1123.
- 9.-Nebesio, Ch. L., Mirowski, Ginat W., Chuang, Tsu-Yi Human papillomavirus: clinical significance and malignant potencial Int J Dermatol 2001; 40(6): 373-379.
- 10.-Dinesh C. K., Blumin J. H., Shapiro N. L., B. Gerald S. Office-based treatment of laryngeal papillomatosis with percutaneous injection of cidofovir Otolaryngol Head and Neck Surg 2002; 126(6): 642-648.
- 11.-Ingle, R., et al p53 Protein Expression in Benign Lesions of the Upper Respiratory Tract Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 1997; 123(3):297-300.
- 12.-Kahn J. A., Bernstein D. I., Elward A. M. Human Papillomavirus Vaccines Ped Infect Dis 2003; 1:443-446.
- 13.-Bishau, D., Kashima, H., Shah, K. The Cost of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis 2000; 126(8):935-939.
- 14.-Reeves, W. C., et al National Registry for Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 2003; 129: 976-982.
- 15.-Valdez, T.A., McMillan K., Shapshay S. A new laser treatment for vocal cord papilloma-585-nm pulsed-dye Otolaryngol Head and Neck Surg 2001; 124(4):421-425.
- 16.-Rimmel F. L., et al Pediatric Respiratory Papillomatosis: Prognostic Role of Viral Typing and Cofactors Laryngoscope 1997; 107(7):915-918.
- 17.-Mikkelsen, P.G. Laryngeal papillomatosis with airway obstruction in infant Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45(5):645-648.
- 18.- Lee M.A., Lee W., Discolo Ch., Knott D., Younes A. Stepped-Dose Protocol of Cidofovir Therapy in Recurrent Respiratory Papillomatosis in Children Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 2003; 129: 841-846.
- 19.-Zeitels, S.M., Healy, G.B. Medical Progress: Laryngology and Phonosurgery. N Engl J Med 2003; 349(9):882-892.
- 20.-Craig S. D. Phonomicrosurgical techniques for treatment of RRP in Children Otolaryngol Head and Neck Surg 2003; 2(1):603-604.
- 21.-McKenna K.M., Brodsky, L.S. Extraesofagical Reflux and Recurrent Respiratory Papillomatosis in Children. Otolaryngol Head and Neck Surg 2003; 129(29):233-235.

- 22.-Erisen L., Fagan J., Myers E. Late Recurrences of Laryngeal Papillomatosis Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 1996; 122(9):942-944.
- 23.-Reuman, P. D. Immunomodulators Pediatr Infect Dis J 2001; 20(10): 995-996.
- 24.-Bienvenu B., et al Topical use of cidofovir induced acute renal failure Transplant 2002; 74(3):661-662.
- 25.-Thompson, J. W., Brenner, M., Rooney, C. Immune Therapy for Laryngeal Papillomatosis. A Progress Report Ped 1998; 102(3):748.
- 26.- Rabah, R., Sakr W., Tabaczka P., Lancaster W., Gregoire L. Molecular and Morphologic parameters predictive of recurrence and progression in laryngeal papillomatosis Lab Inv 1997; 76(1):5.
- 27.-Pransky, S. M., Brewster D. F., , Magit A. E. Clinical Update on 10 Children Treated with Intralesional Cidofovir Injections for Severe Recurrent Respiratory Papillomatosis Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 2000; 126(10):1239-1243.
- 28.-Zerr, Danielle M., Frenkel Lisa M. Advances in antiviral therapy Curr Opin in Ped 1999; 11(1):21.
- 29.-Rabah, R., Lancaster W., Gregoire L. Laryngeal Papillomatosis. Viral Genotype and HLA Haplotype Lab Inv 1998; 78(1):5.
- 30.-Lieu, J. Another Potential Adjuvant Therapy for Recurrent Respiratory Papillomatosis Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 2002; 128:787-788.
- 31.-Diseño de la investigación clínica: un enfoque epidemiológico. Stephen B. Hulley. Ediciones Doyma. 1990. 2ª ed.
- 32.-Bioestadística Médica. Dawson-Saunders Beth. Manual Moderno.1997. 2ª ed.
- 33.-Nonparametric Statistics for Health Care Research. Pett Marjorie A. Sage Publications. 1997. 3ª ed.
- 34.-Análisis multivariante. Hair Joseph F. Prentice Hall. 1999. 5ª ed.

Anexos

Hoja de captura de datos.

Género:

Masculino (1)

Femenino (2)

Edad:

Años

Meses

Nivel socioeconómico:

Menos de 2 salarios mínimos al mes (marginal) (1)

De 2 a 4 salarios mínimos al mes (baja) (2)

De 4 a 8 salarios mínimos al mes (media) (3)

De 8 a 14 salarios mínimos al mes (media alta) (4)

De más de 14 salarios mínimos al mes (alta): (5)

Número de hijo:

Edad de la madre:

Años

Meses

Vía de obtención:

Parto (1)

Cesárea (2)

Antecedentes familiares de papilomatosis:

Si (1)

No (2)

Estado nutricional del paciente.

Normal (1)

Desnutrición (2)

Obesidad (3)

Enfermedades concomitantes

Si (1)

No (2)

Tratamiento recibido:

Tratamiento médico tópico (1)

Tratamiento médico sistémico (2)

Resección quirúrgica con pinzas de biopsia (3)

Resección quirúrgica con láser (4)

Resección quirúrgica con microdebridador (5)
Tratamiento combinado (6)

Especificar (v.gr. a+c, a+d, b+a+c, etc.)

Edad al momento del diagnóstico:

Años

Meses

Enfermedad activa al momento del estudio:

Presente (1)

Ausente (2)

Promedio de años de enfermedad activa:

Número de procedimientos quirúrgicos totales requeridos desde el diagnóstico del paciente hasta el momento del estudio

Promedio del número de procedimientos quirúrgicos totales requeridos por año de enfermedad activa por pacientes desde el diagnóstico hasta el momento del estudio

Extensión:

Glótica (1)

Extraglótica (2)

Presencia de traqueostomía:

Si (1)

No (2)

Transformación maligna:

Si (1)

No (2)

Condilomatosis materna:

Si (1)

No (2)