REVISTA DE REVISTAS

EFECTO DEL TRATAMIENTO EN LA SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA LARÍNGEO AVANZADO

THE EFFECT OF TREATMENT ON SURVIVAL IN PATIENTS WITH ADVANCED LARYNGEAL CARCINOMA

Gourin C, Conger B, Sheils W, Bilodeau P, Coleman T, Porubsky E.

Laryngoscope *2009; 119:1312–1317.*

En las últimas dos décadas diversos estudios han demostrado una disminuición de la sobrevida del cáncer laríngeo. El trabajo se centra en identificar los factores asociados a esta disminución. Se presume que este hecho está asociado al cambio en el manejo de los pacientes con cáncer laríngeo avanzado, pasando del manejo quirúrgico al de quimiorradioterapia (CR) concomitante.

Se revisaron retrospectivamente pacientes diagnosticados con carcinoma laríngeo de células escamosas desde 1985 a 2002. Un total de 451 pacientes cumplieron con los criterios del estudio. Las tasas de supervivencia de cinco años fueron 85% para la etapa I, 77% para la etapa II, el 51% para la etapa III y el 35% para etapa IV.

La supervivencia de los pacientes en etapa I–III fue similar entre los pacientes tratados operativamente y no operativamente (P = .4). Sin embargo, los pacientes con enfermedad en etapa III tratados no quirúrgicamente tuvieron peor supervivencia con radiación sola (XRT) en comparación con CR (P = .006). Los pacientes en etapa IV tenían significativamente mejor supervivencia con cirugía (49%) que CR (21%) o XRT (14%) (P <.0001).

Un análisis detallado de las etapas del tumor primario demostró que la supervivencia para los T1–T3 era independiente de la modalidad de tratamiento (P = . 2); sin embargo, para los pacientes T4, el tratamiento quirúrgico se asoció significativamente con mejor sobrevida (55%) que CR (25%) o XRT (0%) (P <.0001). Aplicando un modelo estadístico de riesgos proporcional, encuentran una peor sobrevida para etapa IV, enfermedad de T4, N2 o N3 y tratamiento no quirúrgico. Los T4, después de corregir el estado nodal y el tratamiento no quirúrgico, fue el predictor por sí solo de peor sobrevida.

Entre sus conclusiones, destacan que el tratamiento quirúrgico está asociado con una mejor sobrevida de los pacientes en etapa IV y específicamente entre los tumores T4. Estos datos sugieren que la disminución nacional observada en la supervivencia del cáncer laríngeo puede ser debido a un cambio hacia el tratamiento no quirúrgico en ese subconjunto de pacientes con enfermedad avanzada de primaria.

Dr. Alfredo Abarca
Hospital Clínico de la Universidad de Chile

ANTI-IGE EN EL TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA Y EVENTUALMENTE, ¿EN EL DE LA POLIPOSIS NASOSINUSAL?

ANTI-IGE FOR THE TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS – AND EVENTUALLY NASAL POLYPS?

Int Arch Allergy Immunol 2009;148:87-98.

En la rinitis alérgica, la reacción cruzada de las moléculas de IgE con los aeroalergenos induce la degranulación de los mastocitos y basófilos dentro de la mucosa respiratoria nasal, dando lugar a la liberación de mediadores inflamatorios, los cuales van a inducir los conocidos síntomas atópicos. El Omalizumab contrarresta estas interacciones mediante la reducción de los niveles séricos de IgE libre. La terapia dirigida a la IgE circulante también

interfiere con su unión a los receptores de baja afinidad de los linfocitos colaboradores inhibiendo así la amplificación de la respuesta tipo Th 2.

Según resultados de la revisión Cochrane, pacientes portadores de asma bronquial alérgica moderada a severa con elevados títulos de IgE sérica, muestran una significativa reducción de los niveles de IgE libre luego del tratamiento con Omalizumab versus placebo, disminuyendo además notoriamente los episodios de exacerbaciones asmáticas y de requerimiento de corticoides. De esta forma pacientes asmáticos y con rinitis alérgica concomitante, representan un grupo objetivo en el que el Omalizumab es efectivo en el control del asma, es seguro y mejoraría la calidad de vida de estos pacientes.

En el tratamiento de la rinitis alérgica la anti-IgE ha demostrado ser seguro y eficaz en reducir síntomas específicos de la enfermedad. Según algunos autores los pacientes con mayor beneficio serían aquellos con rinitis alérgica moderada a severa con probada presencia de anticuerpos a alergenos específicos en los que no se obtiene adecuada respuesta, que no acepten o toleren medicación antialérgica. Por otra parte, la combinación de Omalizumab con inmunoterapia específica no sólo puede aumentar la eficacia de esta última, sino también la seguridad en pacientes seleccionados disminuyendo la aparición de efectos adversos.

En los pacientes con pólipos nasales, recientemente ha sido descrito una respuesta generadora de IgE multiclonales locales, iniciada por enterotoxinas derivados de *Staphylococcus aureus,* que debiese modificar al menos en parte la reacción inflamatoria en este tejido. La evidencia acumulada hace pensar que estas enterotoxinas actúan como superantígenos activando una respuesta multiclonal de linfocitos T y B y masiva formación de IgE dentro de las vías respiratorias. Debido a esta respuesta multiclonal, una serie de alergenos podría mantener una constante degranulación de los mastocitos presentes en el tejido polipoideo, que pueden contribuir a la severidad de la enfermedad. A diferencia de la rinitis alérgica, las elevadas concentraciones de IgE en el tejido poliposo no han demostrado una correlación con las concentraciones séricas. Esta diferencia dificulta el cálculo de la dosis útil, debido a que la medición de IgE sérica, según las recomendaciones actuales entregaría en teoría una dosis insuficiente para esta enfermedad. Sin embargo, en caso de obtener en futuras investigaciones una positiva respuesta con el tratamiento, se podría pavimentar el camino hacia el uso del Omalizumab en la poliposis nasal y probablemente también en asma crónica severa no atópica.

Dr. Alejandro Ojeda Saiz
Hospital Clínico Universidad de Chile

EVALUACIÓN IMAGENOLÓGICA EN OTOESCLEROSIS: TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO Y TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Imaging evaluation in otosclerosis single photon emission computed tomography and computed tomography

Berrettini S, Ravecca F, Volterrani D, Neri E, Forli F
Annals of Otology, Rhinology and Laryngology 119(4): 215-24.

La tomografía computarizada de alta resolución (CT-HR) es considerada la técnica imagenológica de elección para evaluar a pacientes con otoesclerosis, para investigar la extensión de la enfermedad, la presencia de compromiso coclear y hacer un diagnostico diferencial con otras patologías tales como malformaciones, fijación de cadena osicular y timpanoesclerosis, mientras los focos de otoesclerosis se visualizan como una disminución de la densidad ósea muy suave, los focos de otoesclerosis son isodensos con el hueso normal por lo que se ven solo como una irregularidad en el contorno o aumento del grosor de la capsula ótica; está descrito que las variaciones de la densidad del hueso pericoclear se correlacionan con el compromiso sensorio neural. La tomografia por emision de foton único (SPECT) al usar Tecnecio99-difosfonato que es absorvida por la hidroxiapatita detecta los focos de otoespongiosis activa.

Los objetivos del estudio fueron demostrar la utilidad de la (SPECT) en el diagnóstico de otoesclerosis, correlacionar los hallazgos en este examen con la edad, sexo y pérdida neurosensorial, y comparar la sensibilidad y espe-

cificidad de este examen con la HR-CT en la detección de focos de otoespongiosis y otoesclerosis.

Se evalúa a 73 pacientes con otoesclerosis quirúrgicamente confirmados y 15 audiológicamente sanos se sometieron a SPECT, 45 de los 73 pacientes también se sometieron a HR-CT con una reconstrucción de 0,5 mm.

La SPECT mostró una sensibilidad del 95,2% y una especificidad del 96,7%. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la absorción de Tc99 entre hombres y mujeres, pero si fue mayor en los menores de 45 años, comparado con los mayores de esa edad, dentro del grupo de menores de 45 años se constató una mayor absorción de Tc99 en aquellos con una pérdida de mas de 40 dB en la vía ósea. Dentro de los pacientes que también se sometieron a CT-HR, esta resultó alterada en un 58%, se observó además una correlación entre la severidad de la hipoacusia y la positividad de este examen.

El uso de la SPECT parece ser muy eficaz para la diferenciación del hueso de peñasco normal, versus el patológico y, proporciona una evaluación cuantitativa de la severidad de la enfermedad en individuos jóvenes, es por esto que esta puede ser una herramienta útil para detectar casos precoces y avanzados de otoesclerosis como también, para evaluar la efectividad de una tratamiento médico sobre la otoesclerosis. Sin embargo la SPECT no detecta en forma precisa el área afectada por la otoesclerosis, lo cual si es precisado por la HR.CT.

Dra. Natalia Tamblay
Hospital Clínico Universidad de Chile

EFECTOS DEL MONTELUKAST EN LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA PERSISTENTE

Cingi C, Ozlugedik S.
Otolaryngology–Head and Neck Surgery 2010; 142: 654-658

La rinitis alérgica RA, afecta al 20%-30% de la población, y su prevalencia aperentemente va en aumento, en el proyecto *Allergic Rhinithis and its Impact on Asthma* ARIA, fue clasificada como persistente o intermitente, en lo que respecta a la duración de la enfermedad. La RA persistente se caracteriza por síntomas que duran más de cuatro días por semana y más de un mes al año. En lo que respecta a la gravedad, uno de los criterios más importantes es la calidad del sueño y los síntomas alérgicos en las actividades del día a día. Se asocia a otras enfermedades como sinusitis, faringitis, asma y alteraciones del dormir, los que sumados pueden llegar a impactar importantemente en la produtividad y los costos asociados a ellas.

La terapia farmacológica apunta al cese de los síntomas alérgicos, intentando reducir los efectos inflamatorios celulares y los mediadores involucrados. Así la histamina y los leucotrienos han tomado un rol importante en la sintomatología de la RA.

El montelukast es un antagonista del receptor de leucotrienos y es comúnmente usado en el tratamiento del asma, siendo los antihistamínicos y los corticosteriodes nasales los que se usa como primera linea. Transformando el montelukast en una alternativa de tratamiento, pero que sumado a los tradicionales puede entregar beneficios extras en términos de sintomatología.

El estudio corresponde a un diseño placebo/control, randomizado, doble ciego, diseñado para determinar los efectos del montelukast como monoterapia impactando en la calidad de vida de los pacientes.

Se incorporaron 80 pacientes, que padecían de RA persistente, 78 fueron randomizados, y 70 completaron el estudio; el grupo de estudio recibió 10 mg de montelukast, mientras que el control recibió placebo, por un mes. Para la evaluación de su calidad de vida se hizo la encuesta RQLQ, *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnare;* y la diferencia o respuesta al tratamiento se definió como el cambio respecto al control previo al tratamiento.

Cuarenta y seis pacientes quedaron en el grupo de estudio y 24 en el de control, se excluyeron embarazadas, afectos a infecciones, asmáticos. Se calcularon desviaciones estándar de 0,5 y se aplicó un test de significancia de Mann-Whitney. Las diferencias entre el basal y el controlse evaluaron con el test de Wilcokson.

Se encontró una diferencia significativa entre el grupo montelukast y placebo en lo que respecta al general de la encuesta RQLQ (p <0,001). Siendo específicamente significativa para las variables calidad del dormir (p <0,001), problemas prácticos (p <0,001), problemas nasales (p =0,003), actividades diarias (p <0,001), nariz/ojo (p =0,012) y calidad de vida en general (p <0,001).

El montelukast es una droga que tiene como objetivo atacar la sintomatología en el nivel de los órganos objetivos de la enfermedad, la importancia del este en relación a quienes padecen de RA intermitente es conocida, pero su uso en pacientes con RA persistente sigue en discusión. En este estudio montelukast, de forma significativa, fue más efectivo que placebo en las variables ya mencionadas; sobre todo y entendiendo la fisiopatología de la enfermedad en los ámbitos nasales evaluados.

Conceptos más modernos como el entendimiento de la vía aérea como una sóla, nos sugiere utilizar si existen tratamientos disponibles que sea eficaces y seguros. A diferencia de los antihistamínicos los efectos secundarios fueron similares a los del grupo placebo; lo que es ideal para el tratamiento para la RA, (que no genere efectos secundarios, sedación), sobre todo bien tolerada en la población pediátrica por su sabor.

Finalmente si bien se demuestra que su uso es útil, y que mantiene niveles de seguridad y efectos secundarios mejores que los antihistamínicos, su debilidad esta en el coste del tratamiento.

Dr. Paul Boettiger Bonnefoy
Hospital Clínico Universidad de Chile

VIRUS PAPILOMA HUMANO Y SOBREVIDA DE PACIENTES CON CÁNCER OROFARÍNGEO

Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer

Ang K, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal D, Nguyen-Tân PF, Westra W, Chung C.
New England Journal Medicine. Published Online June 7, 2010 (DOI: 10.1056/NEJMoa0912217).

Un subgrupo de pacientes con carcinoma orofaringeo esta relacionado con infección por virus papiloma humano. Muchas series de casos han mostrado que en este carcinoma, los pacientes VPH (+) tienen mejor pronostico que los con VPH (-).sin embargo debido a lo pequeño del tamaño de las muestras, no podía separarse de otros factores para explicar individualmente la diferencia observada en la sobrevida.

Se busca evaluar el rol del VPH en la sobrevida de pacientes con carcinoma orofaringeo enrolados en un ensayo clínico de suficiente tamaño para separarlo de factores potencialmente confundentes.

El análisis se realizo en un ensayo clínico controlado conducido por el radiation therapy oncology group, que respondió a la pregunta si la radioterapia de fraccionamiento acelerado es superior a la de fraccionamiento estándar cuando cada una es combinada con uso concomitante de cisplatino.

Criterios de inclusión fueron la presencia de carcinoma de células escamosas de la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe, sin metástasis a distancia, performance status de Zubrod de 0 o 1, mayores de 18 años y adecuada función hepática, renal y de medula osea.

Los pacientes fueron estratificados de acuerdo al sitio del tumor, etapa nodal y performance status de Zubrod y fueron randomizados a recibir altas dosis de cisplatino concomitante con RT de fraccionacion acelerada o estándar.

El análisis del VPH fue restringido a pacientes con carcinoma orofaringeo debido a la baja prevalencia de VPH en carcinomas de otras localizaciones, mediante un método de hibridizacion con amplificación de señal para ADN de VPH 16.

El *endpoint* primario fue la sobrevida total, definido como el tiempo desde la randomizacion a la muerte.

De julio de 2002 a mayo de 2005, 743 pacientes fueron enrolados. 433 tenían carcinoma orofaríngeo y la presencia de VPH fue estudiada en el 74.6% de estos (323 pacientes). DNA de VPH se detecto en 63.8% de los tumores por hibridización in situ y 96.1% de las muestras (198 pacientes) fueron positivas para VPH 16.

Carcinoma orofaríngе VPH (+) fue mas común en pacientes que nunca habían fumado o con bajo número de paquetes-año de tabaco, asociado con factores pronósticos favorables como edad, raza blanca, mejor performance status, ausencia de anemia y tumores primarios pequeños.

En un análisis de Kaplan Meyer, los pacientes con cáncer VPH (+) tuvieron mejor sobrevida total a los 3 años (82.4%) y sobrevida libre de recurrencia (73.7%), que pacientes VPH(-) (57.1% y 43.4% respectivamente).

Luego del análisis multivariado y tras ajustar los hazard ratios, pacientes con tumores VPH (+) tenían un 58% de reducción en el riesgo de muerte, al compararlos con tumores VPH (-).

Los tumores fueron también evaluados para la expresión del inhibidor p16, conocido marcador de función de oncoproteina de VPH. La presencia de DNA de VPH y la presencia de expresión de p16 en tumores tenía muy buena correlación.

El análisis mostro que el status de VPH del tumor fue el mayor determinante de sobrevida total, seguida por el numero de paquetes-año de tabaco fumado y luego etapa nodal para VPH(+) o etapa tumoral para VPH (-).

Este análisis clasifico los pacientes con carcinoma escamoso de orofaríngе en tres categorías con respecto al riesgo de muerte: bajo riesgo, 93 % sobrevida total a 3 años, intermedio 70.8% y alto riesgo 46.2%.

Pacientes con tumores VPH (+) fueron considerados de bajo riesgo, a excepción de fumadores con una alta etapa nodal (riesgo intermedio). Pacientes con tumores VPH (-) fueron considerados de alto riesgo, con la excepción de no fumadores con tumores en etapa T2 o T3, considerados en riesgo intermedio.

Este estudio proporciona fuerte evidencia que la presencia de VPH en los tumores es un factor pronostico independiente para sobrevida total y sobrevida libre de enfermedad entre pacientes con carcinoma escamoso de orofaringe, lo cual es consistente con la hipótesis que los carcinomas VPH (+) y VPH (-) son distintos y tienen diferentes causas, factores de riesgo y sobrevida. Los autores postulan que los ensayos clínicos futuros deben ser diseñados específicamente para pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello VPH(+) y VPH(-), estratificados de acuerdo a esta condición.

Ricardo Zamorano Sarria
Hospital Clínico de la Universidad de Chile

ANALYZING FACTORS ASSOCIATED WITH MAJOR COMPLICATIONS AFTER ADENOTONSILLECTOMY IN 4776 PATIENTS: COMPARING THREE TONSILLECTOMY TECHNIQUES

Otolaryngology–Head and Neck Surgery (2010) 142, 886-92.

Gallagher T, Wilcox L, McGuire E.

La tonsilectomía es la más antigua y común cirugía realizada en pacientes pediátricos. A pesar de su frecuencia aun no existe un procedimiento ideal. Hay técnicas populares como Tonsilectomía con técnicas en frío o con electrocauterio. En la última década han aparecido nuevas técnicas como el uso del Bisturí Armónico, Laser de CO2, Tonsilectomía intracapsular con microdebridador entre otras.

A pesar de ser considerada una cirugía segura tiene una morbilidad importante como también complicaciones potenciales, en especial en la población pediátrica. Se incluyen hemorragía postoperatoria, complicaciones anestésicas o de la vía aérea, aspiración, edema pulmonar, fractura o dislocación mandibular, lesión de la Tuba Auditiva, estenosis nasofaríngea, insuficiencia velofaríngea.

Odinofagia, otalgia, deshidratación, fiebre, edema de la úvula con síntomas importantes en el postoperatorio que prolongan la recuperación de los pacientes.

El objetivo de la publicación es determinar si la técnica quirúrgica va asociada a la aparición de una complicación en el Hospital pediatrico además de identificar los pacientes con mayor riesgo luego de las Adenoamigdalectomías.

Se incluyeron pacientes entre 1 a 18 años, en los que se realizó amigdalectomía, adenoidectomía o adenoamigdalectomia. Se utilizo radiofrecuencia, electrocauterio, microdebridador, el estudio fue por 3 años desde el 2005. Se incluyeron cualquier complicación postoperatoria dentro de los 21 días del procedimiento. Complicación mayor fue definida como episodio de hemorragia postoperatoria que debió ser evaluada en la Urgencia, que requirió de revisión en pabellón o hospitalización para hidratación.

Fueron evaluadas 4.776 cirugías con una tasa de complicaciones de 1,7%±0,4%. No se encontraron diferencias con respecto al sexo. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de una complicación según la técnica utilizada. La

técnica que usa microdebridador tuvo la menor tasa de complicaciones 0,7% , luego la radiofrecuencia 2,8% y la técnica con electrocauterio 3,4%. No se requierió reintervenir a ningún paciente operado con Microdebridador. No hubo fallecidos en todo el estudio. La segunda parte del estudio intentaba detectar los factores que indican que pacientes están en mayor riesgo, los datos obtenidos no lograron predecir que pacientes tienen mayor riesgo en relación a un técnica quirúrgica.

Aún existen dudas de que procedimiento es el ideal en el caso de la Amigdaltectomía. En el caso del análisis de 3 técnicas popularmente usadas, la que utiliza microdebridador se asoció a menos complicaciones postoperatorias como hemorragia y deshidratación comparado con el uso de radiofrecuencia y electrocauterio. El estudio tiene debilidad por su carácter de ser retrospectivo, pero se une a la literatura que señala la seguridad de la Amigdalectomía intracapsular.

Dr. Felipe Panussis
Hospital Clínico de la Universidad de Chile