

Revista de

Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD CHILENA DE
OTORRINOLARINGOLOGÍA, MEDICINA Y CIRUGÍA DE
CABEZA Y CUELLO

Revista de

Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD CHILENA DE
OTORRINOLARINGOLOGÍA, MEDICINA Y CIRUGÍA DE
CABEZA Y CUELLO

GOBIERNO DE CHILE
ANID

ISSN 0718-4816 versión en línea
ISSN 0716-4084 versión impresa
REVISTA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

SANTIAGO: SOCIEDAD CHILENA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA, MEDICINA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO, 1981-2020

TÍTULO ANTERIOR: REVISTA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA = ISSN 0034-8643

TÍTULO CLAVE ABREVIADO: Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello

FRECUENCIA: Trimestralmente (marzo-junio-septiembre-diciembre)

CLASIFICACIÓN CDU: 616.21

TELÉFONO: 562 2335 9236

Materias:

OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

Nota del Editor

- Agradeceré considerar que la referencia bibliográfica de Revista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, de acuerdo a la inscripción realizada en el registro de ISSN-ANID inserta en esta página, corresponde a Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello. Por lo tanto, debe incluirse de esta forma en las referencias bibliográficas futuras.
- Para los autores de trabajos de investigación, casos clínicos y temas de revisión, rogamos seguir las pautas de publicación las que se encuentran en la página de SOCHIORL.

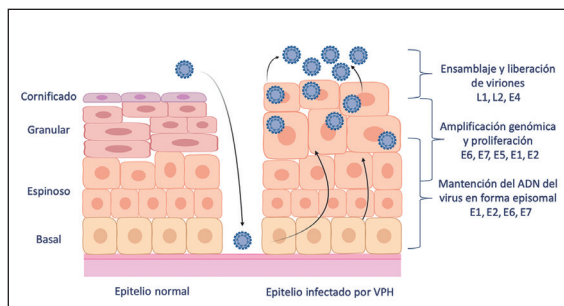


Figura. Ciclo de vida del VPH en el epitelio.

COMITÉ EDITORIAL

Editor Jefe

Paul Délano R.
Universidad de Chile

Editora Ejecutiva

Mariela Torrente A.
Universidad de Chile

FUNDADORES

César Fernández F.†
Carlos Noriega de La V.†
J. Santiago Riesgo Mac Clure†
Arturo Tello T.†
Raúl Velasco L.†

COMITÉ DE HONOR

Jorge Duclos K.†
Jorge Otte García†
Osvaldo Emhart C.†
Enrique Delucchi Z.
Benjamín Rosenblüt G.†

EXDIRECTORES

Arturo Tello T.†
J. Santiago Riesgo Mac Clure†
Benjamín Rosenblüt G.†
Juan Viada L.
Maritza Rahal E.
Carlos Celedón L.
Jorge Caro L.

EDITORES ASOCIADOS

Margarita Arancibia S.
Jorge Caro L.
Claudia González G.
Víctor Mercado M.

Gloria Ribalba
Carlos Stott C.
Carlos Tapia M.

Constanza Valdés P.
Sofía Waissbluth A.
Jorge Zúñiga P.

EDITORES

Ricardo Alarcón
Andrés Alvo
Karina Aracena
Constanza Beltrán
Roger Bitrán
Paul Boettiger
Hayo Breinbauer
Pablo Cabello
Rodrigo Cabezón
Claudio Callejas
Daniel Cantero
Fernando Casanueva
Oscar Cañete
Felipe Cardemil
Loreto Carrasco
Diana Centeno
Daniela Contreras

José Miguel Contreras
Francisca Fernández
Lara Fernández
Pilar Gajardo
Karen García
Marcos Goycoolea
Daniela Gutiérrez
Claudia Heider
Bárbara Huidobro
David Jofré
Jan Karlsruher
Maya Kuroiwa
Juan Cristóbal Maass
María Elena Moya
Carla Napolitano
Rodolfo Nazar
Loreto Nicklas

Christian Olavarría
Jaime Osorio
Cristián Papuzinski
Javiera Pardo
Alejandro Paredes
Edda Pruzzo
Maritza Rahal
Paula Ruz
Alfredo Santamaría
Thomas Schmidt
Claudia Silva
Paula Silva
Natalia Tamblay
Mario Tapia
César Toro
Viviana Vergara
Katherine Walker
Úrsula Zelada

COMITÉ CIENTÍFICO INTERNACIONAL

Manuel Bernal-Sprekelsen
*Profesor Universidad de Barcelona,
España*

Diana Jaramillo
Hospital Militar, Quito, Ecuador

Irene Pérez
Universidad de los Andes, Colombia

Carlos Boccio
*Profesor Universidad de Buenos Aires,
Argentina*

Enrique López-Poveda
*Profesor Universidad de Salamanca,
España*

Alejo Suárez
Hospital Británico, Uruguay

Erika Celis-Aguilar
*Profesora Universidad Autónoma de
Sinaloa, México*

Ana Claudia Martinho
Universidad de Sao Paulo, Brasil

Sergio Vicencio
*Johns Hopkins University, Baltimore,
USA*

María Eugenia Gómez-Casati
*Profesora Universidad de Buenos Aires,
Argentina*

Mauricio Moreno
*Profesor University of Arkansas for
Medical Sciences, USA*

Isabel Vilaseca
*Profesora Hospital Clinic, Barcelona,
España*

Revista de

Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello - ISSN 0716-4084

- Publicada cuatrimestralmente desde 1940, publicación trimestral a partir de 2017 por Sociedad Chilena de Otorrinolaringología, Medicina y Cirugía de Cabeza y Cuello.
- Indexada en LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud).

VERSIÓN ELECTRÓNICA EN: WWW.SCIELO.CL WWW.SOCHIORL.CL

REVISTA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

Órgano oficial de la Sociedad Chilena de Otorrinolaringología, Medicina y Cirugía de Cabeza y Cuello
Nueva Los Leones 7, depto. 801, Providencia.

Teléfono: 22 3359236 - Fax: 335 9237 - Email: secretaria@sochiorl.cl

Revista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello publica trabajos originales, inéditos, sobre temas de la especialidad y ciencias biomédicas. Los trabajos recibidos son sometidos a revisión por pares y, en caso necesario, el Comité Editorial podrá acudir a arbitraje. El o los autores se comprometen a no someter el trabajo original a publicaciones en otras revistas con anterioridad a la comunicación oficial del editor en relación a la publicación de su trabajo. Los trabajos enviados a publicación en Revista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello deben respetar las normas que se incorporan en el sitio de la Sociedad www.sochiorl.cl bajo el título instrucción a los autores.



DIRECTORIO 2018-2020

PRESIDENTE

Dr. Carlos Tapia M.

VICEPRESIDENTE

Dr. Luis Villarroel N.

SECRETARIO

Dr. Alejandro Ojeda S.

TESORERO

Dr. Alfredo Naser G.

DIRECTOR

Dr. Michel Royer F.

JUNTA DE ÉTICA Y DISCIPLINA

Dra. Margarita Arancibia S.

Dra. Mariela Torrente A.

Dra. Isabel Carranza L.

Dr. Alejandro Paredes W.

Dr. Rodrigo Arregui V.

REVISORES DE CUENTA

Titulares

Dr. Jaime Osorio M.

Dr. Juan Carlos Rojas B.

Suplentes

Dr. Luis Moreno P.

Dr. Mauricio Silva C.

Editorial

- 325** Trastornos del olfato. Perspectivas futuras.
Olfactory disorders. Future perspectives.
Claudia González G.

Artículos de Investigación / Research Articles

- 327** Rol protector de N-acetilcisteína en la ototoxicidad inducida por cisplatino en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Ensayo clínico controlado aleatorizado.
Protective role of N-acetylcysteine from cisplatin-induced ototoxicity in patients with head and neck cancer. A randomized, placebo controlled clinical trial.
Daniel Muñoz S., Felipe Cardemil M., Andrés Readi S., José Miguel Contreras R.
- 334** Adaptación cultural y validación del índice de discapacidad vocal pediátrico al español chileno.
Cultural adaptation and validation of the pediatric vocal handicap index to Chilean Spanish.
Diana Centeno A., Loreto Nercelles C., Christopher Catalán DV., Juan Valenzuela F.
- 342** Práctica clínica de otorrinolaringólogos en Chile durante la pandemia COVID-19.
Clinical practices of otolaryngologists in Chile during the COVID-19 pandemic.
Galía Villarroel O., Constanza Valdés P., Natalia Tamblay N., Felipe Cardemil M.
- 353** Impacto del síndrome de apneas obstructivas del sueño en accidentes de tránsito en Chile.
Impact of obstructive sleep apnea syndrome in traffic accidents in Chile.
Rodrigo Cabezón A.
- 359** Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: Enfoque médico-quirúrgico de estadios II y III.
Treatment of medication related osteonecrosis of the jaws: Stage II and III medical and surgical approach.
Hernán Ramírez S., Francisco Rojas C., Cristián Teuber L., Camila Fonca R., Ignacio Goñi E., Alex Vargas D.

Casos Clínicos / Clinical Cases

- 369** Meningioma como causa poco común de hiposmia. A propósito de un caso.
Meningioma as an infrequent cause of hyposmia. Case report.
Lorena Galindo-Iñiguez, Karla Sanz-López, Jesús Martínez-Alonso
- 375** Encefalitis y abscesificación cerebral como complicación de una sinusitis frontal aguda en un niño.
Encephalitis and brain abscesification as a complication of acute frontal sinusitis in a child.
Clara Espina G., Felip Ferrer B., Delfina Dualde B., María Aragonés R., Jaime Marco A.
- 379** Aplasia congénita unilateral del cartilago alar.
Unilateral congenital aplasia of the alar cartilage.
Jaime Osorio M., Alfredo Urrutia F., Angélica Suazo D., Daniel Cantero C.
- 383** Melanoma nasofaríngeo: caso clínico.
Nasopharyngeal melanoma: clinical case
Miriam del Carmen Marrero R., María Sandra Domínguez S., María Soledad Cabrera R., Sergio Miranda F., Marta González V.

- 388** Condrosarcoma del hueso hioides: a propósito de un caso.
Chondrosarcoma of the hyoid bone: a case report.
Andrés González F., Ignacio Sanhueza T., Diego Regalado B.
- 392** Osteoma de oído medio asintomático.
Asymptomatic middle ear osteoma.
Andrés Caballero G., Laura Riera T., Dolores Alonso B.
- 397** Espasmo hemifacial: experiencia en un centro terciario.
Hemifacial spasm: our experience in a tertiary referral hospital.
Eduard D. Neumann R., Alfons Gutiérrez B., Julia De Juan B., Albert Pujol O., María del Prado Venegas P., César Orús D.

Artículos de Revisión / Review Articles

- 401** Respuestas cerebrales al silencio: hacia una nueva forma de evaluación clínica de la audición.
Brain responses to silence: towards a new clinical evaluation of audition.
Pablo Henríquez C., Paul Délano R.
- 409** Rol del virus papiloma humano en cabeza y cuello.
Role of human papillomavirus in head and necks.
Carolina Oliva G., Francisco Pérez D., Ricardo Zamorano S., Paul Boettiger B.
- 420** Vigilancia activa en carcinoma papilar tiroideo de bajo riesgo (parte I): concepto, epidemiología y situación actual en el mundo.
Active surveillance of low-risk papillary thyroid carcinoma (part I): concept, epidemiology and current situation in the world.
Mario Tapia C., Felipe Cardemil M.
- 431** Vigilancia activa en carcinoma papilar tiroideo de bajo riesgo (parte II): historia de progresión de la enfermedad, calidad de vida y costo-efectividad.
Active surveillance of low-risk papillary thyroid carcinoma (part II): history of disease progression, quality of life and cost effectiveness.
Mario Tapia C., Felipe Cardemil M.
- 443** Tiroidectomía endoscópica transoral por abordaje vestibular.
Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach.
Francisca Fernández A.
- 448** Fisiología del esfínter velofaríngeo durante la deglución. Revisión sistemática de literatura.
Physiology of the velopharyngeal sphincter during swallowing. Systematic review of the literature.
Felipe Inostroza-Allende, Mirta Palomares-Aguilera, Felipe Garrido Figueroa, Carlos Giugliano-Villaruel
- 459** Cirugía transoral robótica en síndrome de apnea e hipoapnea obstructiva del sueño.
Transoral robotic surgery in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome.
Sebastián Castro M., Dafne Segall K., Felipe Cardemil M.

Trastornos del olfato. Perspectivas futuras

Olfactory disorders. Future perspectives

Claudia González G.^{1,2}

“A veces la mejor manera de apreciar algo es estar sin él por un tiempo”.

Anónimo.

SARS-CoV-2 ha afectado alrededor de 216 millones de personas a nivel mundial¹, generando alteraciones del olfato descritas en diferentes países en un rango de 32% a 98% de los pacientes afectados por esta enfermedad. De acuerdo con los resultados de nuestro estudio en población chilena, el 76% de pacientes COVID-19 presentó disfunción olfatoria², y el 29% de los infectados no ha recuperado esta función después de un año de seguimiento.

No obstante, esta no es la única causa de disfunción olfatoria. Se estima que el 5% de la población es anósmica y la alteración del sentido del olfato puede deberse, además, a causas inflamatorias, posinfecciosas, genéticas, postraumáticas, neurológicas y asociadas a la edad entre otras³.

Hoy más que nunca, esta pandemia ha traído a nuestras consultas un gran número de personas afectadas por la pérdida del olfato. Pacientes con disfunciones severas y parosmias tan intensas que han dejado de comer, con bajas de peso significativas causadas por las náuseas y vómitos generados por la distorsión de los olores; dueñas de casa con miedo a no percibir escapes de gas o humo; estudiantes de hotelería que debieron congelar sus estudios ya que no pueden tomar ramos de maridaje o enología. Son algunos ejemplos de los casos que todo otorrinolaringólogo escucha casi semanalmente durante los últimos meses, y que reflejan el impacto en la calidad de vida de los afectados.

Personalmente, me genera frustración saber que nuestro abanico terapéutico es tan reducido y con resultados tan inciertos. Y que

¹Departamento de Otorrinolaringología. Hospital Clínico Red Salud UC CHRISTUS. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
²Editora Asociada. Revista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Santiago, Chile.

Correspondencia:
Claudia González G.
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Av. Diagonal Paraguay 362. Santiago, Chile.
Email: cgonzaga@uc.cl

más allá de la consejería, el entrenamiento olfatorio^{4,5} y otras intervenciones con poca base científica⁶, no tenemos mucho más que ofrecer hoy. Sin embargo, debemos ver esta dificultad como una oportunidad, un área que requiere desarrollo de investigación, esfuerzo y dedicación para ayudar a nuestros pacientes que buscan alternativas terapéuticas con la esperanza de recuperar esta función en su totalidad y lo más rápidamente posible.

Afortunadamente, los avances en investigación a nivel mundial parecen esperanzadores, no sólo para la hiposmia posinfecciosa sino para etiologías muy diversas. Entre ellos destaca el implante olfatorio y la terapia con células madre. La estimulación eléctrica del sistema olfativo humano ha sido evaluada a nivel de mucosa olfatoria, bulbo olfatorio y otras áreas del sistema nervioso central. Los resultados muestran que la estimulación eléctrica es capaz de generar diferentes sensaciones olfativas dependiendo de los parámetros de estimulación y ubicación del estímulo. El sistema de implante olfatorio humano con estimulación del bulbo olfatorio ya está en desarrollo. Similar a un implante coclear está compuesto por un sensor, un microprocesador, un transmisor/receptor y electrodos. Sin embargo, las limitaciones actuales son elevadas, ya que a pesar de la tecnología, el sistema no es capaz de captar los cerca de un trillón de olores únicos discernibles por el epitelio olfatorio. A modo de ejemplo, el olor a rosa es una mezcla de 275 odorantes únicos, aunque sólo un pequeño porcentaje de esos odorantes son necesarios para su identificación. También se han observado dificultades en la discriminación fina de olores, no obstante, los estudios preclínicos se iniciaron en el año 2020⁷.

En 2005, Tsujigiwa⁸ demostró que la terapia con células madre de médula ósea en el epite-

lio olfatorio induce el desarrollo de neuronas bipolares maduras en los animales trasplantados. Los resultados más prometedores fueron los obtenidos por Kurtenbach y cols. (2019)⁹, quienes utilizando ratones transgénicos, a los que se les indujo anosmia secundaria a una ciliopatía, demostraron que el trasplante intranasal de células madre de epitelio olfatorio llevó al desarrollo de neuronas olfatorias maduras, con proyección de sus axones hacia el bulbo olfatorio, mejoría en las respuestas electrofisiológicas a olores medidas por electroolfatometría y evidencia de recuperación del olfato en base al comportamiento de los ratones tratados.

Esta pandemia y sus consecuencias sobre el sistema olfatorio han hecho que un gran número de personas experimenten la pérdida del sentido del olfato, afortunadamente para muchos, sólo en forma transitoria. Pero esto ha generado conciencia de lo valioso de este sentido y de los vacíos que la ciencia debe llenar. Recientemente un grupo de expertos en olfato a nivel mundial y pacientes afectados por disfunción olfatoria se reunieron en la ciudad de Filadelfia¹⁰, con el objetivo de identificar los *gaps* y las oportunidades en el tratamiento de los desórdenes del gusto y el olfato. Para ellos, es necesario fortalecer las siguientes áreas si queremos avanzar en el tratamiento de estos trastornos:

1. Apoyar la investigación en terapias celulares: desarrollo de líneas celulares humanas para cultivo; evaluar la regeneración celular en el epitelio olfatorio y papilas gustativas.
2. Desarrollar y facilitar la evaluación clínica del olfato y el gusto: registro en fichas clínicas y análisis a gran escala; difundir métodos de evaluación del olfato y el gusto en la práctica clínica; desarrollar nuevas formas costo-efectivas para evaluar desórdenes del gusto y el olfato.
3. Generar conciencia del problema: estimular la formación de grupos de apoyo para pacientes.
4. Incrementar la capacidad de investigación: formar científicos con conocimiento en células madre y biología quemosensorial del gusto y el olfato.

Creo firmemente, que como especialistas en Otorrinolaringología de Chile podemos

aportar en más de una de estas áreas. Los invito a formar parte de este desafío.

“Nada es especialmente difícil si lo divides en pequeños trabajos”.

Henry Ford

Bibliografía

1. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Consultado el 29 de agosto de 2021.
2. González C, García-Huidobro FG, Lagos AE, et al. Prospective assessment of smell and taste impairment in a South-American coronavirus disease 2019 (COVID-19) cohort: Association with the need for hospitalization and reversibility of dysfunction. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11(8):1273-1277. doi: 10.1002/alr.22798.
3. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl.* 2017;54(26):1-30. doi: 10.4193/Rhino16.248.
4. Kattar N, Do TM, Unis GD, Migneron MR, Thomas AJ, McCoul ED. Olfactory Training for Postviral Olfactory Dysfunction: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;164(2):244-254. doi: 10.1177/0194599820943550.
5. Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology.* 2017;55(1):17-26. doi: 10.4193/Rhin16.195.
6. Addison AB, Wong B, Ahmed T, Et al. Clinical Olfactory Working Group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(5):1704-1719. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.641.
7. Holbrook EH, Coelho DH. Cranial Nerve Stimulation for Olfaction (Cranial Nerve 1). *Otolaryngol Clin North Am.* 2020;53(1):73-85. doi: 10.1016/j.otc.2019.09.014.
8. Tsujigiwa H, Nishizaki K, Teshima T, et al. The engraftment of transplanted bone marrow-derived cells into the olfactory epithelium. *Brain Res.* 2005;1052(1):10-5. doi: 10.1016/j.brainres.2005.05.061.
9. Kurtenbach S, Goss GM, Goncalves S, et al. Cell-Based Therapy Restores Olfactory Function in an Inducible Model of Hyposmia. *Stem Cell Reports.* 2019;12(6):1354-1365. doi: 10.1016/j.stemcr.2019.05.001.
10. Mainland JD, Barlow LA, Munger SD, et al. Identifying Treatments for Taste and Smell Disorders: Gaps and Opportunities. *Chem Senses.* 2020;45(7):493-502. doi: 10.1093/chemse/bjaa038.

Rol protector de N-acetilcisteína en la ototoxicidad inducida por cisplatino en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Ensayo clínico controlado aleatorizado

Protective role of N-acetylcysteine from cisplatin-induced ototoxicity in patients with head and neck cancer.

A randomized, placebo controlled clinical trial

Daniel Muñoz S.^{1,2}, Felipe Cardemil M.^{1,3}, Andrés Readi S.^{1,2}, José Miguel Contreras R.^{1,4}

Resumen

Introducción: La ototoxicidad por cisplatino es un evento muy frecuente y sus consecuencias producen mucho deterioro en los pacientes. El diagnóstico precoz es esencial, pues permitiría implementar apropiadamente estrategias para aminorar su efecto. Entre estas tenemos la N-acetilcisteína, un agente antioxidante que ha demostrado efecto otoprotector. **Objetivo:** Evaluar el rol otoprotector de N-acetilcisteína comparado con placebo, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con cisplatino. **Material y Método:** Ensayo clínico aleatorizado, paralelo y controlado con placebo. Se incluyen pacientes con cáncer de cabeza y cuello que requieren tratamiento con cisplatino, dos ramas: un grupo control que recibe placebo y otro que recibe el fármaco. Se realizan audiometrías de altas frecuencias (6-16 kHz) antes, durante y una vez finalizado el tratamiento. **Resultados:** Se aleatorizaron 45 pacientes, 23 al grupo intervencional y 22 al grupo control. Se encontró una incidencia general de la ototoxicidad del 73%, un empeoramiento en relación con tiempo de medición, una detención y estabilización del efecto ototóxico en el grupo que recibió N-acetilcisteína, todas estas diferencias fueron significativas. **Conclusión:** La N-acetilcisteína no previene la ototoxicidad inducida por cisplatino, pero modifica su curso de instalación y progresión. No se registraron efectos adversos al uso del fármaco. El monitoreo audiológico precoz es esencial para identificar la ototoxicidad y ejercer acciones para modificar su curso y mejorar la calidad de vida. **Palabras clave:** N-acetilcisteína, ototoxicidad, cisplatino, otoprotección, hipoacusia.

Abstract

Introduction: Cisplatin-induced ototoxicity is a very frequent event and its consequences can cause a lot of deterioration in patients. There are some strategies to reduce its effect, among these, N-acetylcysteine, an antioxidant agent, has shown otoprotective effect. **Aim:** To evaluate the effect of N-acetylcysteine on ototoxicity by chemotherapy-radiotherapy in patients with head and neck cancer, compared with placebo. **Material and Method:** Randomized, parallel design and placebo controlled clinical trial. Patients with head and neck cancer who require treatment with cisplatin were enrolled: a control group that receives a placebo and experimental group that receives the drug. High-frequency audiometries were performed before, during and after the treatment finalization. **Results:** Forty-five patients were randomized, 23 for the experimental group and 22 for control group. The investigators found an incidence of ototoxicity of 73%, a worsening in relation to the time of measurement and a stopping and stabilization of the ototoxic effect in the group that received N-acetylcysteine, all these differences were statistically significant. **Conclusion:** N-acetylcysteine does not prevent cisplatin-induced ototoxicity, but does modify its course of installation and progression. No adverse effects were registered in this trial. Early audiological monitoring is essential to identify ototoxicity and eventually modify its course and improve the quality of life. **Keywords:** N-acetylcysteine, ototoxicity, cisplatin, otoprotective drug, hearing loss.

¹Servicio de Otorrinolaringología, Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Dávila. Santiago, Chile.

³Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

⁴Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Alemana. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés. Trabajo inscrito en ClinicalTrials.gov Identifier NCT03400709.

Recibido el 10 de junio de 2020. Aceptado el 17 de abril de 2021.

Correspondencia:
Daniel Muñoz S.
Av. Recoleta 464, Recoleta
Santiago, Chile.
Email: daniel.uchile@gmail.com

Introducción

El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello depende de diversos factores tales como tamaño, localización y diseminación¹. Además del tratamiento quirúrgico, la quimiorradioterapia cumple un rol fundamental, especialmente en estrategias terapéuticas de preservación de órganos, donde el tratamiento se realiza exclusivamente con quimio y radioterapia².

El cisplatino es un agente quimioterapéutico ampliamente usado en oncología. Su mecanismo de acción consiste en la formación de puentes cruzados entre e intra hebras de DNA, provocando finalmente la destrucción de la célula maligna, mediante un proceso de apoptosis³. Por otro lado, se ha demostrado que produce apoptosis en células no malignas, entre ellas las de la cóclea en zonas tales como células ciliadas en la espira basal del órgano de Corti, las células del ganglio espiral y los tejidos de la pared lateral (ligamento espiral y estricta vascular)⁴.

La ototoxicidad producida por cisplatino se ha reportado en la literatura entre un 50% al 100% de los pacientes que reciben el fármaco^{5,6}. Dicha ototoxicidad se caracteriza clínicamente por ser una hipoacusia sensorineural bilateral, que afecta principalmente a las frecuencias más agudas, generalmente de forma severa a profunda e irreversible⁷. La *American Speech-Language-Hearing Association* (ASHA) preconiza el uso de audiometría de altas frecuencias, es decir, por sobre 9 kHz hasta 20 kHz, como el método más sensible para la detección precoz de la ototoxicidad⁸. Se ha demostrado (con audiometría de alta frecuencia) que con dosis de 150 a 220 mg/m² de cisplatino, casi la totalidad de los pacientes pueden presentar algún grado de deterioro auditivo⁹.

Se describen en la literatura diferentes estrategias de otoprotección, principalmente mediante agentes antioxidantes e inhibidores de la apoptosis, dado que uno de los factores más importantes en la ototoxicidad inducida por el cisplatino es la formación de radicales libres del oxígeno¹⁰. Estudios *in vitro* en células del órgano de Corti y del ganglio auditivo en ratas han demostrado que la N-acetilcisteína previene el daño y la pérdida de células ciliadas auditivas inducidas por cisplatino¹¹.

En humanos la evidencia existe, pero no

es abundante. En un estudio, N-acetilcisteína mostró eficacia en disminuir la ototoxicidad en pacientes con meduloblastoma, tratados con cisplatino, sin repercusión en el pronóstico oncológico a largo plazo¹². Se ha visto también, que este fármaco no bloquea ni interfiere en los efectos antitumorales de la quimioterapia¹³. Dentro de estudios de mejor metodología y nivel de evidencia mayor, se realizó un ensayo clínico aleatorizado usando ácido acetilsalicílico comparado con placebo y se concluyó que el ácido acetilsalicílico no protege ni aminora significativamente la aparición y magnitud de la hipoacusia sensorineural asociada al uso de cisplatino¹⁴. No existen a la fecha ensayos clínicos aleatorizados y controlados usando N-acetilcisteína sistémica para la prevención de la ototoxicidad por cisplatino.

Objetivo

El objetivo del presente estudio es evaluar si el uso de N-acetilcisteína disminuye o previene la ototoxicidad por quimiorradioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, comparado con placebo.

Material y Método

Se diseñó un ensayo clínico controlado y aleatorizado, en un diseño paralelo de dos ramas: grupo control de pacientes que recibieron placebo y un grupo intervencional que recibieron N-acetilcisteína sistémica vía oral 1.200 mg en dos tomas diarias una semana previo al inicio de la quimiorradioterapia y luego 600 mg al día hasta finalizar el tratamiento oncológico. Esta corresponde a una adaptación de un protocolo usado en pacientes con retinoblastoma que recibieron quimioterapia con agentes platinados¹².

La aleatorización se realizó centralizada por *software* (Randomizer app para Mac OSX e iOS), con ocultamiento de la secuencia de asignación y mediante una selección por bloques. El estudio corresponde a un ensayo de ciego único, en este caso particular, los pacientes.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de cáncer escamoso de cabeza y cuello que requieran tratamiento con

quimiorradioterapia que incluye el cisplatino como agente quimioterápico, cualquier edad y género, sin antecedentes de uso de ototóxicos y sin evidencia de hipoacusia sensorineural o a lo más de grado leve.

La medición del resultado principal se realizó mediante audiometría de alta frecuencia (hasta 16 kHz) antes del inicio del tratamiento oncológico, a la mitad del tratamiento y entre los 3 a 6 meses, una vez finalizada la terapia. Se utilizó la clasificación ASHA para ototoxicidad (Tabla 1) ya que ésta incorpora el efecto de cambio dentro de la administración de cisplatino (antes-después del tratamiento) debido a que no todos los pacientes en los mismos niveles de umbrales auditivos basales.

Los resultados secundarios fueron las características clínico-demográficas de los pacientes: edad, sexo, diagnóstico, etapificación, esquema de tratamiento oncológico, dosis total de cisplatino, dosis total de radioterapia.

Análisis estadístico

Se determinó mediante un muestreo aleatorio simple, considerando una potencia estadística del 80%, un error tipo I del 5%, una prevalencia del 60% de ototoxicidad y una reducción esperada de al menos un 10%, el tamaño muestral requerido fue de 38 pacientes, con una razón experimental/control de 1:1.

En la estadística descriptiva las variables cuantitativas se expresan en media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico según distribución de probabilidad. Las variables categóricas se presentan en frecuencias y proporciones (porcentajes). En la estadística inferencial, el análisis univariado para las variables cuantitativas se realizó con test t de Student o prueba de Wilcoxon según corresponda, mientras que para las variables categóricas se utilizó test exacto de Fisher o prueba de chi-cuadrado y prueba de Cochran-Armitage para las ordinales.

En el análisis multivariado para comparar los umbrales auditivos tanto pre, mitad y final tratamiento oncológico se ajustó un modelo multivariado de medidas repetidas, que permita además incorporar al análisis factores de riesgo para ototoxicidad. Todo el análisis fue por intención de tratar, considerando la posibilidad de realizar análisis de subgrupo en la medida de lo posible. Se consideró como signi-

Tabla 1. Clasificación audiométrica de la ototoxicidad según la ASHA

Grado	Definición
A	≥ 20 dB en una frecuencia
B	≥ 10 dB en 2 frecuencia consecutivas
C	Pérdida de respuesta en 3 frecuencias consecutivas

ficativo un valor de $p < 0,05$ y todas las dójimas de hipótesis fueron de dos colas estadísticas. El análisis se realizó mediante el *software* Stata 16 (StataCorp. 2019. *Stata Statistical Software: Release 16*. College Station, TX: StataCorp LP) y R (R Core Team, 2013).

El presente estudio contó con la aprobación de la dirección del Hospital San Juan de Dios, la aprobación del Comité de Ética de Investigación de Seres Humanos del Servicio de Salud Metropolitano Occidente y se encuentra inscrito en *ClinicalTrials.gov Identifier* NCT03400709.

Resultados

Se evaluaron para selección un total de 48 pacientes con diagnóstico de cáncer escamoso de cabeza y cuello con indicación de tratamiento con quimiorradioterapia con cisplatino, ya sea como terapia exclusiva o coadyuvancia. De ellos, 3 fueron excluidos por distintos motivos, por lo que finalmente se enrolaron y aleatorizaron 45 sujetos, 22 en el grupo control que recibió tratamiento placebo y 23 en el grupo que recibió N-acetilcisteína. Hubo una pérdida de seguimiento por cada grupo, una por abandono del estudio (grupo intervencional) y otra por fallecimiento de causas médicas (grupo control). El detalle se presenta en el diagrama de flujo CONSORT de la Figura 1. Las características clínicas y demográficas estuvieron balanceadas entre ambos grupos de estudio, así como también los promedios tonales puros (PTP) estándar y de altas frecuencias (6-16 kHz), esquema terapéutico y dosis de quimiorradioterapia (Tabla 2).

Encontramos una incidencia de hipoacusia por ototoxicidad de grado variable en el 73,68% de la muestra; 85% grupo placebo controlado y 50% grupo que recibió N-acetil-

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

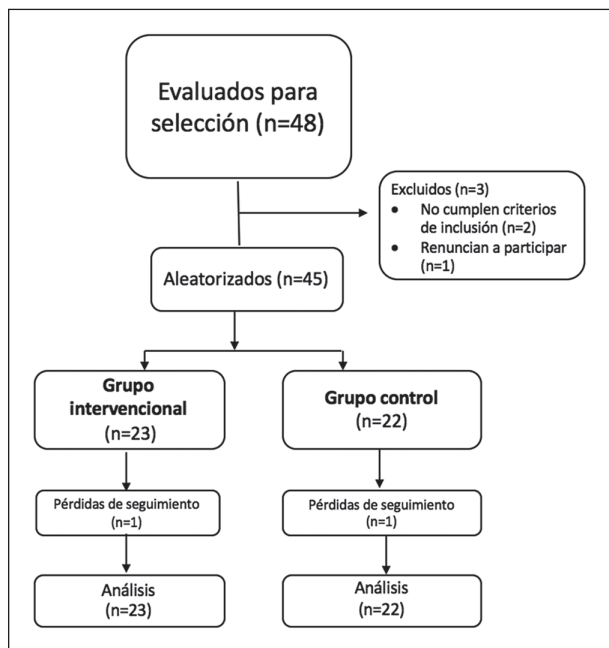


Figura 1. Diagrama de flujo CONSORT de pacientes incluidos en el presente ensayo clínico.

cisteína, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$), lo que se ilustra en la Figura 2.

Con respecto al resultado principal de este estudio, pudimos ver que el perfil audiométrico de deterioro tonal afecta siempre los tonos más agudos y esto va progresando en la medida que avanza el tratamiento con cisplatino. En el grupo control vimos un claro deterioro del PTP de altas frecuencias desde la medición basal hacia la última medición. En la primera 35,6 dB, en la segunda 45 dB y, finalmente, 58,3 dB (Figura 3). Estos cambios en el tiempo resultaron estadísticamente significativos ($p = 0,003$). En el grupo intervencional vimos un claro deterioro del PTP de altas frecuencias desde la medición basal hacia la segunda medición, sin embargo, este deterioro se detiene y se mantiene en la misma cuantía hacia la última medición. En la primera 34,7 dB, en la segunda 44,5 dB y, finalmente, 45,3 dB (Figura 3). Este cambio de tendencia resultó no significativo en relación con las mediciones segunda y tercera ($p = 0,389$).

Al analizar la pérdida auditiva desde el PTP basal, observamos nuevamente un deterioro en la medida que avanza el tratamiento, con una estabilización hacia la tercera medición en el grupo que recibió N-acetilcisteína. Al comparar entre grupos, esta diferencia de umbrales de alta frecuencia es estadísticamente significativa ($p = 0,001$), lo que se ilustra en la Figura 5. En este estudio no hubo evidencia de reacciones adversas ni toxicidad al uso de N-acetilcisteína en ninguno de los pacientes analizados.

Discusión

La N-acetilcisteína es una droga tradicionalmente utilizada como mucolítico, generalmente bien tolerada y de bajo costo. Sus efectos antioxidantes han guiado las investigaciones hacia probar su eficacia en distintas patologías, entre ellas la ototoxicidad por agentes platinados.

Desde los estudios de laboratorio y en modelos animales de Fegalli y cols.¹⁵ y Thomas y cols.¹⁶, se ha visto que N-acetilcisteína disminuye la ototoxicidad inducida por cisplatino, ya que protege la destrucción de neuronas auditivas y células ciliadas del oído. En 2010,

Tabla 2. Características basales de los pacientes en estudio

Variable	N-acetilcisteína (n = 23)	Placebo (n = 22)
Edad, años	62,15 (12,5)	60,05 (7,28)
Género		
Masculino	100% (23)	90,9% (20)
Femenino	---	9,1% (2)
Localización del primario		
Orofaringe	52,17% (12)	50,00% (11)
Hipofaringe	13,94% (3)	18,18% (4)
Laringe	34,78% (8)	31,81% (7)
Estadio NJCC		
III	69,56% (16)	72,72% (16)
IV	30,43% (7)	27,27% (6)
PTP estándar (dB)	24,3 (17,2)	25,2 (16,9)
PTP alta frecuencia (dB)	34,7 (8,8)	35,6 (11,5)
Esquema propuesto		
Semanal	100% (n=23)	100% (n=22)
Trisemanal	---	---
Dosis planeada cisplatino		
240 mg/m ²	100% (n=23)	100% (n=22)
300 mg/m ²	---	---
Dosis radioterapia		
70 gy	100% (23)	100% (22)

Nader y cols.¹⁷ utilizaron N-acetilcisteína transtimpánica en un modelo animal que determinó que esta entregaba una protección parcial a la ototoxicidad, principalmente en frecuencias medias, sin influencia del aumento de concentración en dicha protección. No fue sino hasta 2013, en que Riga y cols.¹⁸, aplicaron N-acetilcisteína transtimpánica en humanos que recibieron tratamiento oncológico con cisplatino, evidenciando una detención en la ototoxicidad principalmente en la frecuencia de 8 kHz, evaluado con audiometría convencional. Por otro lado, en 2014 Yoo y cols.¹⁹, no encontraron diferencias significativas en la aplicación transtimpánica de N-acetilcisteína al 2% al aleatorizar los oídos de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, al comparar con su oído contralateral.

Más recientemente, en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, se estudió la efectividad de inyecciones transtimpánicas de N-acetilcisteína sola, comparado con N-acetilcisteína con dexametasona, encontrando en este último grupo una mejoría en los umbrales auditivos estadísticamente significativa en la frecuencia de 8 kHz²⁰.

El presente estudio es el primer ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo sobre el efecto otoprotector de N-acetilcisteína oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben cisplatino como agente quimioterapéutico, lo que entrega un nivel de evidencia de tipo I, con las consiguientes aplicaciones que de ella derivan. La incidencia de ototoxicidad aparecida en este estudio (73,68%) es comparable a lo reportado en la literatura, así como también el patrón temporal y audiométrico de aparición, es decir, afectación temprana de las frecuencias agudas, que pueden progresar hacia las frecuencias del habla^{4,7}.

Si bien es cierto, la N-acetilcisteína no previene la aparición de ototoxicidad por cisplatino, hemos visto que es capaz de detener su progresión y cambiar su curso de progresión. Para determinar más fehacientemente este hecho, es necesario contar con un seguimiento aún mayor al de este estudio. En este trabajo, no fue posible analizar subgrupos de pacientes, ya que no tuvimos distintos esquemas terapéuticos, así como también no se incluyeron pacientes que solo reciban radioterapia ya sea como tratamiento único o coadyuvancia. En

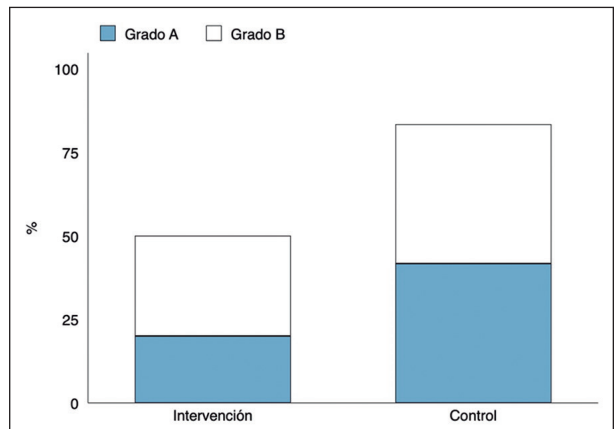


Figura 2. Distribución de la ototoxicidad según la clasificación ASHA en ambos grupos en estudio.

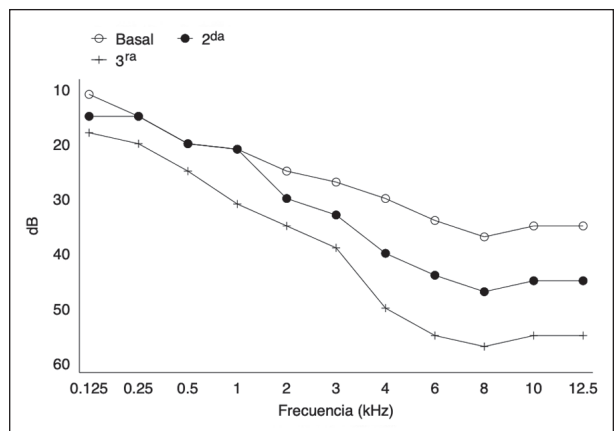


Figura 3. Umbrales auditivos por frecuencia en grupo control, en mediciones basal, durante y después del tratamiento oncológico.

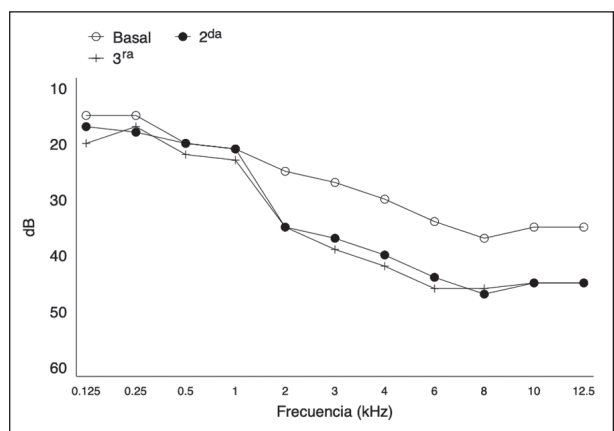


Figura 4. Umbrales auditivos por frecuencia en grupo experimental, en mediciones basal, durante y después del tratamiento oncológico.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

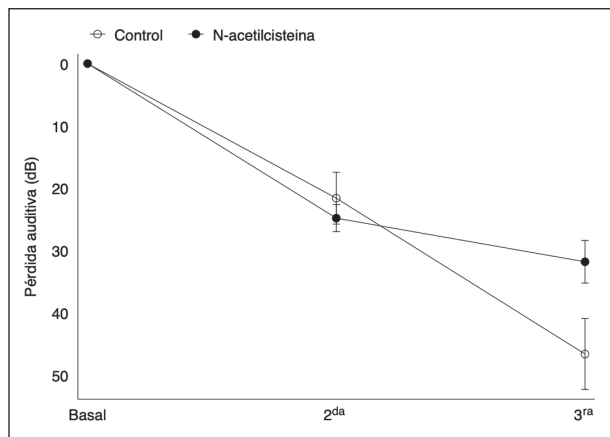


Figura 5. Evolución de la pérdida auditiva por grupo de estudio, en las mediciones basal, durante y después del tratamiento oncológico.

este sentido, se ha visto que existe toda una línea investigativa sobre los efectos de la radioterapia en la audición y sus potenciales agentes otoprotectores¹⁹.

No se han visto eventos de toxicidad al fármaco en este estudio y, aunque no forma parte de los objetivos, podemos señalar que a corto plazo no hay evidencia de cambio en los resultados oncológicos (sobrevida, recidivas) en este grupo de pacientes.

Los autores creemos que se ha demostrado la utilidad de N-acetilcisteína en modificar el curso de la ototoxicidad por cisplatino y esto, a su vez, abre nuevas áreas de investigación y aplicación, especialmente en pacientes oncológicos pediátricos, para generar intervenciones tempranas (implementación auditiva) en pacientes ya deteriorados por su patología de base. En relación con esto último, se recalca en la literatura la necesidad de una medición audiológica basal y recientemente se publicó el trabajo de Caballero y cols.²¹, que muestra que al detectar la aparición precoz de ototoxicidad es posible cambiar esquemas de tratamiento menos tóxicos sin alterar el resultado oncológico de los pacientes (esquemas iniciales que consideraban 100 mg/m² de cisplatino a dosis menores).

Conclusión

La N-acetilcisteína es un medicamento de bajo costo, relativamente inocuo y capaz de

cambiar el curso de la ototoxicidad inducida por cisplatino. Por otro lado, es esencial instaurar monitoreo audiológico precoz, para implementar intervenciones apropiadas para mejorar la calidad de vida de pacientes oncológicos.

Bibliografía

1. McMullen CP, Smith RV. Treatment/Comparative therapeutics: cancer of the larynx and hypopharynx. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015;24(3):521-545.
2. Belcher R, Hayes K, Fedewa S, Chen AY. Current treatment of head and neck squamous cell cancer. *J Surg Oncol.* 2014;110(5):551-574.
3. Rybak LP. Mechanisms of cisplatin ototoxicity and progress in otoprotection. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;15(5):364-369.
4. Waissbluth S, Daniel SJ. Cisplatin-induced ototoxicity: transporters playing a role in cisplatin toxicity. *Hear Res.* 2013;299:37-45.
5. Theunissen EA, Bosma SC, Zuur CL, et al. Sensorineural hearing loss in patients with head and neck cancer after chemoradiotherapy and radiotherapy: a systematic review of the literature. *Head Neck.* 2015;37(2):281-292.
6. Hitchcock YJ, Tward JD, Szabo A, Bentz BG, Shrieve DC. Relative contributions of radiation and cisplatin-based chemotherapy to sensorineural hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(3):779-788.
7. Espenel S, García MA, Guy JB, et al. Ototoxicity in head and neck cancers after radiotherapy and chemoradiotherapy: From primary prevention to tertiary prevention. *Cancer Radiother.* 2017;21(1):77-83.
8. American Speech-Language-Hearing Association. Audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. *ASHA.* 1994;36:S12:11-19.
9. Kopelman J, Budnick AS, Sessions RB, Kramer MB, Wong GY. Ototoxicity of high-dose cisplatin by bolus administration in patients with advanced cancer and normal hearing. *Laryngoscope.* 1988; 98:858-864.
10. Rubio F, Torrente M. Efecto otoprotector de N-acetilcisteína en pacientes sometidos a quimioterapia con cisplatino. Revisión de la literatura. *Rev Hosp Clín Univ Chile.* 2015; 26:19-23.
11. Gabaizadeh R, Staecker H, Liu W, et al. Protection of both auditory hair cells and auditory neurons from cisplatin induced damage. *Acta Otolaryngol.* 1997;117(2):232-238.
12. Van As JW, Van den Berg H, Van Dalen EC. Medical

- interventions for the prevention of platinum-induced hearing loss in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7):CD009219.
13. Sheth S, Mukherjea D, Rybak LP, Ramkumar V. Mechanisms of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Otoprotection. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:338.
 14. Crabb SJ, Martin K, Abab J, et al. COAST (Cisplatin ototoxicity attenuated by aspirin trial): A phase II double-blind, randomised controlled trial to establish if aspirin reduces cisplatin induced hearing-loss. *Eur J Cancer.* 2017;87:75-83.
 15. Feghali JG, Liu W, Van De Water TR. L-n-acetylcysteine protection against cisplatin-induced auditory neuronal and hair cell toxicity. *Laryngoscope.* 2001;111(7):1147-1155.
 16. Thomas Dickey D, Muldoon LL, Kraemer DF, Neuwelt EA. Protection against cisplatin-induced ototoxicity by N-acetylcysteine in a rat model. *Hear Res.* 2004;193(1-2):25-30.
 17. Nader ME, Théorêt Y, Saliba I. The role of intratympanic lactate injection in the prevention of cisplatin-induced ototoxicity. *Laryngoscope.* 2010;120(6):1208-1213.
 18. Riga MG, Chelis L, Kakolyris S, et al. Transtympanic injections of N-acetylcysteine for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity: a feasible method with promising efficacy. *Am J Clin Oncol.* 2013;36(1):1-6.
 19. Mujica-Mota M, Waissbluth S, Daniel SJ. Characteristics of radiation-induced sensorineural hearing loss in head and neck cancer: a systematic review. *Head Neck.* 2013;35(11):1662-1668.
 20. Sarafraz Z, Ahmadi A, Daneshi A. Transtympanic Injections of N-acetylcysteine and Dexamethasone for Prevention of Cisplatin-Induced Ototoxicity: Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int Tinnitus J.* 2018;22:40-45.
 21. Caballero M, Mackers P, Reig O, et al. The Role of Audiometry prior to High-Dose Cisplatin in Patients with Head and Neck Cancer. *Oncology.* 2017;93(2):75-82.

Adaptación cultural y validación del índice de discapacidad vocal pediátrico al español chileno

Cultural adaptation and validation of the pediatric vocal handicap index to chilean spanish

Diana Centeno A.¹, Loreto Nercelles C.^{2,3}, Christopher Catalán DV.¹, Juan Valenzuela F.¹

¹Departamento de

Otorrinolaringología, Hospital Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

²Departamento de Ciencias de la Rehabilitación, Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

³Escuela de Fotobiología, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 2 de mayo de 2021. Aceptado el 11 de junio de 2021.

Correspondencia:

Loreto Nercelles C.

Departamento de Ciencias de la Rehabilitación

Universidad Andrés Bello.

Santiago, Chile.

Email: loreto.nercelles@unab.cl

Resumen

Introducción: La prevalencia de patología vocal en niños fluctúa entre el 6% y el 23%. El cuestionario *Pediatric Voice Handicap Index* (pVHI) se ha transformado en el instrumento más utilizado a nivel internacional para determinar el impacto de la disfonía en la calidad de vida de los niños. **Objetivo:** Realizar la traducción, adaptación cultural y validación del *Pediatric Voice Handicap Index* al español chileno. **Material y Método:** Estudio transversal que incluyó a 151 niños y niñas entre 3 y 15 años. Se siguieron los 5 pasos recomendados por Beaton. La versión original del pVHI en inglés fue traducida al español por dos traductoras. Posteriormente, la versión traducida y unificada fue revisada por una lingüista chilena quien realizó la adaptación cultural al idioma español chileno. El cuestionario se aplicó a dos grupos de estudio, un grupo de niños con disfonía (n = 51) y un grupo control de niños sin alteraciones de la voz (n = 100) para obtener la versión final. **Resultados:** Se encontraron diferencias significativas entre el grupo de niños con disfonía y el grupo control en la puntuación global del pVHI y las diferentes subescalas ($p < 0,001$). Se encontró una consistencia interna óptima con un excelente alfa de Cronbach ($\alpha = 0,93$), con una alta fiabilidad test-retest (puntuación de correlación de Pearson = 0,95). **Conclusión:** La versión chilena del cuestionario pVHI presenta un alto grado de validez y confiabilidad. Recomendamos su uso e implementación como protocolo estándar en la evaluación y seguimiento de la voz pediátrica. **Palabras clave:** Voz infantil, disfonía infantil, índice de discapacidad vocal pediátrico.

Abstract

Introduction: The prevalence of vocal pathology in children fluctuates between 6% and 23%. The pediatric voice handicap index (pVHI) questionnaire has become the most widely used instrument to determine the impact of dysphonia on the quality of life of children. **Aim:** Perform the translation, cultural adaptation, and validation of the pediatric voice handicap index into Chilean Spanish. **Material and Method:** Cross-sectional study that included 151 boys and girls between 3 and 15 years old. The 5 steps recommended by Beaton were followed. The original version of the pVHI in English was translated into Spanish by two translators. Subsequently, the translated and unified version was reviewed by a Chilean linguist who made the cultural adaptation to the Chilean Spanish language. The questionnaire was applied to two study groups, a group of children with dysphonia (n = 51) and a control group of children without voice disorders (n = 100) to obtain the final version. **Results:** Significant differences were found between the group of children with dysphonia and the control group in the global pVHI score and the different subscales ($p < 0.001$). Optimal internal consistency was found with excellent Cronbach's alpha ($\alpha = 0.93$), with high test-retest reliability (Pearson's correlation score = 0.95). **Conclusion:** The Chilean version of the pVHI questionnaire presents a high degree of validity and reliability. We recommend its use and implementation as a standard protocol in the evaluation and monitoring of pediatric voice.

Keywords: pediatric voice, pediatric dysphonia, pediatric vocal disability index.

Introducción

La voz es un instrumento de vital importancia para el ser humano, considerándose uno de los primeros signos de vida. La disfonía corresponde a la alteración de alguno de los parámetros acústicos de la voz como el tono, la intensidad o el timbre¹⁻³. La prevalencia de la patología vocal en niños fluctúa entre 6% al 23% de la población infantil, dependiendo de la región geográfica en estudio y la metodología de recolección de datos utilizada, siendo más prevalente en el género masculino⁴⁻⁷. El proceso de evaluación de las alteraciones vocales en los niños consiste en una anamnesis exhaustiva, exploración laringológica mediante videoes-troboscopia transnasal flexible o transoral rígida, valoración clínica perceptual de la voz, análisis acústico y escalas de percepción del handicap vocal^{3,4,8-12}.

El cuestionario *pediatric voice handicap index* (pVHI) se ha transformado en el instrumento más utilizado a nivel internacional para determinar el impacto de la disfonía en la calidad de vida de los niños. El pVHI es un cuestionario confiable de fácil utilización en la práctica diaria. Consta de 23 preguntas, aplicadas a los padres y/o cuidadores para identificar su percepción acerca del trastorno vocal del niño o niña. El cuestionario evalúa el impacto de los trastornos de la voz a nivel funcional, físico y emocional. Cada una de las preguntas requiere una respuesta basada en la frecuencia con la que los padres y/o cuidadores percibieron cada acontecimiento. Cada respuesta se califica individualmente en una escala de 5 puntos, que va desde “nunca” (puntuación 0) hasta “siempre” (puntuación 4), con un rango de puntuación total que va de 0 a 92. También consta de una escala analógica visual al comienzo de la prueba para clasificar la locuacidad del niño. En base a los resultados de Sanz y cols., se consideran patológicas las puntuaciones de 24 ± 11 ¹³⁻¹⁷.

El uso del pVHI es ampliamente recomendado por diversos autores como protocolo estándar esencial en la evaluación vocal pediátrica¹⁸⁻²¹. En la actualidad, las versiones disponibles al español son las realizadas por Sanz y cols. en el año 2015 y la versión argentina por Carrera y cols. en el año 2019^{17,22}. Sin embargo, y pese a compartir el mismo idioma

con estos países, se hace necesaria una validación y adaptación cultural del pVHI al español chileno para lograr una correcta interpretación de las preguntas del cuestionario.

Objetivo

El objetivo de este estudio es realizar la traducción, adaptación cultural y validación del *pediatric voice handicap index* al español chileno.

Material y Método

Diseño

Se realizó un estudio transversal en el Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna en Santiago de Chile entre marzo de 2019 y marzo de 2020. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital. Los procedimientos del estudio no presentan conflictos éticos y fueron elaborados según los principios de la Declaración de Helsinki. En el estudio participaron un total de 151 padres o cuidadores de niños los cuales debían tener nociones básicas de lectoescritura. Entre los encuestados, 51 eran padres/cuidadores de niños con patología de la voz (grupo experimental), y 100 eran padres/cuidadores de niños sin patología vocal (grupo control). Los niños con patología vocal fueron evaluados y diagnosticados por el equipo de la Unidad de Voz del Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna. Los niños del grupo control no reportaron antecedentes actuales o pasados de patología vocal, así como tampoco cualquier queja de su voz, pérdida de audición o cualquier otra dificultad que pudiera afectar el habla.

Desarrollo de la versión chilena del pVHI

Para llevar a cabo la validación y adaptación cultural, se siguieron los 5 pasos recomendados por Beaton²³.

Paso 1

La versión original del pVHI en inglés realizada por Zur y cols., en el año 2007, fue traducida al español por dos traductoras nativas de habla hispana: una traductora sin conocimiento del tema y una traductora especializada

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

en traducción científica y con conocimiento del tema. Cada traductora emitió su reporte de manera independiente.

Paso 2

Se realizó la comparación de ambas traducciones y síntesis mediante el análisis y resolución de discrepancias en caso de existir. Elaboración de una versión unificada. La versión traducida y unificada fue revisada por una lingüista chilena, cuya misión fue realizar la adaptación cultural al idioma español chileno de la versión entregada por las traductoras.

Paso 3

La versión adaptada culturalmente fue entregada a dos personas nativas de habla inglesa para realizar una traducción inversa y poder corroborar los ítems con la versión original.

Paso 4

La versión chilena final fue creada luego de un consenso final entre los traductores, la lingüista y los autores principales de la investigación.

Paso 5

Finalmente, el cuestionario fue sometido a una prueba de pilotaje a 20 padres o cuidadores para evaluar la comprensión de cada pregunta realizándose las modificaciones pertinentes para su mejor comprensión. La Figura 1 muestra la versión en español chileno del pVHI.

Aplicación del pVHI versión español chileno

En primera instancia, los padres/cuidadores fueron contactados telefónicamente donde se les entregó las instrucciones para completar el cuestionario que posteriormente fue enviado en formato formulario *google*. Para el análisis de fiabilidad test-retest de pVHI, el pVHI chileno se completó dos veces con un intervalo de aproximadamente 2 semanas entre cada administración por parte de los padres/cuidadores de los niños con disfonía y por parte de los padres/cuidadores de los niños controles. Se seleccionó este intervalo porque no se esperaba

que se produjera ningún cambio sustancial en la condición de la voz de los niños durante este período. Cuando los padres/cuidadores completaron el segundo pVHI, no tuvieron acceso a sus respuestas del primer pVHI. La fiabilidad test-retest se evaluó para la puntuación total, así como para cada una de las tres subescalas de pVHI.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con SPSS 16.0. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney no paramétrica para evaluar las diferencias entre los grupos control y experimental para todas las subescalas, así como las puntuaciones totales. Se utilizó alfa de Cronbach como medida de la consistencia interna. Un valor superior a 0,9 se consideró excelente. La confiabilidad del test y retest se evaluó determinando el nivel de concordancia entre los resultados del primer y segundo pVHI con el coeficiente de correlación de Pearson. Un valor entre 0,41 y 0,60 se consideró “moderado”, un valor entre 0,61 y 0,80 se consideró “sustancial” y un valor de 0,81 se consideró “casi perfecto”.

Resultados

Del total de 151 pacientes entre 3 y 15 años (media = 9,07, DE = 3,68), 95 fueron niños y 56 fueron niñas. Las características demográficas de la muestra se presentan en la Tabla 1. Las patologías encontradas en el grupo experimental se detallan en la Tabla 2. La puntuación total y de las subescalas física, emocional y funcional del pVHI en la versión chilena se muestran en la Tabla 3.

Existieron diferencias estadísticas entre los grupos de estudio en la puntuación media total del pVHI y la puntuación media para cada ítem funcional, físico y emocional. Los puntajes de severidad del grupo experimental mostraron los puntajes más altos para la subescala física, seguida de las escalas funcional y emocional. La consistencia interna del cuestionario se determinó mediante el coeficiente alfa de Cronbach. El valor general del cuestionario obtenido de los 151 padres o cuidadores fue extremadamente alto ($\alpha = 0,931$), así como el valor de las subescalas: física = 0,925, funcional $\alpha = 0,912$ y emocional $\alpha = 0,943$ (Tabla 4).

INDICE DE DISCAPACIDAD VOCAL PEDIATRICO ESPAÑOL CHILENO

Con qué nota calificaría la locuacidad (cantidad que habla) de su hijo/a. Marque con un círculo:

1 2 3 4 5 6 7

Nada **Moderadamente** **Extremadamente**
conversador **conversador** **conversador**

Instrucciones:

Estas son afirmaciones que muchas personas utilizan para describir la voz de sus hijos/as y cómo afectan sus vidas. Marque la respuesta de cuán frecuentemente Ud. tiene la misma experiencia, siendo:

0 = Nunca

1 = Casi nunca

2 = A veces

3 = Casi siempre

4 = Siempre

Dimensión Funcional

1) La voz de mi hijo/a es difícil de ser escuchada por las personas.	0	1	2	3	4
2) Las personas tienen dificultad para entender a mi hijo/a en lugares ruidosos.	0	1	2	3	4
3) Tenemos dificultad para escuchar a nuestro hijo/a cuando nos llama dentro de la casa o desde otra habitación.	0	1	2	3	4
4) Mi hijo/a tiende a evitar comunicarse con las personas debido a su voz.	0	1	2	3	4
5) Mi hijo/a habla con menos frecuencia con amigos, vecinos o familiares debido a su voz.	0	1	2	3	4
6) Las personas le piden a mi hijo/a que repita lo que dice cuando está hablando frente a frente.	0	1	2	3	4
7) Las dificultades en la voz de mi hijo/a limitan sus actividades personales, educativas y sociales.	0	1	2	3	4

Dimensión Física

1) Mi hijo/a se queda sin aire cuando está hablando.	0	1	2	3	4
2) La voz de mi hijo/a cambia a lo largo del día.	0	1	2	3	4
3) Las personas preguntan, qué le pasa a la voz de mi hijo/a.	0	1	2	3	4
4) La voz de mi hijo/a suena seca, áspera y/o ronca.	0	1	2	3	4
5) La calidad de la voz de mi hijo/a es impredecible, no sabemos qué pasará con su voz.	0	1	2	3	4
6) Mi hijo/a requiere de un gran esfuerzo para hablar.	0	1	2	3	4
7) La voz de mi hijo/a empeora en la tarde.	0	1	2	3	4
8) La voz de mi hijo/a se debilita o apaga al hablar.	0	1	2	3	4
9) Mi hijo/a tiene que gritar para que otros lo/la escuchen.	0	1	2	3	4

Dimensión Emocional

1) Mi hijo/a se ve tenso/a cuando habla con otras personas debido a su voz.	0	1	2	3	4
2) Las personas parecen incomodarse con la voz de mi hijo/a.	0	1	2	3	4
3) Encuentro que las personas no comprenden el problema que tiene mi hijo/a en su voz.	0	1	2	3	4
4) Mi hijo/a se frustra por su problema en la voz.	0	1	2	3	4
5) Mi hijo/a es más introvertido debido al problema de su voz.	0	1	2	3	4
6) Mi hijo/a se molesta cuando las personas le piden que repita lo que dijo.	0	1	2	3	4
7) Mi hijo/a se avergüenza cuando le piden que repita lo que dijo.	0	1	2	3	4

Para ser llenado por el equipo

Funcional Física Emocional Total Locuacidad

Figura 1.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Tabla 1. Características demográficas de los grupos control y experimental

	n	Niños	Edad promedio	Niñas	Edad promedio
Grupo control	100	58	9,01	42	9,24
Grupo experimental	51	37	9,24	14	9,43
Total	151	95	9,12	56	9,33

Tabla 2. Hallazgos diagnósticos del grupo experimental

Patologías	Total
Sulcus vocalis	7
Disfonía funcional	6
Lesión cordal combinada	10
Masa fibrosa subepitelial	6
Nódulos vocales	14
Parálisis cordal	3
Quiste cuerda vocal	5

El análisis de confiabilidad test-retest para la versión chilena del pVHI total y las diferentes subescalas se muestra en la Tabla 5. El puntaje de correlación de Pearson fue casi perfecto para cada grupo en el pVHI total y en cada una de sus tres subescalas.

Discusión

La voz es un valioso medio de comunicación y expresión, y en los niños constituye un recurso fundamental para su desarrollo emocional y psicosocial. En la actualidad, existe un

Tabla 3. Puntuación total y de las subescalas física, emocional y funcional del pVHI en la versión chilena

	Grupo experimental	Grupo control	p-valor
Total pVHI	35,14 ± 15,8	5,43 ± 4,9	0,00*
Subescala física	19,45 ± 6,5	2,43 ± 3,1	0,00*
Subescala emocional	7,67 ± 5,9	1,86 ± 2,3	0,00*
Subescala funcional	8,07 ± 6,4	1,04 ± 1,3	0,00*

pVHI: *Pediatric Voice Handicap Index*. *p < 0,05.

Tabla 4. Coeficiente alpha de Cronbach: valor general y de las tres subescalas

pVHI	Ítems	Alpha de Cronbach
Total	23	0,931
Funcional	7	0,912
Físico	9	0,925
Emocional	7	0,943

Tabla 5. Análisis fiabilidad test-retest del pVHI total y de las subescalas de la versión chilena

pVHI	Correlación de Pearson
Total	0,95
Funcional	0,91
Físico	0,94
Emocional	0,93

pVHI: *Pediatric voice handicap index*.

interés creciente en el estudio de los trastornos de la voz y su impacto en la calidad de vida de los niños con disfonía.

El pVHI es uno de los instrumentos más utilizados para evaluar el impacto de la disfonía en los niños. Su versión original ha sido traducida y validada a varios idiomas, incluido el español^{17-22,24}. Si bien el español es el idioma utilizado en Chile, consideramos necesario realizar una adaptación cultural al español chileno para obtener una versión compatible con las características lingüísticas de nuestro país para lograr un adecuado entendimiento por parte de los padres o cuidadores.

Es importante mencionar que el cuestionario pVHI traducido al español de Chile no pierde validez frente a la versión original y las versiones en idioma español como las de España y Argentina. Nuestro valor de confiabilidad obtenido mediante el coeficiente alfa de Cronbach para el pVHI total fue $\alpha = 0,931$. Para las subescalas el valor fue: físico $\alpha = 0,925$, funcional $\alpha = 0,912$ y emocional $\alpha = 0,943$. En cuanto a la versión española, obtuvo los siguientes valores: pVHI total $\alpha = 0,811$, subescala física $\alpha = 0,924$, subescala funcional $\alpha = 0,612$ y subescala emocional $\alpha = 0,428$.

Finalmente, la versión argentina obtuvo: pVHI total $\alpha = 0,951$, subescala física $\alpha = 0,879$, subescala funcional $\alpha = 0,927$ y subescala emocional $\alpha = 0,887$ ^{13,17,22}.

La fiabilidad test-retest se evaluó mediante coeficiente de correlación de Pearson. Los valores obtenidos fueron los siguientes: 0,95 para el pVHI total, 0,94 para la subescala física, 0,91 para la subescala funcional y 0,93 para la subescala emocional. Se informaron hallazgos similares en el estudio de validación del pVHI original, así como en versiones de habla hispana como las de España y Argentina^{13,17,22}. La puntuación total del pVHI y la de sus tres subescalas, física, funcional y emocional en el grupo control fueron significativamente inferiores a las observadas en el grupo experimental. En este último, la puntuación media total del pVHI fue de $35,14 \pm 15,8$ y en las subescalas los resultados fueron: físico $19,45 \pm 6,5$; funcional $8,07 \pm 6,4$ y emocional, $7,67 \pm 5,9$. Estos hallazgos están significativamente por encima de la puntuación media del grupo control y son consistentes con los resultados del estudio original de Zur y cols. y con los resultados de las demás validaciones en español (Figura 2)^{13,17,22}.

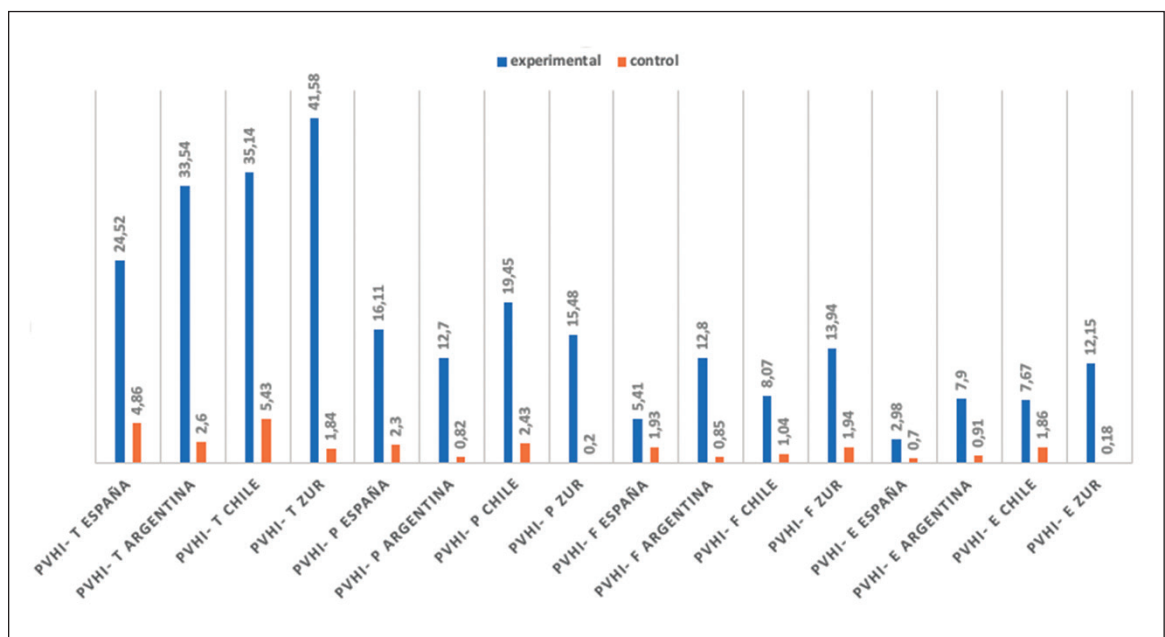


Figura 2. Comparación de los resultados de pVHI entre diversos estudios.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Nuestras puntuaciones en la subescala física del pVHI fueron más altas que las puntuaciones en las subescalas funcional y emocional de otras investigaciones^{13,21}. Si bien los síntomas físicos son los parámetros de percepción más llamativos que los padres asocian directamente con la disfonía, los problemas emocionales y funcionales no se asocian específicamente con un trastorno de la voz. Los niños a menudo no reconocen que su voz está alterada, aunque los padres pueden preocuparse por la ronquera que perciben en ellos. En este contexto, no es infrecuente observar una percepción dispar de la gravedad de la disfonía entre los niños y los padres o cuidadores. El mayor nivel de familiaridad del paciente y asociación con los síntomas físicos de los trastornos de la voz en comparación con los síntomas funcionales y emocionales da como resultado que el dominio físico del pVHI sea el parámetro autopercibido más relevante de los trastornos de la voz²⁴⁻²⁶.

Conclusión

La versión chilena del cuestionario pVHI presenta un alto grado de validez y confiabilidad. Es una herramienta práctica y sencilla para la apreciación inicial y seguimiento de niños con trastornos de la voz. Por este motivo, recomendamos su uso e implementación como parte del protocolo de evaluación de la voz pediátrica y sus patologías.

Agradecimientos

A Carola Avendaño San Martín, PhD, Escuela de Pedagogía, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Chile.

Bibliografía

1. Vicente J, Hernández-Calvín J, Trinidad A. Enfermedad de las cuerdas vocales: disfonía infantil. *An Pediatr Contin*. 2008;6:307-312. doi: 10.1016/S1696-2818(08)74886-8.
2. Coyle S, Weinrich B, Stemple J. Shifts in relative prevalence of laryngeal pathology in a treatment-seeking population. *J Voice*. 2001;15:424-440. doi: 10.1016/S0892-1997(01)00043-1.
3. Centeno D, Penna M. Caracterización de los pacientes con disfonía evaluados en la Unidad de Voz Pediátrica del Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2019;79:18-24. doi: 10.4067/S0718-48162019000100018.
4. Cavalli L, Cochrane L. Surgical and therapeutic advances in the management of voice problems in children and young people. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;27:178-184. doi: 10.1097/MOO.0000000000000533.
5. Bhattacharyya N. The prevalence of pediatric voice and swallowing problems in the United States. *Laryngoscope*. 2015;125:746-750. doi: 10.1002/lary.24931.
6. Carding P, Roulstone S, Northstone K. The Prevalence of Childhood Dysphonia: A Cross-Sectional Study. *J Voice*. 2006;20:623-630. doi: 10.1016/j.jvoice.2005.07.004.
7. Tavares E, Brasolotto A, Santana M, Padovan C, García R. Epidemiological study of dysphonia in 4-12 year-old children. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77:736-746.
8. Mudd P, Noelke C. Vocal fold nodules in children. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;26:426-430. doi: 10.1097/MOO.0000000000000496.
9. Dejonckere P, Bradley P, Clemente P, et al. A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially for investigating the efficacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assessment techniques. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2001;258:77-82. doi: 10.1007/s004050000299.
10. Kume M, Ramírez Gorostiza A. Evolución de las técnicas para el estudio de la función vibratoria de las cuerdas vocales. *Rev Mex Comun Audiol Otoneurología y Foniatría*. 2017;5:77-82.
11. Mansour J, Amir O, Sagiv D, Alon E, Wolf M, Primov-Fever A. The Accuracy of Preoperative Rigid Stroboscopy in the Evaluation of Voice Disorders in Children. *J Voice*. 2017; 32: 516.e1-516.e4. doi: 10.1016/j.jvoice.2016.12.013.
12. Olavarría C, Cortez P. Evaluación y diagnóstico de la disfonía en niños. *Neumol Pediatr*. 2014;9:75-79.
13. Zur K, Cotton S, Kelchner L, Baker S, Weinrich B, Lee L. Pediatric Voice Handicap Index (pVHI): A new tool for evaluating pediatric dysphonia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71:77-82. doi: 10.1016/j.ijporl.2006.09.004.
14. Jacobson B, Johnson A, Grywalski C, Silbergleit

- A, Jacobson G. The Voice Handicap Index (VHI): Development and Validation. *Am J Speech-Language Pathol.* 1997;6:66-69. doi: 10.1044/1058-0360.0603.66.
15. Schwartz S, Cohen S, Dailey S, et al. Clinical practice guideline: Hoarseness (Dysphonia). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;141:S1-S31. doi: 10.1016/j.otohns.2009.06.744.
 16. Betances R, Vallés V. Prevalencia de disfonía infantil en el Colegio de Educación Infantil y Primaria "Ensanche" de Teruel. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2019;79:159-166. doi: 10.4067/s0718-48162019000200159.
 17. Sanz L, Bau L, Arribas I, Rivera T. Adaptation and validation of Spanish version of the pediatric Voice Handicap Index (P-VHI). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79:1439-1443. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.06.021.
 18. Devadas U, Dhanya M, Gunjawate D. Adaptation and validation of the Malayalam pediatric voice handicap index. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79:1425-1428. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.06.018.
 19. Veder L, Pullens B, Timmerman M, Hoeve H, Joosten K, Hakkesteegt M. Reliability and validity of the Dutch pediatric Voice Handicap Index. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;96:15-20. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.02.023.
 20. Lu D, Huang M, Li Z, et al. Adaptation and validation of Mandarin Chinese version of the pediatric Voice Handicap Index (pVHI). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;104:19-24. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.10.034.
 21. Park S, Kwon T, Choi S, et al. Reliability and validity of the Korean version of Pediatric Voice Handicap Index: In school age children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77:107-112. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.10.006.
 22. Carrera Fernández S, Gabaldón P, Wilder F, Preciado D, Rodríguez H. Index of pediatric voice handicap: Translation, transculturalization and validation to Argentinian Spanish. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;127:109663. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109663.
 23. Beaton D, Bombadier C, Guillemin F, Ferraz M. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine.* 2000;25(24):3186-91.
 24. Schindler A, Tiddia C, Ghidelli C, Nerone V, Albera R, Ottaviani F. Adaptation and validation of the Italian pediatric voice handicap index. *Folia Phoniatr Logop.* 2011;63:9-14. doi: 10.1159/000319730.
 25. Hersan R, Behlau M. Behavioral management of pediatric dysphonia. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33:1097-1109. doi: 10.1016/S0030-6665(05)70268-1.
 26. Hsiung M, Pai L, Wang H. Correlation between voice handicap index and voice laboratory measurements in dysphonic patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2002;259:97-99. doi: 10.1007/s004050100405.

Práctica clínica de otorrinolaringólogos en Chile durante la pandemia COVID-19

Clinical practices of otolaryngologists in Chile during the COVID-19 pandemic

Galia Villarroel O.¹, Constanza Valdés P.^{2,3}, Natalia Tamblay N.³, Felipe Cardemil M.^{2,3}

¹Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Servicio de Otorrinolaringología, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

³Departamento de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 16 de marzo de 2021. Aceptado el 28 de julio de 2021.

Correspondencia:
Felipe Cardemil M
Estoril 450, Las Condes.
Santiago, Chile.
Email: felipecardemil@med.uchile.cl

Resumen

Introducción: La práctica otorrinolaringológica presenta un riesgo elevado de contagio de SARS-CoV-2. Considerando esto, diversas sociedades científicas a nivel mundial llamaron a establecer prioridades en la atención clínica. **Objetivo:** Evaluar el impacto de la pandemia en la práctica clínica y quirúrgica de los otorrinolaringólogos en Chile, así como su impacto económico durante el inicio de la pandemia. **Material y Método:** Estudio de corte transversal, utilizando un cuestionario autoadministrado en línea a los socios de la Sociedad Chilena de Otorrinolaringología. **Resultados:** De un total de 461 socios, se obtuvieron 214 respuestas (46,4%). Un 66% en el servicio público y un 57% en el sistema privado refirió una disminución de la actividad de consulta ambulatoria en > 75%, o atención sólo urgencias. Un 92% en el servicio público y un 96% en el sistema privado declaró una reducción de la actividad quirúrgica en > 75%, o cirugías sólo oncológica o urgencias. La prevalencia de autorreporte de PCR SARS-CoV-2 positiva fue de un 5,1% de los encuestados. En cuanto al impacto económico, un 63% tuvo una disminución de al menos la mitad de sus ingresos y un 36,9% tuvo que recurrir a alguna ayuda financiera. **Conclusión:** Durante el inicio de la pandemia hubo un gran impacto a nivel nacional en la práctica clínica otorrinolaringológica, esto se observó en la consulta ambulatoria, en los procedimientos quirúrgicos y también en el ámbito económico. Estos hallazgos fueron comparables con estudios en otros países.

Palabras clave: Otorrinolaringología, COVID-19, práctica clínica, pandemia.

Abstract

Introduction: Otolaryngologists have significantly higher risk of COVID-19 infection due to the nature of the specialty. Given the above, various scientific societies worldwide called to prioritize clinical care. **Aim:** Evaluate the impact of the pandemic on the clinical and surgical practice of otolaryngologists in Chile, alongside with the economic impact at the beginning of the pandemic. **Material and Method:** Cross-sectional study with an online self-administered questionnaire to members of the Chilean Society of Otorhinolaryngology. **Results:** From a total of 461 members, 214 responses were obtained (46.4%); Sixty six percent in the public service and fifty seven percent in the private system reported a decrease in ambulatory consultation activity by > 75% or only emergency care. Ninety two percent in the public service and ninety six percent in the private system reported a reduction in surgical activity by > 75% or only oncology/emergency care. The prevalence of self-report infection with positive PCR for SARS-CoV-2 was 5.1%. Regarding the economic impact, 63% had a decrease of at least half of their income and 36.9% had to resort to some financial aid. **Conclusion:** During the pandemic, there was a great impact at the national level in the otolaryngological clinical practice, both in the outpatient consultation and in surgical procedures, as well as in the economic sphere. These findings were similar with studies in other countries.

Keywords: Otolaryngology, COVID-19, clinical practice, pandemic.

Introducción

En diciembre de 2019, un brote de neumonía producido por un nuevo coronavirus se reportó en Wuhan, China, el SARS-CoV-2¹. La enfermedad causada por este virus se denominó por consenso internacional COVID-19, y se ha extendido rápidamente por el mundo desde entonces. La OMS lo reconoció como una pandemia global el 11 de marzo de 2020, afectando a más de 80.000.000 de personas y provocando más de 1.800.000 muertes en el mundo al término de 2020^{2,3}.

Los síntomas de COVID-19 incluyen fiebre, tos, cefalea, odinofagia, congestión nasal, fatiga y mialgias^{4,5}, también se ha reportado anosmia y disgeusia como síntomas prevalentes^{6,7}. Pacientes con estos síntomas se presentan de forma frecuente en los servicios de otorrinolaringología (ORL). Si bien la enfermedad se transmite principalmente a través de gotitas, se ha demostrado que el SARS-CoV-2 permanece viable en aerosoles durante al menos tres horas⁸.

Los trabajadores de la salud representan entre el 3,8% y 24,1% de la población infectada en China^{9,10}, Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.)¹¹, Italia¹² y España¹³; alrededor del 15% de ellos desarrolló enfermedad grave con una letalidad de 0,1% a 1,1%. Se plantea que los otorrinolaringólogos se encuentran particularmente en riesgo de contagio dado la alta carga viral en el tracto aerodigestivo superior y el riesgo de aerosolización inherente a los procedimientos otorrinolaringológicos comunes y la manipulación quirúrgica de la vía aérea^{14,15}.

A medida que los sistemas de salud se vieron enfrentados a un número creciente de casos, con el objetivo de proteger tanto a los pacientes como al personal de salud, además de preservar los elementos de protección personal (EPP), se fue generando un cambio en la gestión de atención de salud, orientándose principalmente a la atención de pacientes infectados por SARS-CoV-2 y optimizar recursos en un momento de crisis.

Dado lo anterior, múltiples sociedades científicas y departamentos de ORL a lo largo del mundo recomendaron limitar la atención clínica en este momento a problemas urgentes y tiempo dependientes, limitar los

procedimientos productores de aerosoles y posponer las cirugías electivas hasta el paso de la pandemia¹⁶⁻²⁴.

En Chile, se decretó alerta sanitaria y se le otorgó a la Subsecretaría de Redes Asistenciales la facultad para coordinar la Red Asistencial del país, tanto de prestadores públicos como privados. El 27 de marzo de 2020, esta entidad indicó postergar la atención ambulatoria, siempre y cuando esto no constituyera un riesgo para el paciente, redistribuir los horarios de los médicos para dar prioridad a la atención de pacientes hospitalizados y de urgencia y suspender las cirugías electivas^{25,26}.

Objetivo

Evaluar el impacto de la pandemia en la práctica clínica y quirúrgica de los otorrinolaringólogos en Chile, así como también su impacto económico.

Material y Método

Se realizó un estudio de corte transversal mediante un cuestionario autoadministrado en línea a través de la plataforma *Google Forms* a los otorrinolaringólogos y residentes de otorrinolaringología socios de la Sociedad Chilena de Otorrinolaringología, Medicina y Cirugía de Cabeza y Cuello (SOCHIORL).

La encuesta constaba de 17 preguntas en cuatro secciones (Tabla 1): caracterización de la muestra, carga asistencial, modificaciones en la labor asistencial e impacto económico. Fue difundida a través de la lista de correos electrónicos en junio de 2020, preguntando respecto al período de abril y mayo de 2020. Se envió en tres oportunidades para aumentar la tasa de respuesta y se incorporó un sistema para evitar respuestas dobles, resguardando el anonimato. Se resguardó la confidencialidad de las opiniones obtenidas.

Se realizó un análisis descriptivo y estadístico con STATA 12. Se realizó descripción de variables cualitativas con frecuencias absolutas y relativas, variables cuantitativas con medidas de tendencia central.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Tabla 1. Encuesta de opinión

1. Caracterización de la muestra

- 1.1 Género
- 1.2 Edad
- 1.3 Región y ciudad de residencia
- 1.4 ¿En qué etapa de la carrera se encuentra?
- Residente ORL
 - ORL < 5 años experiencia laboral
 - ORL 6 a 15 años de experiencia laboral
 - ORL > 15 años de experiencia laboral
- 1.5 ¿En qué centro asistencial trabaja? Marque todas las alternativas que aplican:
- Hospital de la red pública de atención
 - Hospital Universitario
 - Hospital de Fuerzas Armadas
 - Hospital de seguridad laboral
 - Otro sistema público (APS, UAPORRINO, nivel secundario, etc.)
 - Consulta en el sistema privado de salud (consulta particular o clínica)
- 1.6 En caso de trabajar en hospital (alternativa 1-4 de pregunta anterior) ¿Cuántas horas a la semana trabaja en la institución hospitalaria (excluyendo consulta privada) donde se desempeña principalmente?
- No trabajo en hospital
 - Jornada 11 h/semana
 - Jornada 22 h/semana
 - Jornada 33 h/semana
 - Jornada 44 h/semana

2. Carga asistencial

- 2.1 ¿En qué porcentaje se ha reducido su actividad de consulta ambulatoria presencial de otorrinolaringología?
- | <u>Sistema público</u> | <u>Sistema privado</u> |
|--|--|
| No trabajo en este tipo de establecimiento | No trabajo en este tipo de establecimiento |
| No ha disminuido mi consulta | No ha disminuido mi consulta |
| Disminuyó en menos de un 25% | Disminuyó en menos de un 25% |
| Disminuyó en un 25% a 50% | Disminuyó en un 25% a 50% |
| Disminuyó en un 50% a 75% | Disminuyó en un 50% a 75% |
| Disminuyó en más de un 75% | Disminuyó en más de un 75% |
| Estoy atendiendo sólo urgencias | Estoy atendiendo sólo urgencias |
- 2.2 ¿En qué porcentaje se ha reducido su actividad quirúrgica?
- | <u>Sistema público</u> | <u>Sistema privado</u> |
|---|---|
| No trabajo en este tipo de establecimiento | No trabajo en este tipo de establecimiento |
| No ha disminuido mi práctica quirúrgica | No ha disminuido mi práctica quirúrgica |
| Disminuyó en menos de un 25% | Disminuyó en menos de un 25% |
| Disminuyó en un 25% a 50% | Disminuyó en un 25% a 50% |
| Disminuyó en un 50% a 75% | Disminuyó en un 50% a 75% |
| Disminuyó en más de un 75% | Disminuyó en más de un 75% |
| Sólo se intervienen pacientes oncológicos y de urgencia | Sólo se intervienen pacientes oncológicos y de urgencia |
- 2.3 ¿Cuál es su modalidad de trabajo actual? (puede marcar más de una opción)
- | <u>Sistema público</u> | <u>Sistema privado</u> |
|--|--|
| No trabajo en este tipo de establecimiento | No trabajo en este tipo de establecimiento |
| Presencial | Presencial |
| Teletrabajo | Teletrabajo |
| Suspendí mis actividades por la pandemia | Suspendí mis actividades por la pandemia |

3. Modificaciones en la labor asistencial

- 3.1 ¿En la institución en la que trabajo como otorrinolaringólogo me han solicitado que realice turnos de pacientes hospitalizados y/o urgencias de otorrinolaringología en pacientes COVID-19 (+)? Ej.: traqueostomía o epistaxis en paciente COVID-19 (+).
Sí
No
- 3.2 Durante la pandemia, ¿le han asignado realizar labores clínicas asistenciales diferentes a la especialidad de otorrinolaringología?
Sí, por instrucción de jefatura
Sí, por voluntariado
No
- 3.3 ¿Ha estado en cuarentena preventiva a razón de exposición laboral a COVID-19?
Sí
No
- 3.4 ¿Se ha contagiado de COVID-19 confirmado con PCR?
Sí
No

4. Impacto económico

- 4.1 ¿En qué porcentaje disminuyó su ingreso promedio mensual en abril y mayo del año 2020 producto de la pandemia con respecto al mismo período del año 2019?
Mis ingresos no han disminuido
Mi ingreso mensual disminuyó en menos de un 25%
Mi ingreso mensual disminuyó en un 25% a 50%
Mi ingreso mensual disminuyó en un 50% a 75%
Mi ingreso mensual disminuyó en más de un 75%
Disminuyó en un 100%
- 4.2 Respecto a mi carga laboral habitual previo a la pandemia, cuando la situación sanitaria se normalice, mi intención es:
Retomarla al mismo nivel prepandemia
Disminuirla para pasar más tiempo con mi familia, *hobbies* u otras actividades
Aumentarla para recuperar mi situación financiera o habilidad quirúrgica
- 4.3 ¿Ha tenido que recurrir a alguna ayuda financiera durante la pandemia como solicitud de crédito de consumo, repactación de crédito, postergación del pago de cuotas, entre otros?
Sí
No
- 4.4 ¿Cuántas personas dependen económicamente de usted?

*ORL: otorrinolaringología. APS: atención primaria de salud. UAPORRINO: Unidad de Atención Primaria Otorrino

Resultados**1. Caracterización de la muestra**

De un total de 461 socios se obtuvieron 214 respuestas (46,4%), siendo el 62,1% de sexo masculino. El promedio de edad fue de 45,8 años \pm 12,6, con un rango de 25 a 73 años. Con respecto al lugar de residencia, lo más frecuente fue Santiago (65,9%), seguido por Concepción (7,5%), Viña del Mar (4,7%) y Temuco (2,8%).

La Tabla 2 muestra la distribución de la etapa de la carrera de los encuestados, donde el 44,4% eran otorrinolaringólogos con más de 15 años de experiencia laboral, seguido de un 23,4% con 6 a 15 años de experiencia, un 18,7% con menos de 5 años de experiencia laboral y por último un 13,6% de residentes.

En cuanto a los centros asistenciales donde se desempeñaban profesionalmente, exclusiva o parcialmente, un 74,8% declaró trabajar en

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Tabla 2. Distribución etapa de la carrera

Etapa de la carrera	Frecuencia	%
Residentes	29	13,6
Menos de 5 años de experiencia laboral	40	18,7
6 a 15 años de experiencia laboral	50	23,4
Más de 15 años de experiencia laboral	95	44,4
Total	214	100

el sistema privado de salud y un 51,4% en algún hospital de la red de atención pública. El 21% trabajaba en un hospital universitario, el 5,1% en otro tipo de establecimiento. En caso de trabajar en hospital (red pública, hospital universitario, fuerzas armadas o de seguridad laboral), la distribución de jornada laboral en la institución donde se desempeñaban principalmente fue: jornada 11 horas/semana 14,8%; 22 horas/semana: 46,5%; 33 horas/semana 7%; 44 horas/semana 31,7%.

2. Carga asistencial

Las preguntas se realizaron con respecto a los cambios de la actividad clínica de los meses de abril y mayo de 2020 en comparación con el mismo periodo del año anterior.

2.1. Reducción de la actividad de consulta ambulatoria presencial de ORL (Figura 1): Se observó que un 66% de los encuestados que trabajaban en el servicio público y un 57% de los que trabajaban en el servicio privado, refirió una disminución de la consulta ambulatoria en más de un 75% o que se encontraban atendiendo sólo urgencias.

2.2. Reducción de la actividad quirúrgica (Figura 2): Un 92% de los encuestados que trabajaban en el sistema público y un 96% de los que trabajaban en el sistema privado, refirió disminución de la práctica quirúrgica en más de un 75% o que se encontraba operando sólo pacientes oncológicos/urgencias.

2.3. Modalidad de trabajo (Figura 3): Se preguntó sobre la modalidad de trabajo, es decir, si se encontraban realizando trabajo presencial, teletrabajo, ambas modalidades o si habían suspendido las actividades laborales. Un 84% de los encuestados se encontraba realizando trabajo presencial en el sistema público

en contraste con un 74% en el sistema privado. Un 41% se encontraba realizando teletrabajo en el sistema público y un 28% en el sistema privado. Por otro lado, al preguntar por la suspensión completa de actividades laborales, un 5% de los que trabajan en el sistema público habían interrumpido sus actividades en comparación con un 20% en el sistema privado. No se preguntó de forma dirigida las razones de elegir cada modalidad de trabajo.

3. Modificaciones de la labor asistencial producto de la pandemia

3.1. Atención ORL de pacientes COVID-19 (+): Un 64,5% de los encuestados atendió pacientes COVID-19 (+) durante turnos de pacientes hospitalizados y/o urgencias de otorrinolaringología.

3.2. Labores asistenciales diferentes a la especialidad: El 43,9% de los encuestados realizó labores diferentes a la especialidad de otorrinolaringología. De éstos, el 50% fue por voluntariado, el 45% por instrucción de jefatura y el 5% por ambos motivos.

3.3. Cuarentena preventiva: el 15,4% tuvo que realizar cuarentena preventiva a razón de exposición laboral a COVID-19.

3.4. La prevalencia de contagio conocido de SARS-CoV-2 confirmado con PCR de los otorrinolaringólogos encuestados fue de un 5,1%.

4. Impacto económico

4.1. Reducción ingreso mensual (Figura 4): La Figura 4 muestra la disminución del ingreso mensual de los meses de abril y mayo de 2020 en comparación con el mismo periodo del año anterior por autorreporte de los encuestados. Un 63% del total de los encuestados refirió una disminución del 50% o más de su ingreso mensual. Al analizar a los encuestados que trabajaban de forma exclusiva o parcial en el sistema privado, es decir, de forma independiente, se observó que un 77% refirió una disminución del 50% o más de su ingreso mensual.

4.2. Carga laboral luego de la pandemia (Tabla 3): Una vez que termine la pandemia, un 23,4% de los encuestados desea disminuir su carga laboral, un 59,8% mantener su carga laboral habitual y un 16,8% deseaba aumentarla. Al estratificar este deseo con la disminución de ingresos, observamos que, a mayor disminución de ingresos, mayor proporción

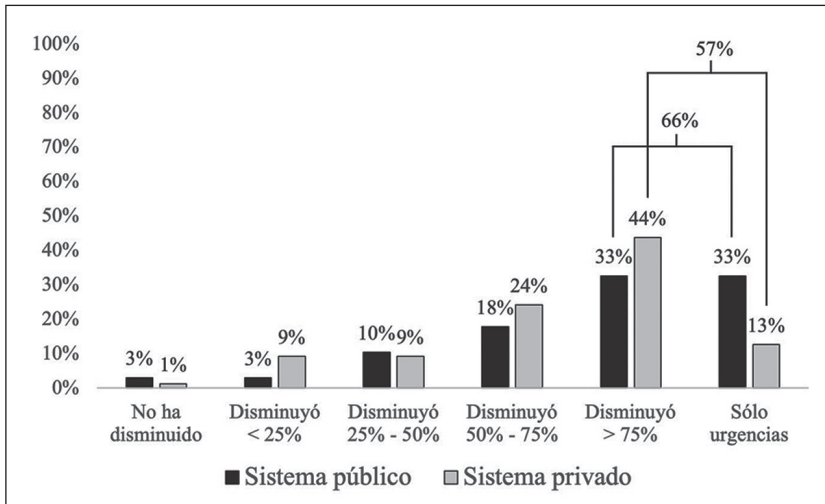


Figura 1. Disminución actividad en consulta ambulatoria presencial otorrinolaringológica meses abril y mayo de 2020, con respecto al mismo período del año 2019.

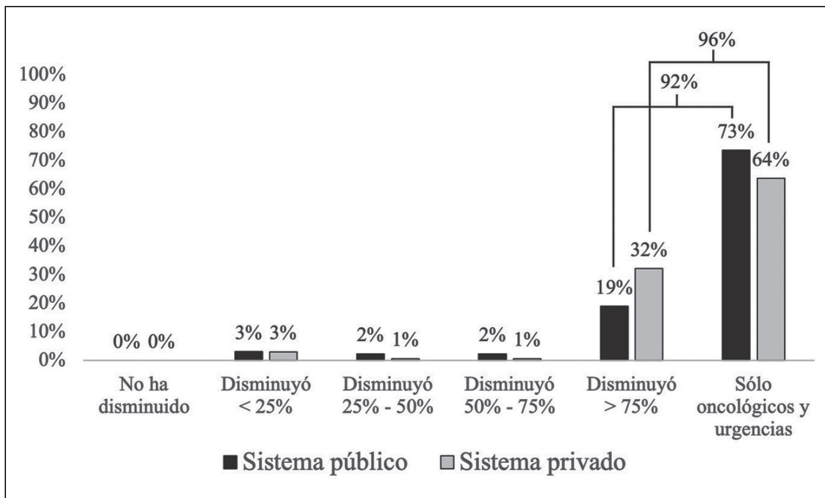


Figura 2. Disminución actividad quirúrgica otorrinolaringológica meses abril y mayo de 2020, con respecto al mismo período del año 2019.

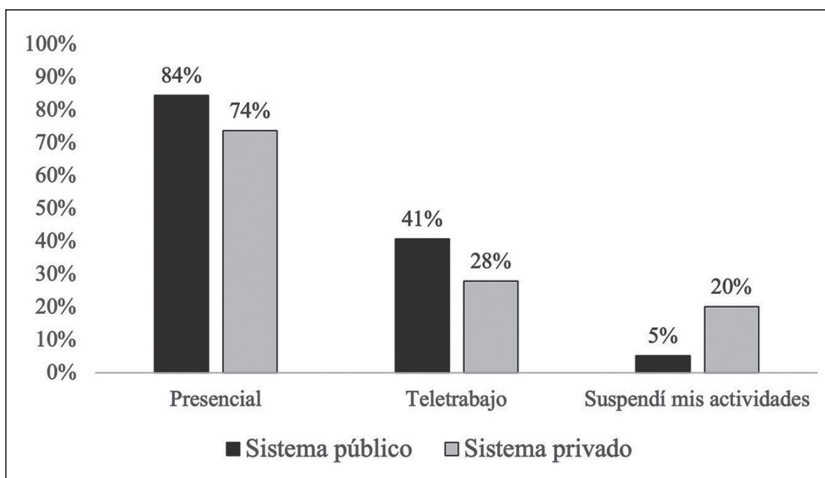


Figura 3. Modalidad de trabajo sistema público y privado.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

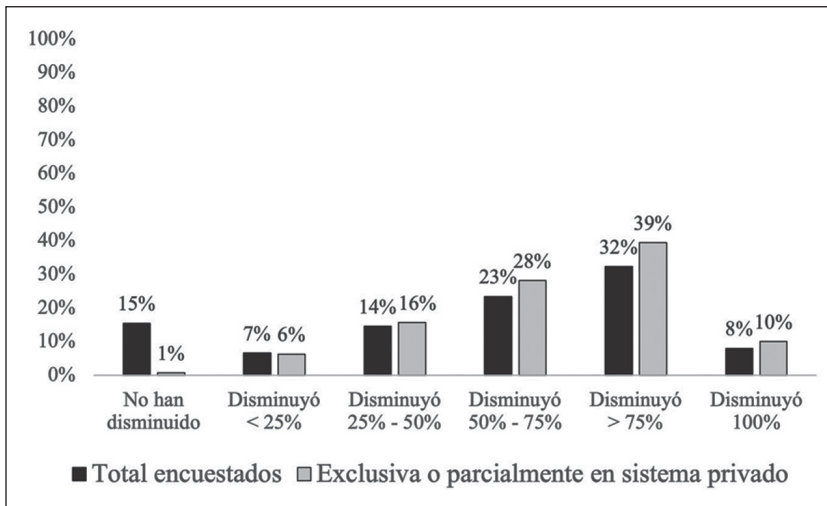


Figura 4. Disminución de ingreso mensual meses abril y mayo de 2020, con respecto al mismo período del año 2019.

Tabla 3. Disminución de ingresos y carga laboral

Ingresos	Disminuir	Mantener	Aumentar
0	12,50%	6%	38,89%
< 25%	6,25%	8%	5,56%
25%-50%	15,62%	14%	11,11%
50%-75%	25%	24%	16,67%
> 75%	33,59%	34%	25%
100%	7,03%	14%	2,78%
Total	100%	100%	100%

de encuestados deseaban aumentar su carga laboral en el futuro.

4.3. Ayuda financiera: un 36,9% tuvo que recurrir a alguna ayuda financiera durante la pandemia. Se realizó una regresión logística considerando como variable dependiente el pedir ayuda financiera, controlando por género, etapa de la carrera y contagio por SARS-CoV-2 (Tabla 4). Las variables que se asociaron de manera independiente a la necesidad de ayuda financiera fueron la cantidad de personas que dependen económicamente del profesional (odds ratio [OR] 1,37; intervalo de confianza [IC] 95%: 1,099 - 1,720; p = 0,005),

Tabla 4. Regresión logística multivariada para variable necesidad de solicitud de apoyo financiero

Variable	OR	valor de p	IC95%
Dependencia económica	1,37	0,005	1,099 - 1,720
Ingresos	1,34	0,027	1,035 - 1,751
Edad	0,95	0,031	0,919 - 0,996
Género	1,11	0,744	0,568 - 2,206
Etapa	1,23	0,294	0,834 - 1,816
Contagio SARS-CoV-2	1,79	0,397	0,461 - 7,009

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza 95%.

la magnitud de la disminución de los ingresos (OR: 1,34; IC 95%: 1,035 - 1,751; $p = 0,027$) y la edad (OR: 0,95; IC 95%: 0,919 - 0,996; $p = 0,031$).

Discusión

La pandemia por COVID-19 ha llevado a un cambio drástico en nuestro diario vivir. Los sistemas de salud son los principales involucrados, con esfuerzos monumentales con el objetivo de resguardar la salud tanto de los pacientes como la de los profesionales de la salud. Una gran preocupación con respecto al riesgo de contagio por SARS-CoV-2 se observó en la comunidad otorrinolaringológica a lo largo del mundo, dado la naturaleza de la práctica clínica de esta especialidad. Si bien diferentes instituciones crearon guías con recomendaciones para la atención de pacientes otorrinolaringológicos en la pandemia, se observó una variabilidad en la puesta en acción de estas a lo largo del mundo^{22,27}. En este estudio podemos observar el gran impacto de la pandemia en la práctica clínica otorrinolaringológica en Chile, con una gran disminución de la atención ambulatoria y actividad quirúrgica, tanto en el sistema público como privado, sin embargo, la suspensión total de actividades estuvo presente en un mayor porcentaje en el sistema privado.

Una encuesta realizada por la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (SEORL), mostró una mayor proporción de otorrinolaringólogos (70,6%) que refirieron una reducción de la consulta ambulatoria en > 75% o atención sólo de urgencias, en comparación a lo encontrado en nuestro estudio (66% sistema público y 57% sistema privado)²⁸. En la división de otorrinolaringología de la Facultad de Medicina de Yale, EE. UU., toda la atención no urgente fue cancelada, reagendada o realizada vía telemedicina, observándose una disminución de la consulta ambulatoria en un 82% en marzo de 2020 con respecto al mismo periodo de 2019²⁹.

En cuanto al ámbito quirúrgico, en nuestro estudio observamos que un 92% de los encuestados que trabajaban en el sistema público y un 96% de los que trabajaban en el sistema privado, refirieron una disminución del 75% o más de la práctica quirúrgica o que se encon-

traban operando sólo pacientes oncológicos/urgencias, en contraste con el 78% observado en la encuesta realizada por la SEORL²⁸. Un estudio italiano por Mannelli y cols.³⁰ realizó una encuesta a nivel nacional, observando una reducción del 89,91% de cirugías ambulatorias, y del 83,28% de cirugías no ambulatorias con respecto al año anterior. Entre los diferentes tipos de cirugía, los que se vieron menos afectados por la pandemia fueron las cirugías oncológicas y las de emergencia, con un 10,74% y 3,54%, respectivamente. Por otro lado, la gran mayoría declaró una reducción drástica de los procedimientos endoscópicos rinosinuales (98,53%), cirugía de otorrinolaringología pediátrica (97,59%), de oído (94,90%) y procedimientos quirúrgicos electivos (100%).

Resulta difícil comparar este impacto dado las diferentes políticas públicas instauradas en cada país. En Chile, en el periodo en que se realizó la encuesta, se instauró la postergación de todas las cirugías electivas cuyo retraso no signifique un riesgo grave para la salud del paciente, asociado a cuarentenas a lo largo del país³¹, lo cual explicaría la drástica reducción de las cirugías en nuestro estudio. La disminución o suspensión de la actividad quirúrgica trae consigo múltiples consecuencias, principalmente en la patología oncológica, llevando a peores resultados, a requerir tratamientos más agresivos con una morbilidad agregada y aumento de la mortalidad³².

De las consultas realizadas en la división de otorrinolaringología de la Facultad de Medicina de Yale²⁹, destaca que el 55,8% se realizó vía telemedicina, el año anterior no se habían realizado consultas en esta modalidad. Si bien en nuestro estudio no tenemos comparación temporal de la proporción de médicos realizando telemedicina previo a la pandemia, actualmente un 41% de los encuestados se encuentra realizando esta modalidad de trabajo en el sistema público y un 28% en el sistema privado. La telemedicina es un recurso en expansión, particularmente en el contexto de priorización de la atención durante la pandemia por COVID-19. Una revisión sistemática por Ning y cols.³³, respalda la prestación de atención otorrinolaringológica vía telemedicina, ya que estos modelos presentan altas tasas de satisfacción del paciente y del proveedor, producen imágenes adecuadas para el diag-

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

nóstico y son capaces de producir altas tasas de concordancia diagnóstica con evaluaciones en persona.

La reestructuración del sistema de salud para combatir la pandemia ha sido un desafío permanente, dentro de las estrategias disponibles se destinó al personal a otras unidades. En nuestro estudio un 43,9% de los encuestados tuvo que realizar labores diferentes a la especialidad de otorrinolaringología, lo cual podría significar un factor de estrés para quienes tuvieron que realizar estas labores. En Italia cerca de un 70% declaró una reasignación de miembros del equipo de otorrinolaringología a otros departamentos durante la pandemia³⁰.

Destaca en nuestro estudio el bajo auto-reporte de PCR SARS-CoV-2, con un 5% de positividad. Al comparar con otras series, en Italia³⁰ se observó un 20% de positividad, llegando hasta 34% en las zonas más afectadas. Otro estudio italiano evaluó la serología en todo el personal de un departamento de otorrinolaringología, observando un 9% de positividad y la única variable asociada con un mayor riesgo de infección fue el número de contactos extrahospitalarios sin EPP³⁴. Es difícil interpretar el bajo porcentaje de contagio en nuestra muestra. Una de las hipótesis es que corresponde a un autorreporte, por lo cual podría estar sujeto a sesgo de información; otra explicación podría ser que esta encuesta se realizó a tres meses de declarada la pandemia en Chile, por lo que era aún reciente; por último, el miedo al contagio, al considerarse una especialidad en riesgo, podría haber favorecido un mayor uso de EPP para aerosoles dentro de los otorrinolaringólogos en Chile.

Paradójicamente, al mismo tiempo que muchos profesionales de la salud se encontraban con un exceso de trabajo en el cuidado de pacientes con COVID-19, otros se encontraban en una posición de insuficiente trabajo dado el aplazamiento generalizado de la consulta ambulatoria y procedimientos electivos. Si bien el objetivo principal era liberar recursos y limitar la propagación de COVID-19, estas medidas impusieron una carga financiera considerable tanto al sistema de salud como a los profesionales que trabajan de forma independiente. En este estudio observamos que aproximadamente un 75% de los profesionales se desempeñaban parcial o exclusivamente en

el sistema privado de salud, lo cual explica el gran impacto económico que causó la pandemia, con un 77% de los encuestados que trabajaban de forma exclusiva o parcial en el sistema privado reportando una disminución del 50% o más de su ingreso mensual, asociado a que un 36,9% del total de nuestra muestra tuvo que recurrir a alguna ayuda financiera durante la pandemia. En EE. UU. los ingresos de los profesionales de la salud disminuyeron aproximadamente un 50% en marzo y abril de 2020, en comparación con el mismo período de 2019³⁵.

Una de las limitaciones inherentes a nuestro estudio es el método de recolección de datos. Se optó por esta metodología dado las dificultades propias de la pandemia, con las medidas de distanciamiento social presentes al momento de realizar la encuesta. Por otro lado, esta encuesta no incluyó a todos los otorrinolaringólogos de Chile, dado que fue difundida a los afiliados a la SOCHIORL que corresponden a aproximadamente el 80% de los otorrinolaringólogos inscritos en la superintendencia de salud. Por otra parte, la encuesta se realizó al inicio de la pandemia en un período acotado de tiempo, si bien no fue el período de más contagio en Chile, correspondió al período de mayor incertidumbre y restricciones.

Conclusión

La pandemia por COVID-19 ha tenido un gran impacto en la práctica otorrinolaringológica en Chile, con una reducción drástica de la consulta ambulatoria y la actividad quirúrgica e importantes consecuencias económicas. Llama la atención el desarrollo de la telemedicina como consecuencia positiva, especialmente útil para lugares aislados del país. Aún seguimos luchando contra esta pandemia, por lo que el verdadero impacto sólo se podrá esclarecer con el tiempo, sin embargo, el conocer estos resultados significa un avance, ya que nos permitirá buscar medidas para mitigar este impacto negativo en el futuro.

Agradecimientos

A la SOCHIORL por colaborar con la difusión de la encuesta.

Bibliografía

- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Organización Mundial de la Salud. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>. Consultado el: 30 de mayo de 2020.
- World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update - 5 January 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---5-january-2021>. Consultado el: 20 de junio de 2021.
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382:2372-2374. doi: 10.1056/NEJMc2010419.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277:2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
- Stawicki SP, Jeanmonod R, Miller AC, et al. The 2019-2020 novel coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) pandemic: A joint american college of academic international medicine-world academic council of emergency medicine multidisciplinary COVID-19 working group consensus paper. *J Glob Infect Dis*. 2020;12:47-93. doi: 10.4103/jgid.jgid_86_20.
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382:1564-1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
- Wang J, Zhou M, Liu F. Reasons for healthcare workers becoming infected with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. *J Hosp Infect*. 2020;105:100-101. doi: 10.1016/j.jhin.2020.03.002.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- Centers for Disease Control and Prevention. Cases & Deaths among Healthcare Personnel. Disponible en: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#health-care-personnel>. Consultado el: 25 de julio de 2021.
- GIMBE. Pandemia Coronavirus e campaña vaccinale. Disponible en: <https://coronavirus.gimbe.org/>. Consultado el: 31 de mayo de 2020.
- Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Análisis de Los Casos de COVID-19 En Personal Sanitario Notificados a La RENAVE Hasta el 10 de mayo en España. 2020. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/COVID-19%20en%20personal%20sanitario%2029%20de%20mayo%20de%202020.pdf>
- Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020;382:1177-1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
- Mick P, Murphy R. Aerosol-generating otolaryngology procedures and the need for enhanced PPE during the COVID-19 pandemic: A literature review. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;49:29. doi: 10.1186/s40463-020-00424-7.
- ENTUK. Guidelines for changes in ENT during COVID-19 Pandemic. Disponible en: <https://www.entuk.org/entuk-guidelines-changes-ent-during-covid-19-pandemic> Consultado el: 31 de mayo de 2020.
- Lu D, Wang H, Yu R, Yang H, Zhao Y. Integrated infection control strategy to minimize nosocomial infection of coronavirus disease 2019 among ENT healthcare workers. *J Hosp Infect*. 2020;104:454-455. doi: 10.1016/j.jhin.2020.02.018.
- Albid I, Cabrera P, Díaz de Cerio P, López F, Parente P. Recomendaciones de la SEORL-CCC para la práctica de la especialidad durante la pandemia de COVID-19. SEORL-CC. Disponible en: <https://seorl.net/wp-content/uploads/2020/03/Recomendaciones-de-la-SEORL-CCC-22-de-marzo-de-2020.pdf>.
- Sociedad Chilena de Otorrinolaringología Medicina y Cirugía de Cabeza y Cuello. Recomendaciones de la Sociedad Chilena de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello para el ejercicio de la especialidad durante la pandemia COVID-19 (SARS-CoV-2). Disponible en: https://sochiorl.cl/web/imgnuevas/videos_covid/RECO_MEDICOS.pdf.
- Lescanne E, van der Mee-Marquet N, Juvanon JM, et al. Best practice recommendations: ENT consultations during the COVID-19 pandemic. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2020;137:303-308. doi: 10.1016/j.anorl.2020.05.007.
- Bann DV, Patel VA, Saadi R, et al. Impact of coronavirus (COVID-19) on otolaryngologic surgery: Brief commentary. *Head Neck*. 2020;42:1227-1234. doi: 10.1002/hed.26162.
- Vukkadala N, Qian ZJ, Holsinger FC, Patel ZM, Rosenthal E. COVID-19 and the Otolaryngologist: Preliminary Evidence-Based Review. *Laryngoscope*. 2020;130:2537-2543. doi: 10.1002/lary.28672.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

23. Kowalski LP, Sanabria A, Ridge JA, et al. COVID-19 pandemic: Effects and evidence-based recommendations for otolaryngology and head and neck surgery practice. *Head Neck* 2020;42:1259-1267. doi: 10.1002/hed.26164.
24. Givi B, Schiff BA, Chinn SB, et al. Safety Recommendations for Evaluation and Surgery of the Head and Neck during the COVID-19 Pandemic. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146:579-584. doi: 10.1001/jamaoto.2020.0780.
25. Ministerio de Salud de Chile. Resolución exenta N° 156. Diario Oficial de la República Chile 2020 abril 1;1:1-5.
26. Subsecretaría de Redes Asistenciales Gobierno de Chile. Ordinario C27 N°808 2020 marzo 27.
27. Hussaini AS, Clark CM, Patel AA, et al. Management of Adult Inpatient Otolaryngologic Consultations During the COVID-19 Pandemic: A Proposed Tier-Based Triage System. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163:330-334. doi: 10.1177/0194599820931011.
28. Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Resumen de resultados de la encuesta actividad ORL durante la crisis por COVID-19. Disponible en: <https://seorl.net/wp-content/uploads/2020/04/RESULTADOS-ENCUESTA-ORL-CRISIS-COVID-19.pdf>.
29. Kasle DA, Torabi SJ, Savoca EL, Judson BL, Manes RP. Outpatient Otolaryngology in the Era of COVID-19: A Data-Driven Analysis of Practice Patterns. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163:138-144. doi: 10.1177/0194599820928987.
30. Mannelli G, Ralli M, Bonali M, et al. Impact of COVID-19 pandemic on Italian otolaryngology units: A nationwide study. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2020;40:325-331. doi: 10.14639/0392-100X-N0832.
31. Ministerio de Salud de Chile. Resolución Exenta N° 203. Diario Oficial de la República de Chile 2020 marzo 25;1:1-6.
32. Coca-Pelaz A, Takes RP, Hutcheson K, et al. Head and Neck Cancer: A Review of the Impact of Treatment Delay on Outcome. *Adv Ther.* 2018;35:153-160. doi: 10.1007/s12325-018-0663-7.
33. Ning AY, Cabrera CI, D'Anza B. Telemedicine in Otolaryngology: A Systematic Review of Image Quality, Diagnostic Concordance, and Patient and Provider Satisfaction. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2020;130:195-204. doi: 10.1177/0003489420939590.
34. Paderno A, Fior M, Berretti G, et al. SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers: Cross-sectional Analysis of an Otolaryngology Unit. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163:671-672. doi: 10.1177/0194599820932162.
35. FAIR Health. Healthcare Professionals and the A Comparative Study of Revenue and Utilization; 2020.

Impacto del síndrome de apneas obstructivas del sueño en accidentes de tránsito en Chile

Impact of obstructive sleep apnea syndrome in traffic accidents in Chile

Rodrigo Cabezón A.¹

Resumen

Introducción: Existe abundante evidencia para considerar al síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) como un factor de riesgo significativo en la ocurrencia de accidentes de tránsito. En el año 2018, los accidentes de tránsito en Chile provocaron 1.507 muertes, 60 mil lesionados, y generaron un costo país de US \$5.985 millones al año (2,1% PIB). Sin embargo, se desconoce la prevalencia de SAOS en conductores, ni su impacto en la accidentabilidad a nivel nacional. **Objetivo:** Estimar la prevalencia de SAOS en conductores nacionales, y su importancia relativa en el número de accidentes, lesionados, muertes y costos asociados. **Material y Método:** Revisión de la literatura, análisis descriptivo con bases de datos secundarias. Estimación de prevalencia de riesgo de SAOS en conductores nacionales, profesionales, y cálculo de costos asociados a accidentabilidad. **Resultados:** Se estima prevalencia de SAOS moderado a severo en un 28,6% para conductores nacionales y 30,2% para conductores profesionales. Utilizando un *odds ratio* de 2,52 (IC 1,84-3,35) como estimador de riesgo, se obtiene un riesgo atribuible porcentual poblacional de 30,28%, que se traduce en que SAOS sería responsable de 27.046 accidentes, 17.545 lesionados, 456 muertes, y un costo país de US \$1.812,4 millones al año atribuibles a SAOS para las cifras de accidentabilidad 2018. **Conclusión:** El presente trabajo es la primera aproximación al tema a nivel chileno. Se requieren estudios de prevalencia de SAOS en conductores para realizar estimaciones más precisas. Impresiona necesario colocar este tema en la agenda pública, por la posible reducción de riesgos.

Palabras clave: Síndrome de apnea obstructiva del sueño, SAOS, licencia de conducir, accidentes de tránsito.

Abstract

Introduction: There is abundant evidence to consider obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) as a significant risk factor in the occurrence of traffic accidents. In 2018, traffic accidents in Chile caused 1,507 deaths, 60 thousand injured, and generated a country cost of US \$ 5,985 million per year (2.1% GDP). However, the prevalence of OSAS in national drivers, nor its impact on accident rate level is unknown. **Aim:** To estimate the prevalence of OSAS in Chilean drivers, and their relative importance in the number of accidents, injuries, deaths and associated costs. **Material and Method:** Literature review, descriptive analysis with secondary databases. Estimation of risk prevalence of OSAS in Chilean drivers, professional drivers, and calculation of costs associated with accident rates. **Results:** The prevalence of moderate to severe OSAS is estimated at 28,6% for national drivers, 30,2% for professional drivers. Using an OR of 2.52 (CI 1.84-3.35) as a risk estimator, a population attributable risk percentage of 30,28% is obtained, which translates to 27,046 accidents, 17,545 injured, 456 deaths, and a country cost of US \$ 1,812.4 million per year attributable to OSAS for accidents in 2018. **Conclusion:** This paper is the first approach to the subject at the Chilean level. OSAS prevalence studies in drivers are required to make more accurate estimates. It is necessary to place this topic on the public agenda, due to the possible risk reduction.

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome, OSAS, driver license, traffic accident.

¹Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

El autor declara no tener conflictos de interés.

Recibido el 17 de septiembre de 2020. Aceptado el 31 de octubre de 2020.

Correspondencia:
Rodrigo Cabezón A.
Lo Fontecilla 441, Las Condes.
Santiago, Chile.
Email: racabezo@gmail.com

Introducción

Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS)

El SAOS es una enfermedad respiratoria crónica caracterizada por el aumento de la resistencia en la vía aérea superior, lo cual genera obstrucción total (apneas) o parcial (hipopneas) en forma repetitiva durante el sueño. Estas obstrucciones repetitivas generan hipoxia intermitente y fragmentación del sueño, que se traduce en hipersomnolencia diurna, sensación de cansancio y fatiga permanente¹. Entre sus consecuencias destacan el aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, aumento de trastornos depresivos, deterioro neurocognitivo, pérdida de productividad (incluyendo ausentismo laboral), y aumento de riesgo de accidentes de tráfico. Todo lo anterior implica un aumento de los costos sanitarios en los pacientes no tratados².

Tabla 1. Clasificación de severidad de SAOS

Clasificación	IER (índice de eventos respiratorios)
SAOS leve	5 a 15 episodios/hora
SAOS moderado	15 a 30 episodios/hora
SAOS severo	> 30 episodios/hora

Fuente: American Academy of Sleep Medicine⁵.

Tabla 2. Cuestionario STOP BANG

- Presencia de ronquido intenso (**S**nororing)
- Somnolencia diurna o fatigabilidad (**T**ired)
- Apneas presenciadas durante el sueño (**O**bserved apnoea)
- Hipertensión arterial (**P**ressure)
- Índice de masa corporal > 35 kg/m² (**B**ody Mass Index)
- Edad > 50 años (**A**ge)
- Circunferencia cervical > 43 cm en hombres, > 41 cm en mujeres (**N**eck)
- Género = Masculino (**G**ender)

Cada parámetro suma 1 punto. Se clasifica a los sujetos como bajo riesgo (0-2 puntos), moderado riesgo (3-4 puntos) y alto riesgo (5 o más). Fuente: STOP BANG Questionnaire. The Official STOP-Bang Tool Website. www.stopbang.ca⁹.

Los principales factores de riesgo para desarrollar SAOS son la obstrucción de las vías aéreas superiores, sexo masculino (3:1), el sobrepeso y obesidad, la edad, y la menopausia en mujeres. Otros factores de riesgo son el consumo de medicamentos sedantes, alcohol y tabaco^{3,4}. La *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) propone su clasificación de gravedad según el número de eventos respiratorios (IER) (Tabla 1).

Se debe tratar a todos los pacientes con SAOS moderado y severo (IER > 15), así como aquellos casos leves con sintomatología asociada⁵. El *gold standard* de tratamiento es el uso de dispositivos de presión positiva continua de aire (cPAP)⁶. Otras alternativas terapéuticas son dispositivos de avance mandibular (DAM), terapia posicional y cirugía⁷. La detección y tratamiento efectivo del SAOS lograría mejorar los síntomas y prevendría sus complicaciones.

La prevalencia de SAOS en población adulta ha ido en aumento en los últimos 30 años en todo el mundo. El *Wisconsin Sleep Cohort Study* estima que el 17,4% de las mujeres, y el 33,9% de los hombres en EE. UU. presentan al menos SAOS en grado leve, y un 5,6% de las mujeres y 13% de los hombres presentan SAOS moderado/severo³. A nivel nacional, en 2017, se estimó la prevalencia de riesgo de SAOS moderado/severo, aplicando el Cuestionario STOP BANG (presentado en la Tabla 2) a la muestra de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2010, obteniendo una prevalencia de alto riesgo de SAOS moderado/severo de 8,2% (13,1% en hombres y 3,6% en mujeres)⁸.

En un estudio reciente de una submuestra de la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 a la cual se realiza poligrafía respiratoria, se encuentra que un 59% de los individuos presentan SAOS (IER > 5) y un 26,3% SAOS moderado/severo (IER > 15, 30,5% hombres y 22,7% mujeres)¹⁰.

SAOS y accidentabilidad vehicular

La asociación entre SAOS y accidentabilidad vehicular está claramente establecida en la literatura, encontrando trabajos que demuestran hasta 7 veces más riesgo de accidentabilidad en conductores con IER > 15, en comparación con conductores sanos^{11,12}. Sassani y cols. (2004), realizaron un metaanálisis con 6 trabajos, obteniendo un *odds ratio* (OR)

de 2,52¹³. La Comisión Americana de Investigación de Trastornos del Sueño estableció la presencia de somnolencia excesiva en el 36% de todos los accidentes de tránsito fatales, y entre un 42%-54% de todos los siniestros¹⁴. En Reino Unido, se estima que la somnolencia es la causa del 20% a 25% de los accidentes fatales. Existen también trabajos donde se ha correlacionado la severidad de SAOS con las respuestas en simuladores de conducción, evidenciando peor ejecución, tiempos de reacción más largos y dificultades en la concentración de los conductores con SAOS en comparación con controles sanos¹⁵⁻¹⁷. George y cols. observaron que los pacientes con SAOS severo presentaban 3 veces más accidentabilidad que los pacientes sanos, pero con tratamiento efectivo, igualaban el riesgo del grupo control¹⁸. Otros autores han corroborado estos resultados mediante estudios caso control^{19,20}, y en estudios con simuladores de conducción, evidenciando mejoras en las pruebas después de la terapia con cPAP^{21,22}, por lo que se puede afirmar que el tratamiento efectivo del SAOS reduce la accidentabilidad. No existen trabajos a nivel nacional que estimen la prevalencia de SAOS en conductores ni su causalidad con accidentabilidad.

Caracterización del conductor nacional

Durante el año 2017 (últimas cifras disponibles), se tramitaron 1.291.468 licencias de conducir, 216.081 profesionales (16,7%), 958.566 no profesionales (74,2%) y 102.456 especiales (9,1%). Del total, 276.324 son licencias nuevas (21,4%) y 1.015.144 renovaciones (78,6%). El 75% de los conductores que tramitan licencia son hombres y el 25% mujeres. De las licencias profesionales tramitadas, el 95,55% son hombres²³. El predominio de conductores de sexo masculino, sobre todo en conductores profesionales, es relevante, pues la prevalencia de SAOS es mayor en este grupo.

Caracterización de los accidentes de tránsito en Chile

En Chile durante el año 2018 se registraron 89.311 accidentes de tránsito (siniestros), 1.507 fallecidos y 57.939 lesionados (7.859 graves, 4.092 menos graves y 45.988 leves)²⁴. Al realizar el análisis del registro de causas de siniestra-

lidad de la Comisión Nacional de Seguridad de Tránsito (CONASET), la imprudencia del conductor sería la causa más frecuente de siniestralidad con un 45,5% del total de los accidentes. Al no existir evaluación de SAOS al momento de otorgar licencia de conducir, o como estudio de las causas de siniestralidad, es difícil cuantificar su importancia relativa en la accidentabilidad nacional. En este mismo registro, la causa "fatiga del conductor" aparece como causante de tan solo un 0,76% de los siniestros, lo que, a la luz de la evidencia internacional, impresiona ampliamente subestimada.

Objetivo

Estimar la prevalencia de SAOS moderado/severo en los conductores nacionales y en conductores profesionales. Cuantificar la importancia relativa de SAOS en el número de accidentes, lesionados y muertes por accidentes de tránsito en Chile, y sus costos asociados.

Material y Método

Estudio transversal analítico, se realiza análisis descriptivo con bases de datos secundarias; CONASET e INE para datos de accidentabilidad e información de otorgamiento de licencias de conducción. Estimación de prevalencia de SAOS moderado/severo en conductores nacionales y profesionales usando datos de prevalencia publicados por Saldías y cols.¹⁰, correspondientes a una submuestra de la ENS 2016-2017, los cuales se ajustan por sexo. Se utiliza como supuesto que las demás variables demográficas son similares entre población de conductores y población de la ENS 2016-2017.

Cálculo de Riesgo Atribuible Poblacional Porcentual (RAP%), utilizando la fórmula de Levine, usando como medida de riesgo el OR del metaanálisis de Sassani y cols.¹³. A partir del RAP% calculado, se estiman número de siniestros, lesionados y muertes atribuibles a SAOS. Estimación de costo país atribuible a accidentabilidad por SAOS utilizando información publicada por CONASET de impacto económico de accidentabilidad en Chile para 2018²⁴.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Tabla 3. Costos asociados a accidentabilidad vehicular en Chile, año 2018

	Total país		N	Costo unitario promedio	
	US \$	MM CLP		US \$	MM CLP
Daño material (accidente)	807.057.911	551.232,6	89.311	9.036,5	6,17
Lesiones leves	8.849.950	6.035,6	45.988	192,4	0,131
Lesiones menos graves	6.012.187	4.100,3	4.092	1.469,3	1
Lesiones graves	42.413.829	28.925,7	7.859	5.396,8	3,68
Muertes	4.985.152.181	3.339.825,2	1.507	3.307.997,5	2.256,02

Fuente: Adaptado de estudio realizado por CONASET, para accidentabilidad vehicular en el 2018. (Valor 1 USD= \$682 pesos [valor promedio año 2018], MM CLP [millones de pesos chilenos])²⁴.

Resultados

Estimación de prevalencia de SAOS en conductores nacionales

Se utiliza como supuesto que la población de conductores chilenos debe tener una prevalencia de SAOS estadísticamente similar a la población de la ENS 2016-2017, una vez ajustada la distribución por sexo, dado el claro predominio de conductores hombres (75% a nivel general y 95,55% en conductores profesionales). Con este supuesto y ajuste aplicados, se obtiene una prevalencia de SAOS moderado/severo de 28,58% entre todos los conductores nacionales, y de 30,17% específica para conductores profesionales.

Cuantificar la importancia relativa de SAOS en accidentes, lesionados y muertes por accidentes de tránsito en Chile, y sus costos asociados. Con la prevalencia estimada y un medidor de riesgo, es posible utilizar la fórmula de Levine

$$\text{RAP\% por Levine: } \frac{P^*(RR-1)}{[(P^*(RR-1))+1]}$$

Siendo P la prevalencia de la patología en estudio y RR su riesgo relativo (en este caso, utilizaremos el OR publicado por Sassani, de 2,52 (IC 95% 1,84-3,35))¹³. Con esta información se obtiene un RAP% de 30,28% (IC 95% 19,36%-40,17%), lo que se traduce en la posibilidad de reducir en 27.046 accidentes, 17.545 lesionados y 456 muertes si se erradicara SAOS por completo del parque automotor nacional, para las cifras de accidentabilidad de 2018.

CONASET realizó una valoración económica de los datos de accidentabilidad del 2018, y concluyó que los siniestros le costaron a Chile US \$5.985 millones, cifra equivalente al 2,1% del PIB²⁴. De acuerdo con este análisis, el 14% de los costos están asociados a daño material (daño de vehículos y a la propiedad privada y pública) y el 86% a costos humanos, considerando gastos directos (hospitalización, administrativos, legales), gastos indirectos por pérdida de productividad, y costos humanos por detrimento en calidad de vida, dolor y muerte. En la Tabla 3 se detallan los costos unitarios promedio para daño material por accidentes, lesionados y muertes, para accidentabilidad durante el 2018.

Con esta información, y con los cálculos previos de número de accidentes, lesionados y muertes atribuibles a SAOS en la siniestralidad vehicular chilena, se obtiene un costo país atribuible a SAOS de US \$1812,4 millones/año, equivalentes a 1.236.057 millones de pesos o al 0,64% del PIB nacional.

Discusión

A la fecha, no existe ningún trabajo a nivel nacional que estime el impacto de SAOS en la accidentabilidad vehicular. Si bien no existe información exacta de prevalencia de SAOS moderado/severo en conductores nacionales, parece razonable estimar esta prevalencia desde datos de la Encuesta Nacional de Salud, pues los conductores nacionales son una submuestra de la población nacional adulta. Para las

estimaciones se realizó ajuste por sexo, y se utilizó como supuesto que las demás variables presentan similar distribución en ambos grupos. No se realizaron otros ajustes como, por ejemplo, según nivel socioeconómico o nivel educacional, donde probablemente sí existen diferencias entre la población de la ENS y la población de conductores nacionales, lo que eventualmente podría generar un sesgo en nuestros resultados, sin embargo, esta información no está disponible en las bases de datos de CONASET. Sin duda, se deben realizar estudios más dirigidos para obtener la prevalencia de SAOS en conductores (profesionales y no profesionales), y así poder estimar mejor el impacto de la patología en la accidentabilidad. De todos modos, nuestras estimaciones son similares a lo publicado en otros países y visualiza el problema en nuestro parque automotor, en donde un 28,6%, es decir, más de 1,4 millones de conductores podrían tener SAOS moderado o severo y un elevado riesgo de accidentabilidad vehicular.

Dentro de la estimación para el cálculo del RAP% es necesario usar un medidor de riesgo. A nuestro parecer, el *odds ratio* (OR) de 2,52 seleccionado nos parece un estimador conservador, considerando publicaciones que refieren hasta 7 veces más riesgo^{11,12}, por lo que es improbable que nuestros datos sobreestimen el problema. Desde el aspecto matemático, se debe utilizar OR, pues todos los trabajos publicados son retrospectivos. Si bien la fórmula de Levine requiere para su cálculo de un riesgo relativo (RR), es posible reemplazarlo por OR, cuando el evento de interés (en este caso la accidentabilidad) ocurre de manera infrecuente entre los grupos expuestos y control²⁵.

Con todas estas consideraciones, los resultados son alarmantes, pues la posibilidad de erradicar a SAOS moderado a severo como factor de riesgo de accidentabilidad significaría evitar 27.046 accidentes, 17.545 lesionados, 456 muertes, y un ahorro país de US \$1.812,4 millones anuales. La mayoría de las personas que mueren en accidentes de tránsito se encuentran entre los 18 y 45 años, plena edad productiva, lo que explica el alto costo estimado por cada muerte en las estimaciones de CONASET. Estas cifras son concordantes con publicaciones internacionales. La AASM estima para EE. UU. para el año 2015 un costo de US \$26.200 mi-

llones por concepto de accidentes de tránsito asociados a SAOS no tratado⁵, lo que, ajustado a ingresos y tamaño de la población chilena, resulta similar.

Con respecto a los conductores profesionales, no es posible hacer estimaciones de accidentabilidad y costos en particular, ya que los datos disponibles en CONASET no están diferenciados según tipo de licencia de conducir. De todos modos, considerando el alto porcentaje de conductores profesionales de sexo masculino (95,5%) y, por ende, la mayor presencia de SAOS moderado a severo en este grupo, el mayor tiempo de exposición a riesgo (mayor número de horas de conducción y kilómetros recorridos), y la mayor gravedad en la siniestralidad (maquinarias pesadas, transporte de pasajeros, cargas de alto valor), es posible inferir que los costos asociados a la accidentabilidad en este grupo son proporcionalmente mayores.

Estimamos que sólo realizar estudio diagnóstico con polisomnografía a todos los conductores que anualmente obtienen o renuevan licencia de conducir costaría US \$734,1 millones (US \$122,8 millones sólo en conductores profesionales), según valor FONASA PAD²⁶, lo cual no es económica ni funcionalmente viable, por lo que debería plantearse algún tamizaje para seleccionar a los conductores con alto riesgo de SAOS y focalizar en este grupo el estudio diagnóstico y eventual tratamiento. Los posibles métodos de *screening*, sus costos asociados, y su eventual efectividad serán planteados en un próximo trabajo.

Conclusión

El presente trabajo es la primera aproximación al tema a nivel nacional. Se requieren estudios de prevalencia de SAOS dirigidos a población de conductores, en especial a conductores profesionales, para poder contar con estimaciones más precisas y poder estimar con exactitud el impacto de esta patología a nivel de accidentabilidad en nuestro país. Así mismo, es necesario mejorar el registro de causalidad en accidentes por Carabineros de Chile y CONASET, para poder contar con información más precisa. Parece de máxima relevancia colocar este tema en discusión en la agenda pública,

por la posible reducción de riesgos para la población y costos a nivel país.

Bibliografía

- Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. 2nd Ed. Philadelphia; WB Saunders, 1994; 667-77.
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-276.
- Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013; 177(9):1006-1014.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-3021. doi: 10.1001/jama.284.23.3015.
- American Academy of Sleep Medicine (AASM). www.sleepeducation.org
- Sullivan CE, Issa FG, Berthonjones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981; 1:862-5.
- Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1000-1028. doi: 10.1183/09031936.00099710.
- Carrillo J, Vargas C, Cisternas A, Olivares-Tirado P. Prevalencia de riesgo de apnea obstructiva del sueño en población adulta chilena. *Rev Chil Enferm Respir*. 2017; 33: 275-283.
- STOP BANG Questionnaire. The Official STOP-Bang Tool Website. www.stopbang.ca
- Saldías Peñafiel F, Brockmann Veloso P, Santín Martínez J, Fuentes-López E, Valdivia Cabrera G. Rendimiento de los cuestionarios de sueño en el diagnóstico de síndrome de apneas obstructivas del sueño en población chilena. Subestudio de la Encuesta Nacional de Salud, 2016/17 [Performance of sleep questionnaires for the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome]. *Rev Med Chile*. 2019;147(12):1543-1552. doi: 10.4067/S0034-98872019001201543.
- Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med*. 1999;340(11):847-851. doi: 10.1056/NEJM199903183401104.
- Young T, Blustein J, Finn L, Palta M. Sleep disordered breathing and motor vehicle accidents in a population based sample of employed adults. *Sleep*. 1997;20: 60813.
- Sassani A, Findley LJ, Kryger M, Goldlust E, George C, Davidson TM. Reducing motorvehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2004;27:4538.
- Vorona RD, Ware JC. Sleep disordered breathing and driving risk. *Curr Opin Pulm Med*. 2002;8(6):506-510. doi: 10.1097/00063198-200211000-00004.
- Baulk SD, Reyner LA, Horne JA. Driver sleepiness-evaluation of reaction time measurement as a secondary task. *Sleep*. 2001;24(6):695-698. doi: 10.1093/sleep/24.6.695.
- Orth M, Leidag M, Kotterba S, Widdig W, de Zeeuw J, Walther JW, et al. Estimation of accident risk in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) by driving simulation. *Pneumologie*. 2002;56:1112.
- Findley L, Unverzagt M, Guchu R, Fabrizio M, Buckner J, Suratt P. Vigilance and automobile accidents in patients with sleep apnea or narcolepsy. *Chest*. 1995;108:61924.
- George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax*. 2001;56:50812.
- Yamamoto H, Akashiba T, Kosaka N, Ito D, Horie T. Longterm effects nasal continuous positive airway pressure on daytime sleepiness, mood and traffic accidents in patients with obstructive sleep apnoea. *Respir Med*. 2000;94:8790.
- Cassel W, Ploch T, Becker C, Dugnus D, Peter JH, Von Wichert P. Risk of traffic accidents in patients with sleepdisordered breathing reduction with nasal CPAP. *Eur Respir J*. 1996;9:260611.
- George CF, Boudreau AC, Smiley A. Effects of nasal CPAP on simulated driving performance in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 1997;52:648-53.
- Hack M, Davies RJ, Mullins R, Choi SJ, Ramdassingh Dow S, Jenkinson C, et al. Randomised prospective parallel trial of therapeutic versus subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure on simulated steering performance in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2000; 55:22431.
- Instituto Nacional de Estadísticas (INE) www.ine.cl
- Comisión Nacional de Seguridad del Tránsito (CONASET). Sección Observatorio de Datos www.conaset.cl
- Cerda J, Vera C, Rada G. Odds Ratio: aspectos teóricos y prácticos. *Rev Med Chile*. 2013;141:1329-1335.
- FONASA. Cobertura PAD Estudio Apnea del Sueño. Código 2502008 www.fonasa.cl/sites/fonasa/mobile/beneficiarios/coberturas/pad/prestaciones/54.

Tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: Enfoque médico-quirúrgico de estadios II y III

Treatment of medication related osteonecrosis of the jaws: Stage II and III medical and surgical approach

Hernán Ramírez S.¹, Francisco Rojas C.¹, Cristián Teuber L.¹,
Camila Fonca R.¹, Ignacio Goñi E.¹, Álex Vargas D.¹

Resumen

Introducción: La osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (OMAM) se define como la presencia de hueso necrótico expuesto de los maxilares en pacientes con historia de tratamiento farmacológico antirresortivo o antiangiogénico. Se describen diferentes estadios de severidad, con tratamiento conservador para estadios 0 y I, y tratamiento médico-quirúrgico para II-III. **Objetivo:** Describir los factores desencadenantes, opciones de tratamiento médico-quirúrgico y resultados en pacientes con OMAM estadios II-III. **Material y Método:** Estudio retrospectivo, descriptivo, de pacientes diagnosticados con OMAM estadios II y III que requirieron manejo médico-quirúrgico en la Red de Salud UC-Christus entre los años 2007 y 2018. **Resultados:** Todos los pacientes presentaron historia de tratamiento con bifosfonatos intravenosos. La mayoría de los registros de seguimiento de pacientes estuvo disponible para su análisis. El tratamiento consistió en aseo quirúrgico, decorticación y sequestrectomía. Se reportó disminución de la sintomatología con resolución parcial en la mitad de los casos y cierre completo de la exposición ósea en los restantes. **Conclusión:** Sugerimos que el tratamiento médico-quirúrgico en pacientes con OMAM en etapas II y III es efectivo en términos de disminución de sintomatología y control de infección. Sin embargo, es necesario realizar nuevos estudios prospectivos, con mayor cantidad de pacientes y tiempo de seguimiento.

Palabras clave: Osteonecrosis de los maxilares, bifosfonatos, antiangiogénicos, ácido zoledrónico.

Abstract

Introduction: Medication-associated osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is defined as the presence of exposed necrotic bone of the jaws in patients with a history of antiresorptive or antiangiogenic drug treatment. Different stages of severity are described, with conservative treatment for stages 0 and I, and medical-surgical treatment for II-III. **Aim:** To describe the triggers, medical-surgical treatment options and outcomes in patients with stage II-III MRONJ. **Material and Method:** Retrospective, descriptive study of patients diagnosed with MRONJ stages II and III that required medical-surgical management in the UC-Christus Health Network between 2007 and 2018. **Results:** All patients had a history of treatment with intravenous bisphosphonates. Most of the patient follow-up records were available for analysis. Treatment consisted of surgical grooming, decortication, and sequestrectomy. A decrease in symptoms was reported with partial resolution in half of the cases, and complete closure of bone exposure in the remainder. **Conclusion:** We suggest that medical-surgical treatment in patients with MRONJ in stages II and III is effective in terms of reducing symptoms and controlling infection. However, it is necessary to carry out new prospective studies, with a greater number of patients and follow-up time.

Keywords: Osteonecrosis of the Jaw, bisphosphonates, antiangiogenics, zoledronic acid.

¹Departamento de Cirugía Oncológica y Maxilofacial, División de Cirugía, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 19 de octubre de 2020. Aceptado el 17 de enero de 2021.

Correspondencia:
Alex Vargas D.
Av. Diagonal Paraguay 362,
3^{er} Piso.
Departamento de Cirugía Oncológica y Maxilofacial
División de Cirugía, Facultad de Medicina, Pontificia
Universidad Católica de Chile.
Santiago, Chile.
Email: avargasi@uc.cl

Introducción

La osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (OMAM) es definida por la *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) como la presencia de hueso necrótico expuesto o de una fistula maxilofacial con una evolución clínica de al menos 8 semanas. Se observa en pacientes que han sido tratados con fármacos antirresortivos o antiangiogénicos, que no hayan recibido radioterapia ni presenten metástasis óseas maxilofaciales evidentes¹⁻³. Fue descrita inicialmente por Marx el año 2003 y desde esa fecha los reportes de esta patología han tenido un crecimiento exponencial¹.

La OMAM ha sido asociada con mayor frecuencia al uso de bifosfonatos administrados por vía intravenosa (BFIV), indicados habitualmente para el tratamiento de la osteoporosis severa, metástasis óseas e hipercalcemia maligna. Su prevalencia varía entre un 0,94% y un 13% en diferentes grupos de población con diferentes regímenes de drogas, siendo el principal factor desencadenante la exodoncia u otro procedimiento odontológico invasivo⁴⁻⁸. Si bien la frecuencia de esta patología es en general baja, la OMAM suele afectar negativamente la calidad de vida de los pacientes y se asocia a complicaciones severas, a pesar de un tratamiento adecuado.

Actualmente no existe un consenso respecto al tratamiento de la OMAM. Sin embargo, los principales objetivos terapéuticos son manejo de dolor e infección, minimizar la progresión de necrosis óseas y establecer un ambiente adecuado para la cicatrización del tejido óseo^{1,2}. En pacientes con pequeñas áreas necróticas o estadios iniciales de la enfermedad, el tratamiento suele ser conservador orientado a disminuir los síntomas y mejorar los factores locales, principalmente mediante la administración de antimicrobianos (tópicos y sistémicos) y analgésicos². Pacientes con extensas áreas de osteonecrosis o mala respuesta al manejo conservador, requieren intervenciones quirúrgicas con el objetivo de eliminar secuestros óseos y realizar un adecuado aseo quirúrgico²⁻⁹. Además del tratamiento médico quirúrgico, existen terapias complementarias como el uso de concentrados plaquetarios,

administración vía oral de pentoxifilina más tocoferol (PENT-E) y terapia de oxígeno hiperbárico¹⁰.

Objetivo

El objetivo de este trabajo es describir los posibles factores desencadenantes, opciones de tratamiento y evolución luego del tratamiento médico-quirúrgico de pacientes con OMAM en estadios avanzados II-III.

Material y Método

Se diseñó un estudio retrospectivo, descriptivo, de todos los pacientes diagnosticados con OMAM en estadios II y III que consultaron en la Red de Salud UC-Christus (Santiago, Chile) entre los años 2007 y 2018, y que requirieron manejo médico-quirúrgico como parte de su tratamiento. Ingresaron al estudio 9 pacientes, de los cuales se registraron datos de: género, edad, diagnóstico primario, terapia antirresortiva, tiempo de duración de la terapia, estadio inicial, ubicación anatómica de la lesión, evento desencadenante, tratamiento médico y quirúrgico realizado, tiempo de seguimiento, resultados de cultivos aerobio y anaerobio, análisis anatomopatológico y estadio de la lesión al último control. La información fue obtenida desde bases de datos y fichas clínicas de los pacientes evaluados en el período señalado.

Para definir el estadio de la OMAM fue utilizada la clasificación de la *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS)²:

- Estadio 0: Sin evidencia clínica de hueso necrótico expuesto, en presencia de hallazgos clínicos no específicos, cambios radiográficos y sintomatología.
- Estadio I: Presencia de hueso necrótico expuesto o fistula que conecta con el hueso, en pacientes asintomáticos y sin signos de infección.
- Estadio II: Presencia de hueso necrótico expuesto o fistula que conecta con el hueso, asociado a infección, dolor y eritema de la región del hueso expuesto, con o sin presencia de exudado purulento.

- Estadio III: Presencia de hueso necrótico expuesto o fístula que conecta con el hueso, asociado a infección, dolor y eritema de la región del hueso expuesto y uno o más de los siguientes signos: Hueso necrótico expuesto extendido más allá del hueso alveolar, fractura patológica, fístula extraoral, comunicación oroantral.

Los criterios de inclusión se remitieron a los pacientes que presentaran historia de tratamiento con fármacos antirresortivos previo o durante la aparición de la patología y que hayan requerido tratamiento médico-quirúrgico. Los pacientes con antecedentes de radioterapia de cabeza y cuello o metástasis óseas en los maxilares fueron excluidos del estudio. El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. El ingreso y análisis de datos se realizó a través del programa Epi Info (Versión 7.0, CDC, Atlanta, USA).

Resultados

El registro de seguimiento completo estuvo disponible en 6 casos. En 3 pacientes el seguimiento fue igual o menor a 3 meses. En estos casos se registró una disminución de los síntomas y del tejido óseo expuesto (estadio I). En 3 pacientes se observó un seguimiento igual o mayor a 12 meses, en los cuales se evidenció una disminución considerable de los síntomas, con cobertura total de la exposición ósea (estadio 0). La Tabla 1 muestra un resumen de los hallazgos clínicos de los pacientes, mientras que la Tabla 2 resume el tratamiento realizado en cada caso y la progresión de la osteonecrosis al último control, para el cual los pacientes se mantenían en tratamiento con bifosfonatos por su patología de base.

Todos los casos corresponden a pacientes de género femenino, con una edad promedio de 62,1 años al momento del diagnóstico. Todos tenían historia de tratamiento con BFIV, en un

Tabla 1. Distribución de pacientes tratados por osteonecrosis de maxilares asociada a medicamentos (OMAM)

Caso	Género	Edad	Diagnóstico primario	Fármaco asociado a OMAM	Duración de fármaco asociado a OMAM	Estadio inicial	Ubicación anatómica	Evento precipitante
Nº 1	Femenino	53	Mieloma múltiple	Ácido zolendrónico	18 meses	2	Maxilar derecho	Compresión protésica
Nº 2	Femenino	37	Mieloma múltiple	Rituximab Ácido zolendrónico	12 meses 1 mes	3	Maxilar izquierdo	Extracción dental
Nº 3	Femenino	61	Osteoporosis severa	Ácido zolendrónico	24 meses	2	Mandibular derecho	Extracción dental
Nº 4	Femenino	73	Osteoporosis severa	Alendronato	120 meses	2	Mandibular derecho	Extracción dental
Nº 5	Femenino	75	Cáncer de mama	Ácido zolendrónico	72 meses	2	Mandibular derecho	Extracción dental
Nº 6	Femenino	65	Cáncer de mama	Ácido zolendrónico	28 meses	2	Mandibular derecho	Extracción dental
Nº 7	Femenino	66	Cáncer de mama	Ácido zolendrónico	6 meses	2	Mandibular izquierdo	Extracción dental
Nº 8	Femenino	78	Cáncer de mama	Ácido zolendrónico	20 meses	2	Mandibular derecho	Extracción dental
Nº 9	Femenino	51	Cáncer de mama	Ácido zolendrónico	38 meses	3	Mandibular izquierdo	Extracción dental

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Tabla 2. Distribución del tratamiento médico-quirúrgico y seguimiento por paciente

Caso	Estadio inicial	Tratamiento quirúrgico	Tratamiento médico	Hallazgos histopatológicos	Cultivo microbiológico	Seguimiento posoperatorio	Estadio en último control
Nº 1	2	Aseo quirúrgico, decorticación, secuestrectomía	Colutorio de clorhexidina 0,12% Clindamicina 600 mg v.o.	Tejido óseo necrótico	No disponible	No disponible	-
Nº 2	3	Aseo quirúrgico, secuestrectomía, antrostomía maxilar izquierda	Colutorio de clorhexidina 0,12% Amoxicilina/ác. clavulánico 875/125 mg v.o.		<i>Actynomices</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus anginosus</i>	No disponible	-
Nº 3	2	Aseo quirúrgico, decorticación, secuestrectomía	Colutorio de clorhexidina 0,12% Amoxicilina/ác. clavulánico 875/125 mg v.o.	Tejido óseo necrótico	No disponible	24 meses	0
Nº 4	2	Aseo quirúrgico, drenaje de colección submandibular	Colutorio de clorhexidina 0,12% Moxifloxacino 400 mg v.o. Oxígeno hiperbárico (30 sesiones)	Tejido óseo necrótico	Negativo	12	0
Nº 5	2	Exodoncia, aseo quirúrgico, decorticación, secuestrectomía	Colutorio de clorhexidina 0,12% Amoxicilina/ác. clavulánico 875/125 mg v.o.	Tejido óseo necrótico	<i>Streptococcus constellatus</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Staphylococcus epidermis</i>	No disponible	-
Nº 6	2	Aseo quirúrgico, decorticación, secuestrectomía	Colutorio de clorhexidina 0,12% Amoxicilina/ác. clavulánico 875/125 mgV.O. Oxígeno hiperbárico (30 sesiones)	Tejido óseo necrótico	<i>Actynomices</i> <i>Fusobacterium nucleatus</i> <i>Streptococcus constellatus</i>	1 mes	1
Nº 7	2	Aseo quirúrgico, decorticación, secuestrectomía, aplicación de concentrados plaquetarios (L-PRF)	Colutorio de clorhexidina 0,12% Amoxicilina/Ac. clavulánico 875/125 mg v.o. Pentoxifilina + Tocoferol	Tejido óseo necrótico	No disponible	1 mes	1
Nº 8	2	Exodoncia, aseo quirúrgico, decorticación, secuestrectomía, aplicación de concentrados plaquetarios (L-PRF)	Colutorio de clorhexidina 0,12% Amoxicilina/ác. clavulánico 875/125 mg v.o. Pentoxifilina + Tocoferol Oxígeno hiperbárico (30 sesiones)	Tejido óseo necrótico	No disponible	3 meses	1
Nº 9	3	Aseo quirúrgico, reducción y osteosíntesis mandibular	Colutorio de clorhexidina 0,12% Amoxicilina/ác. clavulánico 875/125 mg v.o.	No disponible	No disponible	12 meses	0

caso se efectuó además tratamiento con rituximab. Los diagnósticos de base que motivaron la indicación de terapia antirresortiva fueron: cáncer de mama con metástasis óseas (N = 5), mieloma múltiple (N = 2) y osteoporosis (N = 2). El bifosfonato más frecuente en esta serie de casos fue el ácido zoledrónico. El tiempo promedio de tratamiento con BFIV, previo al diagnóstico de la OMAM fue de 37,5 meses.

De los 9 pacientes estudiados, en 8 se realizó exodoncias en la zona donde se desarrolló la OMAM. En un caso la etiología se atribuyó a sobrecompresión protésica, ninguno desarrolló osteonecrosis de manera espontánea. De 9 casos, 7/9 de las OMAM se ubicaron en la mandíbula y 2/9 en el maxilar.

De los 9 pacientes, 7 presentaron hueso necrótico expuesto asociado a dolor local (estadio II) al momento del diagnóstico. Por otro lado, 2/9 de pacientes se presentaron con estadios avanzados de la enfermedad (III) al momento del examen inicial, manifestándose como necrosis de reborde alveolar extendido al seno maxilar y fractura patológica de ángulo mandibular.

La biopsia del tejido óseo necrótico fue realizada en 8/9 casos. Dentro de los hallazgos histopatológicos se describió hueso parcial o completamente necrótico, con distintos grados de infiltrado inflamatorio y colonias bacterianas. Fueron enviadas muestras para cultivo microbiológico en 4 casos. Los tipos bacterianos descritos incluyen *Actynomices*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus grupo viridans*, *Staphylococcus epidermidis* y *Fusobacterium nucleatum*. El tratamiento quirúrgico en la mayoría de los casos consistió en aseo quirúrgico, decorticación y secuestrectomía; sin embargo, en los casos diagnosticados en estadio III fue necesario realizar procedimientos más invasivos (Tabla 2).

En uno de ellos se realizó una hemimaxilectomía parcial por compromiso del seno maxilar. En el segundo caso, la paciente se presentó con una fractura patológica del ángulo mandibular, por lo que fue necesario realizar una reducción y fijación con elementos de osteosíntesis. En dos casos se utilizaron concentrados plaquetarios (fibrina rica en plaquetas o L-PRF) aplicados en forma de membrana bajo el colgajo mucoperiostico.

Todos los pacientes recibieron en el posoperatorio colutorios de clorhexidina al 0,12% cada 8 a 12 horas, y tratamiento antibiótico sistémico (Tabla 2). En 2 casos fue indicado como terapia complementaria la administración de pentoxifilina + tocoferol (PENT-E). Tres pacientes recibieron al menos un ciclo de 30 sesiones de oxígeno hiperbárico.

Discusión

La OMAM corresponde a una complicación secundaria al tratamiento con fármacos antirresortivos o antiangiogénicos. Los fármacos antirresortivos se definen como aquellos que afectan el recambio óseo y están indicados en el manejo de enfermedades con aumento de la resorción ósea, como la hipercalcemia maligna, mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos¹⁻⁹. Fármacos como los bifosfonatos y denosumab se incluyen en este grupo de medicamentos.

Los bifosfonatos actúan a nivel óseo en los sitios de metabolismo activo, inhibiendo la actividad de los osteoclastos y aumentando su grado de apoptosis¹¹⁻¹³. Esto se traduce en una inhibición de la resorción ósea, disminución en el recambio óseo y un aumento en su densidad, con efectos prolongados y persistentes en el tiempo¹²⁻¹⁴. Los bifosfonatos administrados vía intravenosa (BFIV), como el ácido zoledrónico y el pamidronato, se utilizan habitualmente como parte del tratamiento de la osteoporosis severa, metástasis óseas e hipercalcemia maligna. Por otra parte, los bifosfonatos administrados por vía oral (BFO) se indican principalmente para el tratamiento de osteoporosis¹⁵. Denosumab corresponde a un anticuerpo monoclonal que actúa sobre los receptores activadores del factor nuclear Kappa B ligando (RANK-L), un componente clave en la formación y activación de los osteoclastos^{2,11}.

Respecto a fármacos antiangiogénicos, estos inhiben la formación de vasos sanguíneos, interrumpiendo su cascada de señalización. Están indicados en el manejo de tumores gastrointestinales, carcinomas renales, tumores neuroendocrinos y otras lesiones malignas². Sunitinib o bevacizumab son ejemplos de estos¹. Sunitinib inhibe las señales celulares por unión a múltiples receptores de tirosina

quinasa, incluyendo los receptores de factor de crecimiento derivado de plaquetas y del factor de crecimiento endotelial, los que actúan en la angiogénesis y la proliferación de células tumorales. Por su parte el bevacizumab corresponde a un anticuerpo monoclonal que se une al factor de crecimiento endotelial vascular, inhibiendo la señalización de la angiogénesis¹⁻².

Si bien los reportes de OMAM han aumentado desde el año 2003¹, la real incidencia se desconoce con exactitud¹⁶⁻¹⁸. Las tasas de prevalencia varían entre un 0,94% a 13% en diferentes grupos de población con distintos esquemas farmacológicos, siendo el mayor factor desencadenante, la exodoncia u otros procedimientos odontológicos invasivos¹⁹⁻²¹. En Red de Salud UC-Christus la prevalencia de OMAM en pacientes tratados con BFIV es de 1,4% (143 pacientes analizados), en donde el 78% de los casos presentaban patologías de origen oncológico, como cáncer de próstata, cáncer de mama y mieloma múltiple²².

En 8/9 de los casos con OMAM se asoció a la exodoncia como factor odontológico desencadenante. De estos, en solo uno de ellos la exodoncia se llevó a cabo en el mismo centro donde se realizó el estudio, como parte de la eliminación de focos odontogénicos previo al inicio de quimioterapia. En los 7 casos restantes la extracción dental fue realizada en otro centro, por lo cual no fue posible evaluar el diagnóstico de los dientes extraídos previamente o la presencia de focos infecciosos agudos que hayan podido participar como desencadenantes de la necrosis ósea.

Todos los pacientes de esta serie corresponden al género femenino, lo cual puede explicarse debido a que patologías de mayor prevalencia como el cáncer de mama y la osteoporosis afectan en mayor medida a mujeres. Sin embargo, pacientes oncológicos de género masculino en tratamiento con antirresortivos son igual de propensos a desarrollar OMAM. En todos los casos, los pacientes tenían historia de tratamiento con BFIV. Estos resultados son concordantes con Bagán et al. (2018), quienes reportaron 183 pacientes con OMAM, observando que el 30,1% de los casos tuvo cáncer de mama como diagnóstico primario, y 72,7% de los pacientes habrían sido tratados con BFIV²¹.

Respecto al tiempo transcurrido desde el

inicio del tratamiento con bifosfonatos y el desarrollo de la OMAM, se ha descrito que este podría variar entre 3 a 9 años dependiendo el tipo de bifosfonatos y la vía de administración^{1,22}. En nuestra serie, el paciente en tratamiento con alendronato fue diagnosticado con OMAM 5 años después de iniciado su tratamiento antirresortivo, mientras que en pacientes tratados con ácido zoledrónico el tiempo promedio fue 3,16 años meses desde la primera dosis. Independientemente de lo anterior, es posible que el desarrollo de una OMAM esté más relacionado temporalmente con un evento desencadenante en específico (por ejemplo, una exodoncia y/o una infección odontogénica) que con la duración de la terapia farmacológica. También es posible suponer que el tiempo de aparición de los primeros síntomas es menor al reportado, ya que, en este grupo en particular de pacientes estudiados, el diagnóstico se realizó en estadios avanzados de la enfermedad. Por lo tanto, es fundamental el diagnóstico precoz de patologías odontológicas que requieran de tratamiento quirúrgico de piezas dentarias y hueso alveolar previo al inicio de terapia con BFIV.

En relación a la ubicación anatómica de OMAM, 7/9 casos se desarrollaron a nivel mandibular y en solo 2/9 de los casos la necrosis comprometió el maxilar. Esto es similar a lo reportado en la literatura, donde el compromiso maxilar se describe entre el 25,7%-36,5% de los casos^{6,21,23}. La mayor frecuencia de aparición de la OMAM a nivel mandibular ha sido atribuida al menor grado de vascularización y a una mayor proporción de tejido óseo corticalizado en comparación al maxilar¹⁻².

El tratamiento de la OMAM varía dependiendo del estadio de la enfermedad. Si bien no existe consenso al respecto, basados en los datos disponibles en la literatura y el trabajo interdisciplinario de los equipos de cirugía oncológica y maxilofacial, y oncología médica (Red de Salud UC-Christus), se propone el siguiente protocolo para la prevención y manejo, según estadio de la OMAM¹⁰:

• Estadios 0 y I

- Proporcionar tratamiento sintomático y manejar factores locales.
- Uso de antisépticos tópicos.

- Antibioterapia sistémica, en presencia de signos de infección.
- Pentoxifilina 400 mg + tocoferol 400 UI (PENTE-E) cada 12 horas, hasta resolución de los síntomas.

• Estadios II y III

- Tratamiento médico-quirúrgico.
- Uso de antisépticos tópicos.
- Antibioterapia sistémica (amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mg c/12 horas) por 7-14 días.
- Pentoxifilina 400 mg + tocoferol 400 UI (PENTE-E) cada 12 horas, hasta evidencia clínica e imagenológica de resolución del cuadro.
- Aseo quirúrgico, decorticación y resección de secuestros óseos.
- Cierre por primera intención, colgajos libres de tensión y uso adicional de concentrados plaquetarios (L-PRF).
- Biopsia diferida de secuestros óseos.
- Cultivos de aerobios y anaerobios.
- Valorar el aporte de suspensión de la terapia antirresortiva en cada caso.

En nuestro estudio, el tratamiento quirúrgico se vio asociado a una disminución de los síntomas, en conjunto con una disminución de los estadios clínicos. El tratamiento quirúrgico de la OMAM en estadios II y III tiene por objetivo eliminar el tejido óseo necrótico, realizar un aseo quirúrgico y eliminar tejido infeccioso. Para mejorar el pronóstico del procedimiento quirúrgico, es importante el cierre primario de la exposición ósea. López-Jornet y cols. (2016) reportó que la resección quirúrgica de los secuestros óseos en conjunto con tratamiento antibiótico con amoxicilina y ácido clavulánico, asociado al uso de colutorios de clorhexidina no logra una curación completa de la enfermedad en todos los casos; sin embargo, genera una mejora significativa de los síntomas en más del 80% de los casos de OMAM en estadio II y III²³.

En términos de evaluación clínica de éxito terapéutico, este se ha definido como: 1) ausencia de exposiciones óseas, 2) salud de las mucosas y 3) disminución del estadio de OMAM. Estas en conjunto serían un buen indicador para definir estrategias terapéu-

cas a seguir. Vanpoecke y cols. describió que bajo estos parámetros, los estadios II y III no tendrían mejoras clínicas con estrategias no invasivas de tratamiento, haciendo énfasis en que para estos casos el tratamiento quirúrgico agresivo, en conjunto con reconstrucciones microvascularizadas para estadios III, tendría tasas de éxito del 97%²⁴.

En relación con los estadios II, Zirk y cols. destacan el rol de la cirugía resectiva agresiva, donde los cultivos y antibiogramas cobran vital importancia para limitar el progreso de la enfermedad a un estadio superior y por consiguiente disminuir la comorbilidad que esto conlleva²⁵. Del total de pacientes estadio II, el 95,1% no requirió de resecciones segmentarias gracias al diagnóstico precoz, decorticaciones agresivas y uso de antibioterapia sistémica. En relación con el estudio bacteriológico, se observó anaerobios facultativos y anaerobios estrictos en un 67,3%, con una susceptibilidad a la ampicilina/sulbactam de 79,1%²⁵. En los casos presentados en este estudio, se observó la presencia de cultivos similares, conformados principalmente por *Actynomices*, *Streptococcus* y *Fusobacterium*, los cuales no presentaron resistencia al tratamiento con amoxicilina y ácido clavulánico. Se presentaron dos casos con alergias a penicilinas, por lo que se decidió el tratamiento vía oral con moxifloxacino o clindamicina clorhidrato.

La definición de éxito quirúrgico como herramienta de toma de decisiones no debe dejar de lado la calidad de vida del paciente. Muchos de ellos ya presentan un deterioro de su calidad de vida debido al diagnóstico oncológico de base, por lo que un enfoque interdisciplinario es crucial para los casos de OMAM iniciales o más avanzados.

Otro de los elementos que ha tomado mayor relevancia últimamente en el tratamiento de la OMAM es el uso de la combinación de pentoxifilina con tocoferol (PENT-E). Su aplicación fue descrita inicialmente para el tratamiento de la osteorradionecrosis y ha mostrado resultados prometedores tanto para la prevención como tratamiento de la OMAM²⁶⁻²⁹. La pentoxifilina tiene la capacidad de generar dilatación de vasos sanguíneos periféricos, mejorando la irrigación del tejido óseo comprometido. El tocoferol (vitamina E) es un potente antioxidante que disminuye la

fibrosis tisular^{28,29}. Esta terapia es bien tolerada, de bajo costo, y ha reportado resultados favorables en cuanto a la resolución de síntomas, cicatrización ósea y de mucosa oral en pacientes con OMAM. La recomendación es el uso de pentoxifilina 400 mg y tocoferol 400 UI, 3 veces al día, hasta la resolución del cuadro de osteonecrosis²⁶⁻²⁹. Esta indicación se realizó en los casos más recientes, ya que previo al año 2014 no existía evidencia suficiente como para sugerir su uso²⁶⁻²⁹.

El uso de oxígeno hiperbárico (OHB) también ha sido descrito en la literatura como una alternativa de tratamiento de casos avanzados de OMAM, ya que tendría la capacidad de promover la angiogénesis y cicatrización ósea debido a la producción de especies reactivas de nitrógeno y oxígeno³⁰. Lamentablemente, su impacto en el manejo de la OMAM aún es controversial. Un estudio clínico randomizado describió que, clínicamente, el OHB parece ser un complemento útil al tratamiento, ya que además de promover angiogénesis y formación ósea tendría un rol importante en el manejo del dolor y calidad de vida, en particular para los casos más graves refractarios a tratamiento habitual^{30,31}. En nuestro estudio 3 pacientes recibieron al menos un ciclo de 30 sesiones de OHB como tratamiento complementario. En estos pacientes hubo disminución de sintomatología y del estadio clínico de su enfermedad. Sin embargo, no se puede determinar la real eficacia y utilidad del OHB con este estudio.

Dentro del tratamiento médico-quirúrgico, un complemento de utilidad para favorecer la cicatrización del tejido óseo y de la mucosa en pacientes con OMAM es el uso de concentrados plaquetarios autólogos, como plasma rico en plaquetas (PRP) o fibrina rica en plaquetas (PRF)³². Estos concentrados aportan factores de crecimiento que estimulan la angiogénesis y la diferenciación celular, además de tener efectos antiinflamatorios. López-Jornet y cols. reportaron que el uso de estos concentrados plaquetarios en conjunto con el tratamiento quirúrgico, logran una resolución completa en un 85,98% de los casos³². La obtención de concentrados plaquetarios es un procedimiento simple y de bajo costo, por lo que en los últimos años hemos adoptado este procedimiento como parte del tratamiento médico-quirúrgico de estos pacientes.

Los pacientes reportados en esta serie de casos repararon en su salud oral o consultaron a un especialista cuando la lesión ya se encontraba en etapas avanzadas. Lamentablemente, el manejo integral de las complicaciones buco-maxilofaciales de los pacientes con OMAM, especialmente el tratamiento quirúrgico, puede interferir con el tratamiento de las patologías de base que motivaron la terapia antirresortiva. Es por esto que se hace énfasis en que los pacientes que requieren iniciar tratamiento con antirresortivos o antiangiogénicos, deben ser sometidos a una evaluación oral y maxilofacial centrada en el diagnóstico y la prevención de patologías que puedan requerir terapia odontológica invasiva, resolviendo todo foco infeccioso real o potencial, antes de iniciados los antirresortivos y/o antiangiogénicos.

Conclusión

A pesar del número de pacientes de nuestra revisión, podemos sugerir que el tratamiento médico-quirúrgico en estadios II y III de OMAM parece favorecer la disminución de los síntomas y el control de la infección buco-maxilofacial, teniendo como principio la eliminación de los secuestros óseos y el cierre primario de los tejidos. El uso de PENT-E y PRF como terapias coadyuvantes al tratamiento médico-quirúrgico pareciera favorecer el éxito terapéutico. La indicación de OHB se encontraría limitada a casos refractarios al tratamiento médico-quirúrgico, con el fin de alivio de síntomas y optimizar la calidad de vida.

Es fundamental la instauración de protocolos preventivos en este grupo de pacientes, que contemple la evaluación previa al inicio de terapias antirresortivas, y seguimiento clínico para evitar una evolución a estadios avanzados de OMAM. Se requiere contar con más trabajos prospectivos que permitan una mayor comprensión y optimización del tratamiento de esta patología.

Bibliografía

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac*

- Surg.* 2003;61(9):1115-1117. doi: 10.1016/s0278-2391(03)00720-1.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-1956. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031.
 3. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23. doi: 10.1002/jbmr.2405.
 4. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2011;142(11):1243-1251. doi: 10.14219/jada.archive.2011.0108.
 5. King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy.* 2008;28(5):667-677. doi: 10.1592/phco.28.5.667.
 6. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(3):415-423. doi: 10.1016/j.joms.2006.10.061.
 7. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006;144(10):753-761. doi: 10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00009.
 8. Bagán J, Blade J, Cozar JM, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12(4):E336-E340.
 9. Yamashita J, McCauley LK, Van Poznak C. Updates on osteonecrosis of the jaw. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2010;4(3):200-206. doi: 10.1097/SPC.0b013e3283d303b.
 10. Foncea C, von Bischoffshausen K, Teuber C, y cols. Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: revisión de la literatura y propuesta para la prevención y manejo [Osteonecrosis of the jaws]. *Rev Med Chil.* 2020;148(7):983-991. doi: 10.4067/S0034-98872020000700983.
 11. Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med.* 2008;121(6):475-483.e3. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.01.047.
 12. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, y cols. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone.* 2006;38(5):617-627. doi: 10.1016/j.bone.2005.05.003.
 13. McClung M, Harris ST, Miller PD, y cols. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med.* 2013;126(1):13-20. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.06.023.
 14. Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics.* 2007;119 Suppl 2:S150-S162. doi: 10.1542/peds.2006-2023H
 15. Sawatari Y, Marx RE. Bisphosphonates and bisphosphonate induced osteonecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2007;19(4):487-vi. doi: 10.1016/j.coms.2007.07.003
 16. McLeod NM, Brennan PA, Ruggiero SL. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a historical and contemporary review. *Surgeon.* 2012;10(1):36-42. doi: 10.1016/j.surge.2011.09.002.
 17. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiödt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev.* 2018;69:177-187. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.06.007.
 18. Otto S. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ)-a guide to research. 2016. K. E. Fleisher, & R. Kontio (Eds.). Thieme.
 19. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1363-1370. doi: 10.1007/s00198-007-0384-2.
 20. Bagan L, Jiménez Y, Leopoldo M, Murillo-Cortes J, Bagan J. Exposed necrotic bone in 183 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Associated clinical characteristics. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017;22(5):e582-e585. Published 2017 Sep 1. doi: 10.4317/medoral.2213.
 21. Teuber LC, Foncea RC Rojas CF, von Bischoffshausen PK, Goñi EI, Vargas DÁ, et al. Prevalencia de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos en pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos: análisis epidemiológico en Centro del Cáncer - Red de Salud UC-CHRISTUS. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2020; 80(4):469-476. doi: 10.4067/S0718-48162020000400469.
 22. Aljohani S, Gaudin R, Weiser J, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: A multicenter case series. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46(9):1515-1525. doi: 10.1016/j.jcms.2018.05.046.
 23. Klingelhöffer C, Zeman F, Meier J, Reichert TE, Ettl T. Evaluation of surgical outcome and influencing risk factors in patients with medication-related osteonecrosis of the jaws. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(10):1694-1699. doi: 10.1016/j.jcms.2016.08.001.
 24. Vanpoecke J, Verstraete L, Smeets M, Ferri J, Nicot R, Politis C. Medication-related osteonecrosis of the jaw

- (MRONJ) stage III: Conservative and conservative surgical approaches versus an aggressive surgical intervention: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg.* 2020;48(4):435-443. doi: 10.1016/j.jcms.2020.02.017.
25. Zirk M, Kreppel M, Buller J, et al. The impact of surgical intervention and antibiotics on MRONJ stage II and III - Retrospective study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(8):1183-1189. doi: 10.1016/j.jcms.2017.05.027.
 26. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(3):832-839. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.029.
 27. Patel V, Gadiwalla Y, Sassoon I, Sproat C, Kwok J, McGurk M. Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients who require dental extractions after radiotherapy for cancer of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016;54(5):547-550. doi: 10.1016/j.bjoms.2016.02.024.
 28. Magremanne M, Reychler H. Pentoxifylline and tocopherol in the treatment of yearly zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in a corticosteroid-induced osteoporosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(2):334-337. doi: 10.1016/j.joms.2013.06.188.
 29. Yalcin-Ülker GM, Cumbul A, Duygu-Capar G, Uslu Ü, Sencift K. The role of pentoxifylline on the medication-related osteonecrosis of the jaw via expression of vascular endothelial growth factor in a rat model. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2017;46, 151. doi: 10.1016/j.ijom.2017.02.522.
 30. Al Hadi H, Smerdon GR, Fox SW. Hyperbaric oxygen therapy accelerates osteoblast differentiation and promotes bone formation. *J Dent.* 2015;43(3):382-388. doi: 10.1016/j.jdent.2014.10.006.
 31. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(7):1573-1583. doi: 10.1016/j.joms.2012.04.001.
 32. Lopez-Jornet P, Sanchez Perez A, Amaral Mendes R, Tobias A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(8):1067-1072. doi: 10.1016/j.jcms.2016.05.004.

Meningioma como causa poco común de hiposmia. A propósito de un caso

Meningioma as an infrequent cause of hyposmia. Case report

Lorena Galindo-Iñiguez^{1,2}, Karla Sanz-López³, Jesús Martínez-Alonso^{1,2}.

Resumen

La afectación del sentido del olfato puede pasar desapercibida en gran parte de los pacientes, siendo únicamente valorada cuando la alteración es importante. Sin embargo, la hiposmia es un síntoma asociado a numerosas patologías, de menor a mayor gravedad. Este sentido está relacionado con nuestros recuerdos y puede alertarnos de potenciales amenazas. Como médicos especialistas en Otorrinolaringología debemos estar alerta ante determinados síntomas que orienten a posible etiología central. Presentamos el caso de una mujer de 39 años que acudió al Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario Morales Meseguer derivada por hiposmia de un año de evolución con cervicalgia y cefalea occipital progresiva, sin otra sintomatología asociada. La exploración otorrinolaringológica resultó normal. Debido a la persistencia sintomática se solicitó una tomografía computarizada de senos paranasales con hallazgos de masa intracraneal extraaxial compatible con meningioma de fosa craneal anterior.

Palabras clave: hiposmia, otorrinolaringología, meningioma.

Abstract

The affectation of smell can go unnoticed in a great part of the patients, being only valued when the alteration is important. However, this sense is related to our memories and can alert us to potential threats. As otolaryngologists we must be alert to certain symptoms that may lead to a possible central aetiology. We present the case of a 39-year-old woman who went to the otolaryngology service at Morales Meseguer General University Hospital due to one-year evolution of hyposmia with cervicalgia and progressive occipital headache, with no other symptoms associated. The otolaryngology examination was anodyne. In view of symptomatic persistence, a paranasal sinus computed tomography scan was requested with findings of extra-axial intracranial mass compatible with anterior cranial fossa meningioma.

Keywords: hyposmia, otolaryngology, meningioma.

Introducción

La alteración del olfato es un síntoma asociado a numerosas patologías, de diferente gravedad. La mayoría de los pacientes no suelen consultar por hiposmia a menos que esté asociado a otra sintomatología como obstrucción nasal y cefalea, entre otras¹. Así, hasta el 74,2% de los pacientes no reconocen el déficit. Por tanto, se sugiere que la mayoría pueden no ser diagnosticados ni tratados². La sensibilidad de los informes puede mejorarse realizando preguntas más detalladas como las

que se incluyen en la encuesta del *National Health and Nutritional Examination Survey* (NHANES), (Tabla 1)³. Una respuesta positiva a cualquiera de estas preguntas puede considerarse una posible deficiencia olfativa.

Etiología

La causa más frecuente de pérdida de olfato es la congestión de la mucosa nasal consecuencia de infecciones virales, generalmente un resfriado común casi siempre reversible, pero

¹Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia, España.

²Servicio de Otorrinolaringología, Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia, España.

³Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde. Jalisco, México.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 1 de junio de 2020. Aceptado el 1 de diciembre de 2020.

Correspondencia:
Lorena Galindo-Iñiguez.
Hospital Reina Sofía.
Av. Intendente Jorge Palacios,
1, 30003.
Murcia, España.
Email: lorenagi91@hotmail.
com

CASO CLÍNICO

Tabla 1. Encuesta NHANES³

Preguntas	Sí	No
Durante los últimos 12 meses, ¿ha tenido algún problema con su capacidad para oler, como no poder oler las cosas o que no huelan como se supone que deben?		
¿Calificaría su capacidad para oler ahora en comparación a antes? ¿Es mejor ahora, peor ahora, o no hay cambios?		
¿Huele un olor desagradable, malo o a quemado?		

en general, cualquier proceso que produzca obstrucción de las fosas nasales puede cursar con hiposmia o anosmia. Tras la etiología inflamatoria, la segunda causa más frecuente de hiposmia es la etiología posinfecciosa. Ac-

tualmente la anosmia se ha notificado como un síntoma de presentación en algunos pacientes a los que finalmente se les diagnosticó COVID-19⁴. Otras condiciones que pueden conducir a hiposmia son alergias, antecedentes de cirugía nasal y/o traumatismos craneoencefálicos e historia de poliposis nasosinusal, pero también deben tenerse en consideración otras etiologías como enfermedades psiquiátricas y lesiones del sistema nervioso central⁵ (Tabla 2)⁶.

Tabla 2. Etiología de trastornos del olfato⁶

Drogas y medicamentos
Endocrinas: síndrome de Cushing, hipotiroidismo, pseudoparatiroidismo, insuficiencia adrenocortical
Sustancias industriales (polvos, metales): acetona, benceno, cromo, disolventes
Enfermedades nasosinuales: rinosinusitis, poliposis nasal, posinfecciosa, postraumática
Tumorales: intracraneales (meningioma, glioma), intranasales (esteseoneuroblastoma, adenocarcinoma)
Enfermedades neurológicas: Alzheimer, Parkinson
Psiquiátricas
Nutricionales y metabólicas

Diagnóstico

La evaluación de los pacientes con anomalías en el olfato requiere de una anamnesis detallada. Resulta de especial relevancia documentar el momento de inicio de los síntomas. Así mismo, los síntomas asociados como la cefalea y los trastornos del comportamiento deben hacernos sospechar patología del sistema nervioso central⁵. Los antecedentes personales como el uso de tabaco y alcohol, las posibles exposiciones ocupacionales y el uso de fármacos deben ser evaluados (Tabla 3)⁷.

Para evaluar la hiposmia se pueden utilizar diferentes pruebas que determinan el umbral olfatorio y pruebas de discriminación olfativa. Existen varios test olfatorios actualmente en uso, de los cuales destaca el UPSIT (Test de investigación del olfato de la Universidad de Pennsylvania) que evalúa cuarenta fragancias, y el *Sniffin Stick Test*, que consiste en la presentación de doce odorantes y cuyo valor será considerado anormal cuando el sujeto reconozca menos de diez olores. Sin embargo, esto varía según el sexo y la edad del paciente; siendo mejor en mujeres y población joven⁷. Determinados estudios de laboratorio como

Tabla 3. Agentes químicos que alteran el sentido del olfato⁷

Agente	Mecanismo
Tabaco	Daño a la mucosa nasal
Cadmio	Toxicidad celular
Cocaína	Microinfarto
Diltiazem	Afecta a la transmisión sensitiva
Metotrexato	perjudica el crecimiento y la sustitución de las células de la mucosa
Nifedipino	Afecta a la transmisión sensitiva
Nitrato de plata	Depósitos de plata en el tejido

la detección de anticuerpos contra Ro/SSA y LA/SSB puede ser valiosa para identificar a los pacientes con síndrome de Sjögren, mientras que la medición de concentraciones de metales pesados puede estar justificada en pacientes seleccionados con hiposmia asociada a disgeusia. El algoritmo de estudio incluye una anamnesis detallada y exploración con rinoscopia anterior y videonasofaringoscopia. Se pedirán estudios de imagen en pacientes con alteraciones neurológicas a la exploración, antecedentes de traumatismo craneoencefálico o sospecha de lesión asociada nasosinusal o del sistema nervioso central⁸. La tomografía computarizada resulta una buena opción para evaluar la afectación ósea, la base del cráneo y la patología nasosinusal. La resonancia magnética constituye una alternativa para evaluar tejidos blandos, incluyendo los senos paranasales. Hoekman y cols.⁸ presentaron un estudio retrospectivo de cohorte de 839 pacientes con hiposmia, realizando una resonancia magnética en el 55% de la muestra. Tan sólo el 0,8%

de las resonancias magnéticas documentaron anomalías que explicaran su pérdida olfativa, por lo que determinaron que en la mayoría de los pacientes con hiposmia no se deben realizar pruebas de imagen de forma rutinaria. La decisión de realizar pruebas de imagen depende de la anamnesis y exploración física. Existen diferentes algoritmos diagnósticos en el estudio de pacientes con hiposmia (Figura 1)⁸.

Caso Clínico

Presentamos a una mujer de 39 años que acudió al Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario Morales Meseguer, sin antecedentes personales de interés, no presentaba consumo de drogas vía nasal, ni tenía antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas. La paciente presentaba hiposmia progresiva, cervicalgia y cefalea occipital de un año de evolución, sin asociar parosmias ni disosmias, ni referir disgeusia.

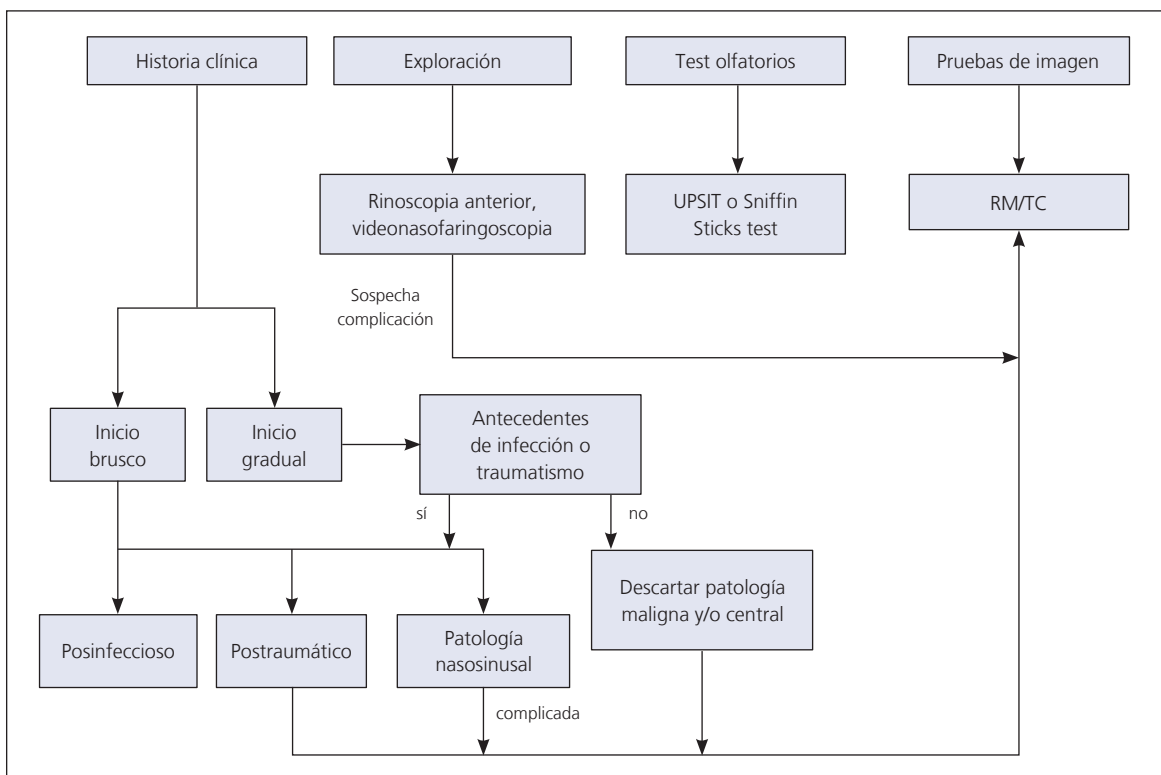


Figura 1. Algoritmo diagnóstico en pacientes con hiposmia⁸.

CASO CLÍNICO

La exploración resultó normal. Debido a la persistencia sintomática se realizó el *Sniffin Stick Test* y se solicitó una tomografía computarizada de senos paranasales con hallazgos de masa intracraneal extraaxial compatible con meningioma (Figura 2).

Ante los hallazgos se solicitó resonancia magnética (RM) (Figura 3) con hallazgos de meningioma frontobasal derecho isointenso, que se extiende a la lámina cribosa con her-

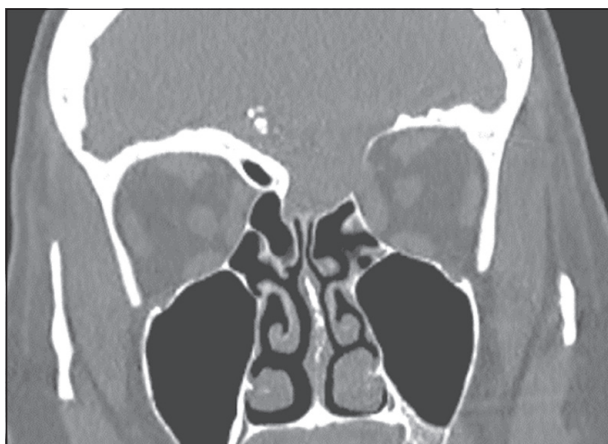


Figura 2. Tomografía computarizada de cavidades paranasales. Masa intracraneal extraaxial hiperdensa en fosa craneal anterior de 7,5 cm en relación con probable meningioma con lesión de lámina papirácea.

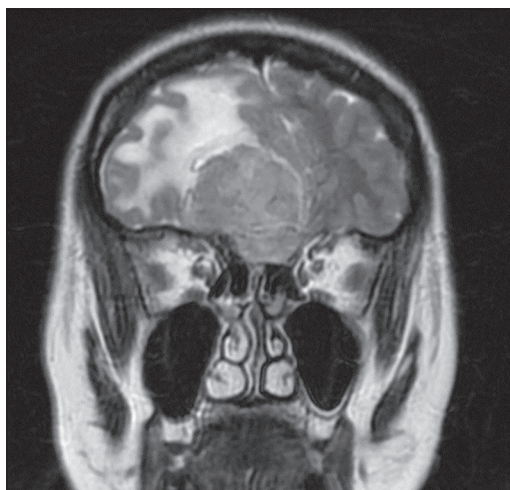


Figura 3. Resonancia magnética craneal. Meningioma de estirpe transicional frontobasal derecha que se extiende a la lámina cribosa con herniación del lóbulo frontal derecho hacia la silla turca e hidrocefalia obstructiva de ambos ventrículos laterales.

niación hacia la silla turca, del lóbulo frontal derecho e hidrocefalia obstructiva de ambos ventrículos laterales, por lo que se derivó al Servicio de Neurocirugía de referencia.

La paciente se intervino mediante craneotomía bicoronal y exéresis completa de lesión expansiva compatible con meningioma del surco olfatorio, extirpándose el bulbo olfatorio afectado. Durante la cirugía se evidenció infiltración de la duramadre frontal bilateral, sustituyendo la misma por un parche. El resultado final anatomopatológico fue compatible con meningioma meningotelial (grado I de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, OMS). Tras un año de evolución la paciente se encuentra con buen estado general, sin cefalea ni otra sintomatología neurológica, excepto anosmia (Figura 4).

Discusión

El caso presentado permitió afianzar nuestro aprendizaje en el manejo de pacientes con alteraciones del olfato. A pesar de considerar la encuesta NHANES³, no se realizó una anamnesis acerca de la presencia de disosmia o parosmia así como tampoco se realizó test diagnóstico de olfato hasta que la paciente consultó en una segunda ocasión, pudiendo

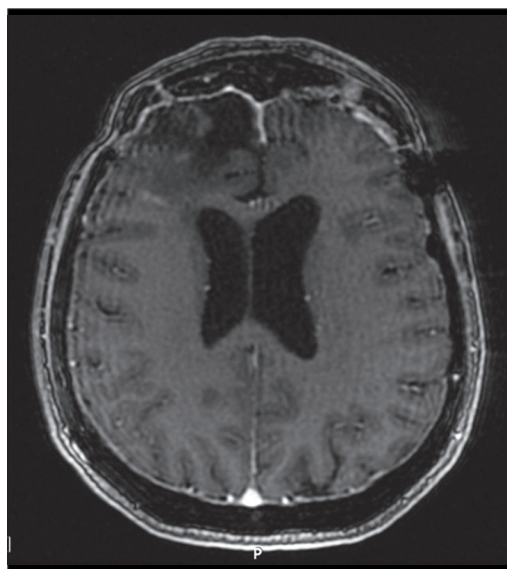


Figura 4. Resonancia magnética craneal posquirúrgica.

haberse realizado con anterioridad. Consideramos que el especialista en otorrinolaringología debe prestar especial atención y realizar un estudio detallado según un algoritmo diagnóstico ante determinados síntomas que puedan orientar a patología de mayor gravedad, tales como lesiones del sistema nervioso central. Los meningiomas son tumores generalmente benignos, de lento crecimiento, que se originan en las células meningoepiteliales de la membrana aracnoidea. Suponen entre el 15% y el 20% de los tumores intracraneales aproximadamente, siendo los tumores intracraneales primarios más frecuentes, con una mayor incidencia en la edad media y en el sexo femenino⁸.

Factores genéticos y ambientales se han implicado en su formación; sin embargo, la mayoría de los casos tiene un origen idiopático⁹. Se ha postulado el papel etiológico de las radiaciones ionizantes, los traumatismos y las hormonas, pudiendo además aparecer en el seno de síndromes familiares hereditarios. Entre las alteraciones genéticas, la más frecuente es la monosomía del cromosoma 22 y la delección del cromosoma 22 en asociación con la neurofibromatosis tipo 2⁹. Dentro de los meningiomas intracraneales, aquellos que afectan a la base del cráneo alcanzan aproximadamente el 25%-35% de los casos⁸. Dentro de los meningiomas de la fosa anterior, se han considerado tres localizaciones: meningiomas de la órbita, surco olfatorio y del tubérculo sellar¹⁰. La clínica de cada localización dependerá de la afectación peritumoral¹¹. El diagnóstico se realiza a través de exámenes de neuroimagen. En la tomografía computarizada aparecen isodensos (40%) o discretamente hiperdensos (60%), que se refuerzan homogéneamente con el contraste, generalmente con edema perilesional. En la resonancia magnética aparecen como isointensos o moderadamente hipointensos en T1. A veces son de aspecto heterogéneo, por la presencia de vasos intratumorales¹¹. Desde el punto de vista anatomopatológico, existen diversas variedades entre las que se encuentran la variedad meningoepitelial, fibroblástica, psamomatosa, transicional o mixta, meningiomas con marcada vascularización, meningiomas papilares y anaplásicos¹¹. Actualmente se utiliza el esquema de clasificación propuesto

por la OMS edición 2007¹² que reconoce 15 variantes agrupadas en tres grados: el grado I corresponde a las formas clásicas o benignas e incluye nueve subtipos, el grado II y el grado III incluyen cada una tres subtipos diferentes y representan las formas atípicas y las malignas¹³. Los meningiomas del surco olfatorio representan entre el 8% y el 13% de todos los meningiomas intracraneales. Entre las manifestaciones sintomáticas podemos encontrar crisis epilépticas, déficit sensitivo-motores, trastornos del comportamiento y trastornos del equilibrio, entre otras¹⁴. La clínica se relaciona con la localización del tumor y con su tamaño, siendo la manifestación sintomática en ocasiones inespecífica¹³. El tratamiento de estos tumores es quirúrgico, con lo que se consigue la mayoría de las veces la curación del paciente¹⁴. Los abordajes endoscópicos reducen la manipulación y permiten una recuperación rápida del paciente, con mejores resultados estéticos. Sin embargo, entre las limitaciones del abordaje endoscópico se encuentran la necesidad de instrumental y otras limitaciones determinadas por la extensión y tamaño tumoral¹⁴. En el caso de nuestra paciente se optó por abordaje mediante craneotomía bicoronal y exéresis completa de la lesión debido al tamaño tumoral y a no considerar posible la extirpación tumoral en una sola pieza sin lesionar otras estructuras. Aunque la mayoría de meningiomas tienen un comportamiento benigno, tienen la capacidad de evolucionar y progresar a un grado histológico mayor (atípico y anaplásico) con comportamiento más agresivo y mayor tasa de recurrencias. Los meningiomas grado II (atípico, de células claras y cordoide) presentan un índice de recurrencia a cinco años del 40% después de la resección total en comparación con 5% de los meningiomas benignos tratados de la misma manera¹⁵. Así mismo, los meningiomas grado III (anaplásico, papilar y rabdoide) se asocian con un comportamiento clínico más agresivo, con mayor probabilidad de diseminación y peor pronóstico. Entre las opciones terapéuticas la radioterapia representa una alternativa de tratamiento para frenar el crecimiento de meningiomas pequeños localizados en regiones de difícil acceso (seno cavernoso) o que engloban estructuras vasculares importantes (tercio medio de ala esfenoidal).

Conclusión

La alteración del olfato es un síntoma común cuyo diagnóstico diferencial incluye multitud de patologías de diferente gravedad. El caso presentado permitió afianzar nuestro aprendizaje en el manejo de pacientes con alteraciones del olfato, destacando la importancia de realizar un estudio detallado de los pacientes que consultan por este motivo, según el algoritmo diagnóstico presentado. Los meningiomas representan las neoplasias benignas más frecuentes del sistema nervioso central y en la mayoría de los casos se corresponden con tumores grado I en la clasificación de la OMS, por lo que se consideran generalmente benignos y el tratamiento quirúrgico consigue en la mayoría de las veces buenos resultados. Sin embargo, pueden causar morbimortalidad por efecto de masa y destrucción del parénquima adyacente, por lo que la actitud de sospecha en estos casos es fundamental para afrontar un manejo adecuado.

Bibliografía

- Boesveldt S, Postma EM, et al. Anosmia-A Clinical Review. *Chem Senses*. 2017;42(7):513-523. doi: 10.1093/chemse/bjx025.
- Adams DR, Wroblewski KE, et al. Factors Associated with Inaccurate Self-Reporting of Olfactory Dysfunction in Older US Adults. *Chem Senses*. 2017;42(3):223-231. doi: 10.1093/chemse/bjw108.
- Hoffman HJ, Rawal S, et al. New chemosensory component in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): first-year results for measured olfactory dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(2):221-40. doi: 10.1007/s11154-016-9364-1.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
- Bayley P, Bucy PC. The origin and nature of meningeal tumors. *Am J Cancer*. 1931; 15:15-54.
- Frye RE, Schwartz BS, et al. Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *JAMA*. 1990;263(9):1233-6.
- Hummel T, Sekinger B, et al. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997;22(1):39-52. doi: 10.1093/chemse/22.1.39.
- Hoekman PK, Houlton JJ, et al. The utility of magnetic resonance imaging in the diagnostic evaluation of idiopathic olfactory loss. *Laryngoscope*. 2014;124(2):365-8. doi: 10.1002/lary.24248.
- Malaty J, Malaty IA. Smell and taste disorders in primary care. *Am Fam Physician*. 2013;88(12):852-9.
- Solero CL, Giombini S, et al. Suprasellar and olfactory meningiomas. Report on a series of 153 personal cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 1983;67(3-4):181-94. doi: 10.1007/BF01401420.
- Riemenschneider MJ, Perry A, et al. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol*. 2006;5(12):1045-54. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70625-1.
- Louis DN, Perry A, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Burger PC, Scheithauer BW, et al. Surgical pathology of the nervous system and its coverings. 4th ed. New York. Churchill Livingstone, 2002: 49-71.
- Snyderman CH, Pant H, et al. What are the limits of endoscopic sinus surgery?: the expanded endonasal approach to the skull base. *Keio J Med*. 2009;58(3):152-60. doi: 10.2302/kjm.58.152.
- Perry A, Brat DJ, et al. Meningiomas. In: Practical Surgical Neuropathology. Ed. Churchill Livingstone, 2010: pp 185-217.

Encefalitis y abscesificación cerebral como complicación de una sinusitis frontal aguda en un niño

Encephalitis and brain abscesification as a complication of acute frontal sinusitis in a child

Clara Espina G.¹, Felip Ferrer B.¹, Delfina Dualde B.², María Aragonés R.¹, Jaime Marco A.¹

Resumen

Las sinusitis son procesos infecciosos-inflamatorios de las cavidades neumáticas paranasales. Entre las complicaciones de las sinusitis agudas se encuentra la afectación intracraneal, con meningoencefalitis e incluso abscesos extra o subdurales. En este trabajo se describe un caso de meningoencefalitis y empiemas subdurales derivados de una sinusitis frontal aguda en un niño de 12 años, que acudió a urgencias presentando alteración del nivel de conciencia y hemiparesia derecha. Se realizan estudios de tomografía computada y resonancia magnética cerebral, evidenciándose ocupación de seno frontal izquierdo, acompañada de extensa afectación hipercaptante en cubiertas en hemisferio cerebral izquierdo, con formación de empiemas subdurales a nivel frontal izquierdo, parafalciano y en reborde tentorial. Ingresa para tratamiento antibiótico intravenoso y dado el nivel de afectación y la escasa respuesta a tratamiento médico, se decide realizar cirugía endoscópica DRAF IIa con drenaje del absceso frontal, etmoidectomía y meatotomía media izquierda, con sonda de drenaje a fosa nasal. Las complicaciones a nivel de sistema nervioso central son graves y han de tenerse siempre presentes, requiriendo en ocasiones drenaje quirúrgico con abordaje por vía endonasal o abierta.

Palabras clave: Sinusitis frontal, encefalitis, empiema, DRAF IIa.

Abstract

Sinusitis are infectious-inflammatory processes of the pneumatic paranasal cavities. Among the complications of acute sinusitis, we can find intracranial involvement, with meningoencephalitis and even extra or subdural abscesses. In this article we describe a case of meningoencephalitis and subdural empyemas associated with acute frontal sinusitis in a 12-year-old child who presented to the emergency room referring altered level of consciousness and right hemiparesis. Computed tomography scan and brain magnetic resonance imaging studies were performed, evidencing left frontal sinus occupation, accompanied by extensive hypercaptant defects in the left cerebral hemisphere, with formation of subdural empyemas at the left frontal level, parafalcian and in the tentorial area. He was hospitalized for intravenous antibiotic treatment, and given the lack of response to medical treatment, a DRAF IIa sinus surgery and drainage of the frontal abscess, ethmoidectomy and left middle meatotomy with drainage tube to the nasal cavity were performed. Complications at the central nervous system are serious and must always be kept in mind, sometimes requiring surgical drainage with an endonasal or open approach.

Keywords: frontal sinusitis, encephalitis, empiema, DRAF IIa.

¹Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Hospital Clínico Universitario Valencia, Universidad de Valencia. Valencia, España.

²Servicio Radiodiagnóstico. Hospital Clínico Universitario Valencia, Universidad de Valencia. Valencia, España.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 18 de mayo de 2020. Aceptado el 1 de diciembre de 2020.

Correspondencia:
Clara Espina G.
Hospital Clínico Universitario
Avenida Blasco Ibáñez 17,
46010
Valencia, España.
Email: claraespina8@gmail.com.

Caso Clínico

Paciente varón de 12 años sin antecedentes personales ni familiares de interés, correctamente vacunado para su edad. Acudió a urgen-

cias de nuestro hospital presentando alteración del nivel de conciencia, hemiparesia derecha y fiebre de 40 °C. Ante la clínica de menos de 4 horas y media de hemiparesia, se activó el código ictus y se realizó una tomografía com-

CASO CLÍNICO

putada (TC) que evidenció una ocupación de senos frontal y maxilar izquierdo, y angio-TC sin alteraciones (Figura 1A).

La resonancia magnética (RM) mostró ocupación de seno frontal izquierdo, afectación hipercaptante en cubiertas en hemisferio cerebral izquierdo, empiemas subdurales a nivel frontal izquierdo, parafalciano y en reborde tentorial. Se realizó punción lumbar, compatible con meningitis bacteriana aguda, por lo que se inició tratamiento intravenoso antibiótico inicialmente con cefotaxima y vancomicina. Dado que no presentó mejoría, a los 2 días se cambió por meropenem y linezolid.

El nuevo tratamiento médico se mantuvo 48 horas, sin embargo, ante la ausencia de mejoría clínica ni en las pruebas complementarias, el paciente fue intervenido para realización de un drenaje del seno frontal mediante cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) izquierda con abordaje mediante neuronavegador del seno frontal izquierdo (DRAF IIA), realizando et-

moidectomía y meatotomía media ipsilateral, colocando sonda de drenaje suturada al septum. Los resultados de la muestra quirúrgica de seno frontal mostraron *Staphylococcus aureus* meticilina sensible y *Candida albicans*, por lo que se ajustó el tratamiento a cefotaxima, anfotericina B y metronidazol.

Se realizó RM con venografía tras el drenaje quirúrgico, que confirmó la presencia de una trombosis venosa cerebral, y se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular. Diez días tras la cirugía, el paciente refirió cefalea intensa y cefalea occipital, con movilidad cervical no dolorosa, manteniéndose en todo momento afebril. La RM evidenció aumento de tamaño de los empiemas subdurales de localización infra y supratentorial y convexidad izquierda, con desviación de línea media y colapso parcial del ventrículo lateral izquierdo (Figura 1B, C y D) por lo que fue intervenido por neurocirugía. Se realizó una craniectomía fronto-temporo-parietal izquierda, con drena-

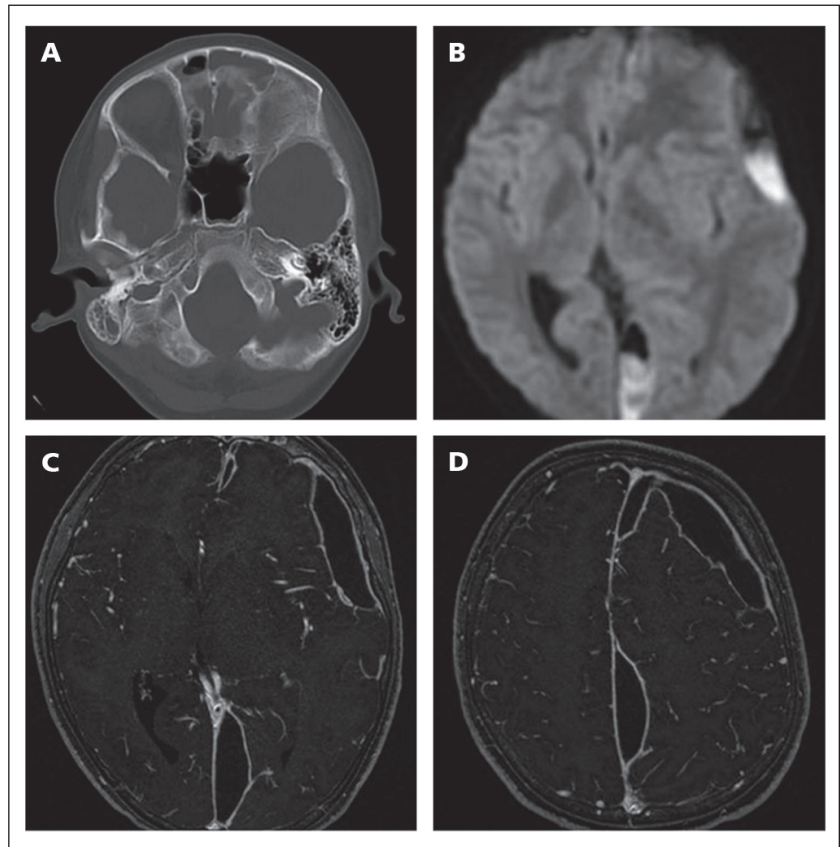


Figura 1. Tomografía computada y resonancia magnética cerebral preoperatorias. **A)** Corte axial TC de senos paranasales que muestra ocupación bilateral de senos frontales y etmoidales. **B)** Secuencia axial de RM difusión con áreas de captación en los empiemas. **C y D)** Cortes axiales de RM donde se evidencian dos focos de empiema.

je de material purulento en espacio subdural a ese nivel, e interhemisférico, dejando drenajes Jackson Pratts, tras lo cual se produjo una mejoría clínica progresiva del paciente.

Se realizó una RM de control el décimo día posoperatorio, que mostró aumento de tamaño de los empiemas subdurales ya conocidos, infratentorial derecho, supratentorial temporal izquierdo y parafalciano también izquierdo. Con estos resultados, se decidió reintervenir por parte de neurocirugía, para nueva evacuación. Tras la segunda evacuación, se produjo una mejoría total de los parámetros clínico-radiológicos. El paciente fue dado de alta asintomático. A los 2 meses de seguimiento se retiró drenaje (Figura 2). Un año tras la intervención, el paciente se mantiene asintomático y se aprecia bien canalizado el acceso al seno frontal, sin presentar ninguna secuela.

Discusión

Según la guía EPOS 2020 (*European positioning paper on rhinosinusitis and nasal polyps* 2020), las complicaciones de la rinosinusitis bacteriana aguda en los niños se clasifican en orbitarias (60%-80%), intracraneales (15%-20%) y óseas (5%). A su vez las orbitarias se dividen según la clasificación de Chandler en 5 tipos según su localización y nivel de afectación¹.

En cuanto a las complicaciones intracraneales derivadas de una sinusitis con complicaciones poco frecuentes, pero potencialmente graves², las complicaciones craneales más frecuentes son por orden de frecuencia: absceso epidural, empiema subdural, meningitis, encefalitis y absceso cerebral, como en el caso clínico anteriormente descrito³. El diagnóstico y manejo de estos pacientes es complejo, y requiere la colaboración de distintos especialistas: otorrinolaringólogos, pediatras, neurocirujanos, neurólogos e internistas entre otros.

Las colecciones subdurales y epidurales secundarias a sinusitis se producen más frecuentemente en niños mayores, adolescentes varones⁴, como en el caso de nuestro paciente. Los abscesos epidurales se forman entre el cráneo y la duramadre y se expanden lentamente debido a la estrecha adherencia de la duramadre al hueso. Su presentación clínica

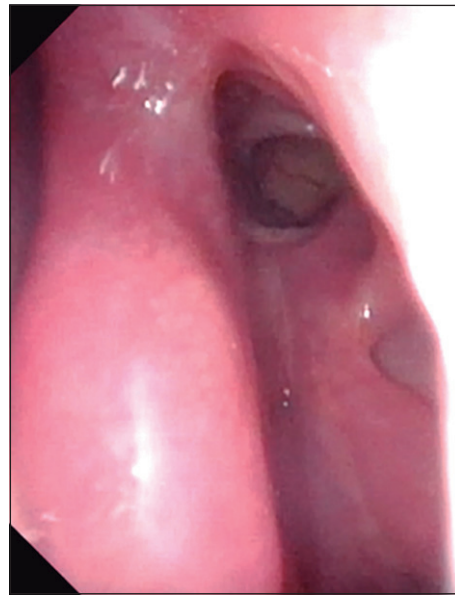


Figura 2. Neostium del seno frontal. Visión endoscópica en visita de control del neostium del seno frontal tras el drenaje DRAF IIA.

es típicamente insidiosa (hasta varias semanas), con un período prolongado de síntomas inespecíficos. Por el contrario, el empiema subdural se propaga rápida y libremente dentro de un espacio preformado, lo que generalmente resulta en una presentación aguda más fulminante que con el absceso epidural, con un desarrollo más temprano de déficits neurológicos. Es igualmente probable que los abscesos intracerebrales se presenten con o sin signos focales. En complicaciones intracraneales, es común la escasez de síntomas y signos focales (afectación intracraneal “silenciosa”), especialmente en los niños.

La resonancia magnética se considera superior al TC con contraste en la detección de colecciones intracraneales, y su capacidad para detectar la inflamación meníngea es útil para confirmar la meningitis⁵. La sensibilidad adicional de la RM permite un diagnóstico más precoz de abscesos más pequeños.

El tratamiento médico requiere tratamiento intravenoso “agresivos” con antibióticos que atraviesen la barrera hematoencefálica y con cobertura antibiótica frente a cocos gram positivos. En este caso debido a la coinfección por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible

CASO CLÍNICO

y *Candida albicans*, se trató con cefotaxima, anfotericina B y metronidazol.

Citando nuevamente la guía EPOS 2020, el tratamiento de las complicaciones de tipo intracraneal debe realizarse mediante antibioterapia intravenosa, como se ha explicado previamente, acompañada de drenaje quirúrgico por parte de otorrinolaringólogos y neurocirujanos, tratando mediante cirugía endoscópica los senos afectados lo antes posible, como se produjo en el caso descrito, y craneotomía si se considera necesario⁶⁻⁸.

En el caso que presentamos se decidió realizar un manejo quirúrgico para tratar la sinusitis frontal por parte de otorrinolaringología. Se efectuó un drenaje suficientemente amplio del seno frontal izquierdo y se utilizó neuronavegador para tener más seguridad en el acceso. Ante la persistencia del cuadro y empeoramiento de las colecciones intracerebrales, a pesar de que permanecía permeable y sin drenaje purulento el abordaje endoscópico del seno frontal se reintervino por parte de neurocirugía en dos ocasiones. La coinfección de una rinosinusitis bacteriana con infección fúngica, en este caso por *Candida albicans*, no es frecuente, aunque está descrita asociada a largas pautas de antibioterapia. En las rinosinusitis crónicas, el *Staphylococcus aureus* es el patógeno más frecuente^{9,10}. La colonización por hongos se ha estudiado como factor patogénico asociado a la inflamación en rinosinusitis crónicas¹¹.

En conclusión, la afectación intracraneal forma parte de las complicaciones que, aunque son poco frecuentes, pueden poner en compromiso la vida del paciente. Es importante una alta sospecha clínica y un correcto manejo multidisciplinario.

Bibliografía

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, Toppila-Salmi S, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J, Alobid I, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
2. Germiller JA, Monin DL, Sparano AM, Tom LWC. Intracranial Complications of Sinusitis in Children and Adolescents and Their Outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(9):969-976. doi:10.1001/archotol.132.9.969.
3. Hibi, A. and Amakusa, Y. Intracranial subdural abscess with polymicrobial infections due to frontal sinusitis in an adolescent: life-threatening complication of a common disease. *Clin Case Rep*. 2018, 6: 516-521. doi:10.1002/ccr3.1355.
4. M.P. Martínez Beneito, L. De La Fuente Arjona, F.J. García Callejo, I. Mallea Cañizares, L. Blay Galaud, J. Marco Algarra, Empiema subdural de causa sinusal por gemela morbillorum, una extraña etiología. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2002;53(6):427-430. doi: 10.1016/S0001-6519(02)78332-5.
5. Martines F, Salvago P, Ferrara S, Mucia M, Gambino A, Sireci F. Parietal subdural empyema as complication of acute odontogenic sinusitis: a case report. *J Med Case Rep*. 2014;8:282. doi:10.1186/1752-1947-8-282.
6. Turner JH, Vaezaefshar R, Hwang PH. Indications and outcomes for Draf IIB frontal sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(1):70-73. doi:10.2500/ajra.2016.30.4268.
7. Draf W. Endonasal Frontal Sinus Drainage Type I–III According to Draf. In: Kountakis S, Senior B, Draf W. (eds) *The Frontal Sinus*. 2016 Springer, Berlin, Heidelberg Springer, Berlin, Heidelberg.
8. Martín-Hernández G, Collazo-Lorduy T, Velasco-García MJ, Gavilanes-Plasencia J, Sánchez-Jara JL. Revisión del tratamiento quirúrgico de la rinosinusitis. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2011;62(1):56-64. doi: 10.1016/j.otorri.2010.01.007.
9. Cabrera-Maqueda JM, Fuentes Rumi L, Valero López G, et al. Difusión de los antibióticos en el sistema nervioso central. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(1):1-12.
10. Stephenson MF, Mfuna L, Dowd S, Wolcott R, Barbeau J, Poisson M, et al. Molecular Characterization of the Polymicrobial Flora in Chronic Rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;39:182-7.
11. Slavin RG. Sinusitis: Viral, bacterial, or fungal and what is the role of staph? *Allergy Asthma Proc*. 2006;27(6):447-50.

Aplasia congénita unilateral del cartílago alar

Unilateral congenital aplasia of the alar cartilage

Jaime Osorio M.^{1,2}, Alfredo Urrutia F.¹, Angélica Suazo D.³, Daniel Cantero C.^{1,2}

Resumen

El objetivo de este trabajo es discutir la presentación y el manejo de la aplasia congénita unilateral del cartílago alar. En este informe, presentamos el caso de un paciente sometido a rinoseptoplastia abierta primaria que presenta aplasia congénita del cartílago alar izquierdo que se repara con cartílago septal. Se discute el manejo de casos y se revisa la literatura. Las anomalías nasales congénitas son poco frecuentes. La ausencia aislada de cualquier estructura nasal específica es aún más rara. El diagnóstico preoperatorio en una nariz hispana es difícil, pero cuando se encuentra este defecto congénito, puede repararse con cartílago septal u otros tipos de cartílago, dependiendo de la disponibilidad del injerto, con buenos resultados. Se recomienda un enfoque abierto para este tipo de patología. La aplasia unilateral del cartílago alar podría reconstruirse con éxito utilizando el cartílago septal a través de un abordaje abierto.

Palabras clave: Cartílago alar, aplasia, trastornos nasales congénitos, cirugía plástica facial y reconstructiva, rinoseptoplastia.

Abstract

The objective of this work is discussing the presentation and management of unilateral congenital aplasia of the alar cartilage. In this report, we present the case of a patient undergoing primary open rhinoseptoplasty presenting congenital aplasia of the left alar cartilage that is repaired with septal cartilage. Case management is discussed, and the literature is reviewed. Congenital nasal abnormalities are rare. The isolated absence of any specific nasal structure is even more rare. Preoperative diagnosis in a Hispanic nose is difficult, but when this deformed congenital is found, it can be repaired with septal cartilage or other types of cartilage, depending on the availability of the graft, with good results. An open approach is recommended for this type of pathology. Unilateral alar cartilage aplasia could be successfully reconstructed using septal cartilage through an open approach.

Keywords: Alar cartilage, aplasia, congenital nasal disorders, facial plastic and reconstructive surgery, rhinoseptoplasty.

Introducción

Las anomalías congénitas de la nariz son raras y ocurren en 1/20.000 a 1/40.000 recién nacidos¹. Se cree que los defectos faciales surgen debido a deficiencias en el desarrollo de las células de la cresta neural, que pueden incluir migración mesenquimatoso insuficiente, necrosis celular o disminución de la proliferación celular, y pueden ser causadas por factores genéticos o ambientales².

En una revisión de 261 pacientes, Losee y cols.¹ clasificaron las anomalías nasales en las siguientes cuatro categorías:

- hipoplasia y atrofia.
- hiperplasia y duplicaciones.
- hendiduras.
- neoplasias y anomalías vasculares.

El cartílago alar o cartílago lateral inferior es una estructura doble que soporta la punta nasal, evita el colapso de las válvulas nasales externas y juega un papel importante en la determinación del contorno cosmético de la nariz y las fosas nasales³. La literatura contiene solo unos pocos casos documentados de ausencia congénita no sindrómica de un solo componente de cartílago de la nariz⁴. Describi-

¹Servicio de Otorrinolaringología Hospital Barros Luco Trudeau. Santiago, Chile.

²Departamento de Otorrinolaringología de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Escuela de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 5 de julio de 2020. Aceptado el 20 de octubre de 2020.

Correspondencia: Jaime Osorio M. Gran Avenida José Miguel Carrera 3204, San Miguel Santiago, Chile. Email: jaime_osorio@yahoo.com

CASO CLÍNICO

mos un caso de aplasia congénita del cartílago alar izquierdo en un paciente que se sometió a rinoseptoplastia primaria abierta.

Caso Clínico

Paciente femenina de 46 años sin antecedentes médicos relevantes, derivada por obstrucción nasal, colapso de la válvula nasal izquierda, giba prominente, punta nasal bulbosa ligeramente desviada hacia la derecha, desviación septal izquierda y asimetría de las fosas nasales. No se informaron traumatismos nasales ni procedimientos quirúrgicos previos. El examen físico inicial mostró piel gruesa pero no evidencia clara de deformidad congénita (Figura 1).

Se realizó rinoseptoplastia abierta primaria. Intraoperatoriamente, se observó aplasia del cartílago alar izquierdo sin la presencia de ninguna de sus tres porciones (cura medial, intermedio y lateral) (Figura 2).

El cartílago septal se obtiene para utilizarse como injerto, dejando un marco septal de un centímetro. El cartílago alar izquierdo ausente se reconstruyó utilizando cartílago septal. Se usó una tira de cartílago de 5 x 25 mm para reconstruir el cartílago alar. Se realizaron incisiones de cartílago parcial debilitante para agregar flexibilidad al cartílago. Neo-domo se realizó con sutura intradomal e interdomal con prolene 5/0. Se coloca una tira de injerto de cartílago septal debajo de las cruras laterales (*alar strut grafts*) y se asegura con prolene 5/0 (Figura 2). La cirugía se completa con la



Figura 1. A) Proyección frontal. B) Proyección lateral. C) Visión inferior de pirámide nasal donde se observa leve asimetría de fosas nasales.

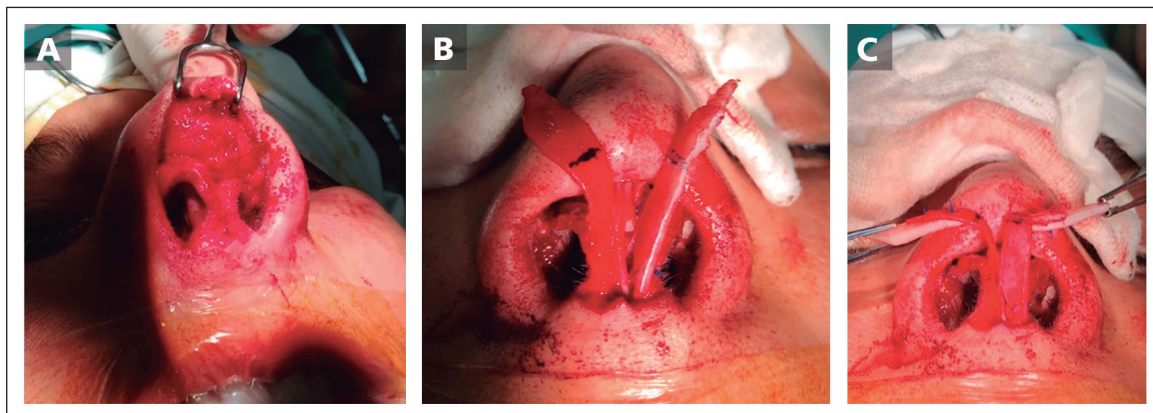


Figura 2. A) Se observa aplasia de cartílago alar medial, intermedio y lateral izquierdo. B) Dando forma al injerto de cartílago septal. C) Posición final de cartílago septal reparando aplasia de cartílago alar izquierdo.

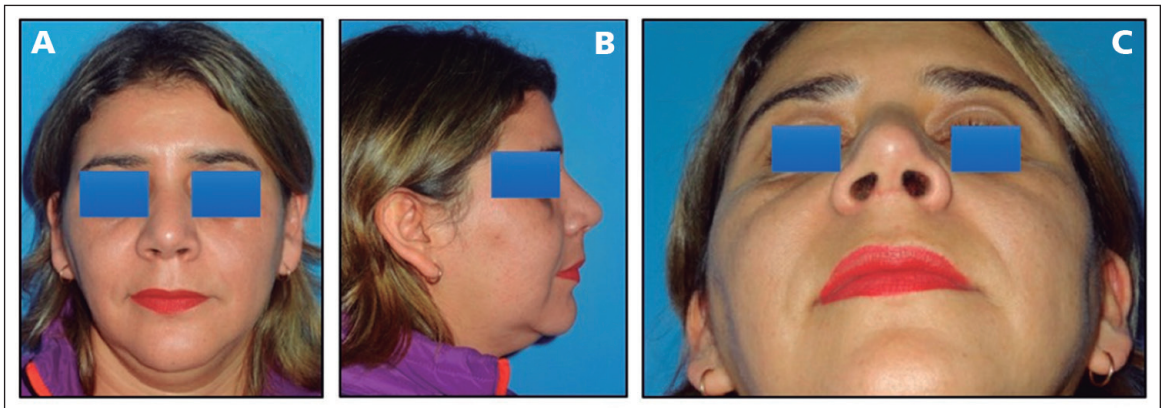


Figura 3. Fotos tomadas a los 6 meses posterior a la cirugía. **A)** Proyección frontal. **B)** Proyección lateral donde se observa ausencia de giba osteocartilaginosa. **C)** Proyección inferior donde se observa simetría de ambas narinas.

resección de la giba osteocartilaginosa, las osteotomías media y lateral y la colocación de injertos de extensión. El injerto de cartílago septal triturado se coloca para camuflar las irregularidades de la punta nasal.

Después de la cirugía, se obtuvo un buen resultado funcional y estético. La asimetría de la punta se corrigió con una proyección y rotación adecuadas. La obstrucción nasal mejoró y la paciente quedó satisfecha con los resultados de la operación como muestran las fotos registradas a los 6 meses posoperatorias (Figura 3).

Discusión

Hasta donde sabemos, solo tres casos de aplasia congénita del cartílago alar han sido publicados en la literatura mundial. Esta malformación es extremadamente infrecuente. Sin embargo, es un hallazgo para tener en cuenta antes de realizar una rinoplastia, especialmente porque el diagnóstico preoperatorio puede ser difícil. En nuestro caso particular, aunque la malformación no fue evidente a primera vista, el colapso unilateral de la válvula nasal fue un hallazgo que podría haber sugerido la presencia de esta anomalía. De hecho, este escenario representa un desafío para el cirujano para reconstruir un contorno armónico de la punta nasal manteniendo o mejorando la funcionalidad por lo cual es mejor conocerlo antes de la cirugía⁵⁻⁸.

La nariz latinoamericana o hispana que predomina en Chile se caracteriza por tener un soporte de punta débil, estructuras cartilagosas de punta delgada, huesos nasales cortos y piel gruesa⁹. Todas estas características dificultan el análisis de los cartílagos alar en el período preoperatorio. El examen físico sigue siendo la mejor herramienta para evaluar la punta nasal del paciente candidato a rinoplastia mediante la inspección y palpación de los cartílagos nasales. Aunque la tomografía computarizada (TC) es una herramienta muy útil para evaluar el tabique nasal y las cavidades paranasales, no es muy precisa al evaluar los cartílagos de las puntas. En el caso de nuestro paciente, la desviación septal y la piel gruesa dificultaron el análisis clínico de los cartílagos alar preoperatoriamente⁵⁻⁸. Una vez que se realizó el diagnóstico intraoperatorio, tuvimos que decidir el tipo de injerto para la reconstrucción. Para reconstruir el cartílago alar, se requiere una tira de cartílago de al menos 5 mm de ancho y 25 mm de largo, que debe modelarse y suturarse con prolono 5/0 para darle el contorno nasal adecuado. Dado que este caso era una rinoseptoplastia primaria, había mucho cartílago septal disponible. El cartílago septal tiene la rigidez adecuada y se puede recortar y modelar para reemplazar el cartílago alar⁷. Sin embargo, el cartílago septal no siempre está disponible. El cartílago de la oreja es una buena alternativa debido a la curvatura natural de la concha¹⁰, pero también se utiliza cartílago costal. Sin embargo, la extracción del cartílago de la oreja o costilla aumenta el tiempo

CASO CLÍNICO

quirúrgico y las posibilidades de complicaciones quirúrgicas⁵⁻⁸.

Realizamos un abordaje abierto de rinoplastia para manejar mejor la punta nasal. La visualización directa de las estructuras de las puntas facilitó el diagnóstico y el tratamiento de este caso particular. Creíamos que un enfoque cerrado sería factible, pero sería técnicamente más difícil reconstruir el cartílago alar completo a través de un enfoque cerrado.

Además, a nuestro paciente se le colocó un injerto de cartílago septal debajo de la crura lateral para brindar más soporte a la válvula nasal interna⁵⁻⁸. El resultado exitoso en esta rara condición se logró a través de la rinoseptoplastia de abordaje abierto combinada con injerto de cartílago septal.

Conclusión

Aunque es poco frecuente, los cirujanos que realizan rinoseptoplastias deben ser conscientes de las deformidades congénitas de la punta nasal. La aplasia unilateral del cartílago alar podría reconstruirse con éxito utilizando el cartílago septal a través de un abordaje abierto.

Bibliografía

1. Losee JE, Kirschner RE, Whitaker LA, et al. Congenital nasal anomalies: a classification scheme. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113:676-689.
2. Millard DR Jr. Embryonic rationale for the primary correction of classical congenital clefts of the lip and palate. *Ann R Coll Surg Engl.* 1994;76(3):150-160.
3. Janis JE, Trussler A, Ghavami A, Marin V, Rohrich RJ, Gunter JP. Lower lateral crural turnover flap in open rhinoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 123:1830-1841.
4. Barutca SA, Öreroğlu AR, Uşçetin I, et al. Isolated congenital partial absence of the left lower lateral nasal cartilage: case report. *Ann Plast Surg.* 2011;67:662-664.
5. Kosins AM, Daniel RK, Sajjadian A, Helms J. Rhinoplasty: congenital deficiencies of the alar cartilage. *Aesthet Surg J.* 2013;33(6):799-808. doi: 10.1177/1090820X13495692.
6. Temiz G, Yeşiloğlu N, Sarici M, Filinte GT. Congenital isolated aplasia of lower lateral cartilage and reconstruction using dorsal hump material. *J Craniofac Surg.* 2014;25(5):e411-e413. doi: 10.1097/SCS.0000000000000909.
7. Adelson RT, Karimi K, Herrero N. Isolated congenital absence of the left lower lateral cartilage. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;138(6):793-794. doi: 10.1016/j.otohns.2008.02.018.
8. Constantian MB. Elaboration of an alternative, segmental, cartilage-sparing tip graft technique: experience in 405 cases. *Plast Reconstr Surg.* 1999;103(1):237-254. doi: 10.1097/00006534-199901000-00038.
9. Cobo R. Hispano/Rinoplastia Mestiza. *Facial Plast Surg Clin N Am.* 2010;18:173-188.
10. Bran G, Riedel F. Dome Reconstruction in a Rare Case of Alar Cartilage Agenesis of the Middle and Lateral Crura. *Aesth Plast Surg.* 2016; 40(5):685-9.

Melanoma nasofaríngeo: caso clínico

Nasopharyngeal melanoma: clinical case

Miriam del Carmen Marrero R.¹, María Sandra Domínguez S.¹, María Soledad Cabrera R.¹, Sergio Miranda F.¹, Marta González V.²

Resumen

El melanoma mucoso primario (MM) de la cavidad nasal y los senos paranasales sigue siendo un tumor maligno poco frecuente. El pico de incidencia se sitúa entre 50 y 60 años, siendo la epistaxis y la obstrucción nasal unilateral los síntomas más frecuentes. La resección quirúrgica es el tratamiento primario con radioterapia y quimioterapia adyuvante si es necesario, el pronóstico depende de la extensión. Presentamos el caso de una paciente mujer de 81 años con hemoptisis y halitosis de un año de evolución. La nasofibrolaringoscopia mostró una lesión parduzca, excrecente, irregular y friable, en el borde derecho del rodete tubárico derecho. El resultado histopatológico fue MM nasofaríngeo. Perfil inmunohistoquímico: S100 +, MelanA +, HMB45 +, SOX10 +, AE1AE3 negativo. El PET-CT mostró una hipercaptación a nivel del rodete tubárico derecho, sin evidencia de adenopatías o metástasis a distancia. Se realizó la resección tumoral completa mediante abordaje endoscópico. El Comité de Oncología del Melanoma decidió que no era necesario un tratamiento adyuvante debido a la resección completa de la lesión y considerando la edad y el deterioro cognitivo de la paciente.

Palabras clave: melanoma de la mucosa, cirugía endoscópica, rodete tubárico, nasofibroscopia, epistaxis.

Abstract

Primary mucous melanoma (MM) of the nasal cavity and paranasal sinuses remains a rare malignancy. The peak of incidence is between 50 and 60 years old, being epistaxis and unilateral nasal obstruction the most frequent symptoms. Surgical resection is the primary treatment with radiotherapy and adjuvant chemotherapy if necessary, the prognosis depends on the spreading. We present the case of an 81-year-old female patient attending for hemoptysis and halitosis of a year of evolution. The nasofibrolaryngoscopy showed a brownish, excrescent, irregular and friable lesion, outgrowth of the right tube rim. Histopathology result was nasopharyngeal MM. Immunohistochemical profile: S100 +, MelanA +, HMB45 +, SOX10 +, AE1AE3 negative. PET-CT showed a hypercaptation at the level of the right tube rim, without evidence of adenopathies or distant metastases. Complete tumor resection was performed by endoscopic surgery. Melanoma Oncology Committee decided no need of adjuvant therapy due to the complete resection of the lesion and considering the age and cognitive deterioration of the patient.

Keywords: Mucosal melanoma, endoscopic surgery, tube rim, nasofibroscopy, epistaxis.

Introducción

El melanoma nasofaríngeo es un tipo extremadamente raro y agresivo de melanoma mucoso de cabeza y cuello (MMCC)^{1,2}. Los melanomas de las mucosas de la cavidad nasal y el tracto nasosinusal representan el 4% de los melanomas mucosos de cabeza y cuello, y el 4%

de las neoplasias del tracto nasal/nasofaríngeo³. Su incidencia es ligeramente superior a partir de los 60 años^{1,2}. Los síntomas más frecuentes de presentación como epistaxis, hipoacusia y congestión nasal se desarrollan lentamente; por lo tanto, muchos pacientes reciben un diagnóstico tardío, lo que reduce la supervivencia^{1,4,5}. Debido a la rareza del melanoma mucoso, la

¹Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario de Gran Canaria, Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria, España.
²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Gran Canaria, Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. España.

Los autores declaran no tener conflictos de interés. Recibido el 18 de mayo de 2020. Aceptado el 1 de diciembre de 2020.

Correspondencia: Miriam del Carmen Marrero R. Calle Heredad de Agua nº 5 Las Palmas de Gran Canaria. España. Email: miriammarrero93@gmail.com

CASO CLÍNICO

mayoría de los estudios sobre esta enfermedad son informes de una sola institución con un número limitado de pacientes, y los datos sobre los resultados y la epidemiología son escasos⁶. El diagnóstico se basa en hallazgos anatómopatológicos e inmunohistoquímicos⁷.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, mientras que la radioterapia y la quimioterapia sirven para controlar la enfermedad local y metastásica¹. A pesar de los avances en las capacidades de diagnóstico y los enfoques de tratamiento, el pronóstico sigue siendo malo y la tasa de supervivencia a los 5 años es del 10%-30%, en parte debido a las altas tasas de recurrencias y metástasis a distancia⁷.

Caso Clínico

Presentamos el caso de una mujer de 81 años con antecedentes personales de glaucoma, hipertensión arterial, deterioro cognitivo y meningioma petroclival no quirúrgico, en seguimiento por el servicio de neurología; acude a consultas externas de otorrinolaringología por hemoptisis y halitosis de un año de evolución. En el examen físico por nasofibroscopia, se observa una lesión parduzca, excrecente, irregular y friable, con restos hemáticos alrededor, inmediatamente

anterior al rodete tubárico en la fosa nasal derecha (Figura 1A).

Se realizó una biopsia, con resultado histopatológico positivo para melanoma mucoso nasofaríngeo (MM); con un perfil inmunohistoquímico: S100 +, MelanA +, HMB45 +, SOX10 +, AE1/AE3 negativo (Figuras 1B y 2A). El informe de tomografía computada (TC) reveló la presencia de una lesión de 2,0 x 1,3 cm en el lado derecho del cavum, sospechosa de malignidad, y el PET-TC confirmó una hipercaptación en la pared derecha de la nasofaringe, a nivel del rodete tubárico, compatible con malignidad, en relación con el diagnóstico histopatológico de melanoma, sin evidencia de adenopatías o metástasis a distancia (Figura 2B).

Se realiza resección quirúrgica mediante abordaje endoscópico incluido rodete tubárico, con márgenes libres de 0,5 cm. No se procede a la colocación de drenaje transtimpánico en el acto quirúrgico a la espera de informe histopatológico de márgenes de resección y en el posterior seguimiento en consultas externas no ha sido necesario ante la ausencia de disfunción tubárica ipsilateral. El Comité de Oncología del Melanoma determina que no es necesaria una terapia adyuvante debido a la resección completa de la lesión, con márgenes libres, sin infiltración de la mucosa adyacente (S100 negativa) y la edad y el deterioro cogniti-

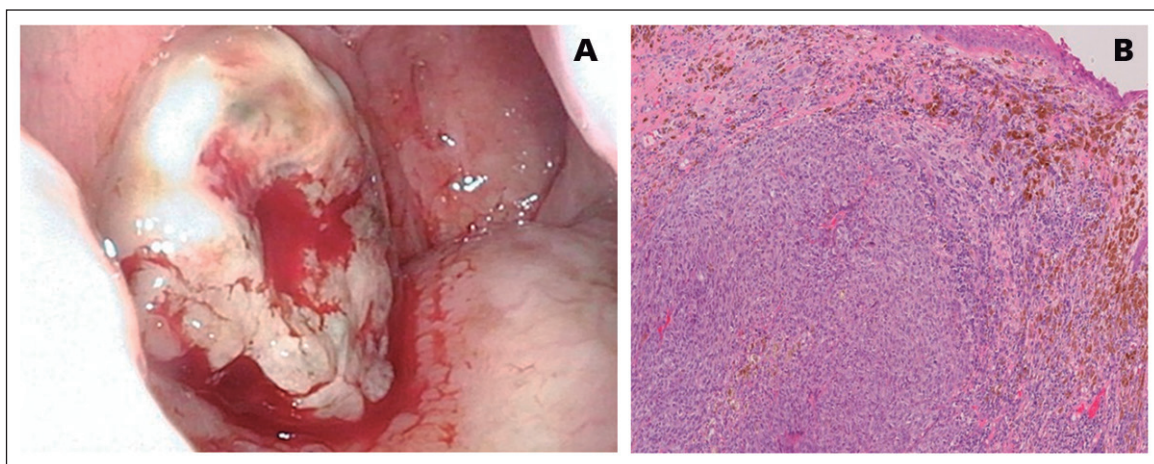


Figura 1. A) A la izquierda, melanoma nasofaríngeo. Imagen mediante visualización fibroscópica: lesión parduzca, excrecente, irregular y friable, con restos de sangre a su alrededor, inmediatamente antes del rodete tubárico derecho. **B)** A la derecha, la tinción de hematoxilina y eosina, muestra células tumorales con pigmentos de melanina y un epitelio superficial (fotomicrografía digital, aumento $\times 10$).

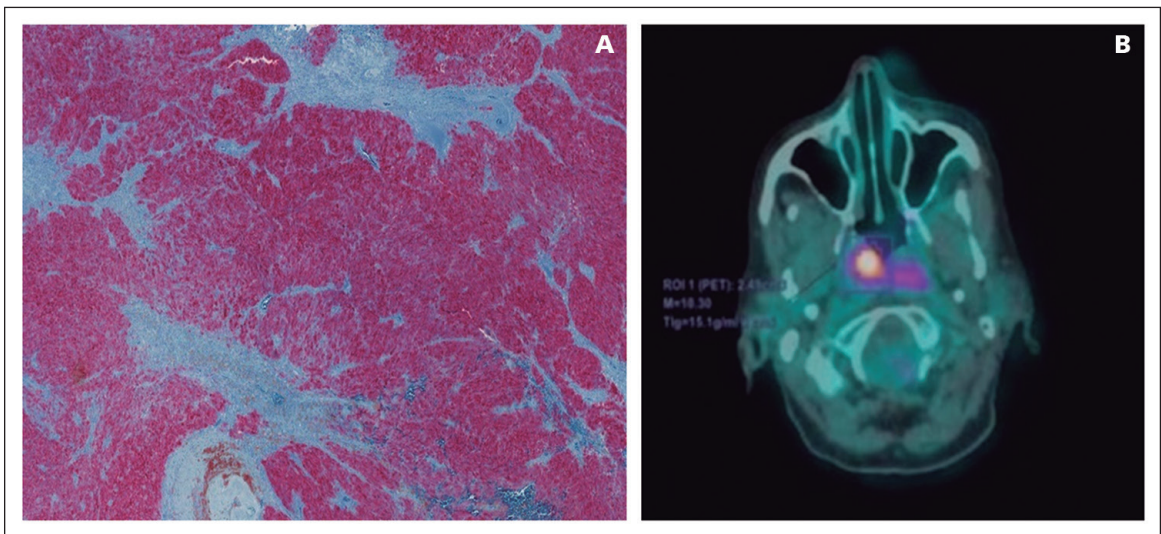


Figura 2. A) A la izquierda, las células tumorales son difusamente positivas (tinción roja) para HMB-45, un marcador común para melanoma (fotomicrografía digital, aumento $\times 4$). **B)** A la derecha, imagen PET-TC: hipercaptación en la pared derecha de la nasofaringe, a nivel del rodete tubárico, compatible con malignidad, en relación con la lesión denominada melanoma.

vo de la paciente. Un año después de la cirugía, nuestra paciente continúa siendo revisada periódicamente en nuestra unidad, sin incidentes ni evidencia de recurrencia locorregional en el momento actual.

Discusión

Las neoplasias malignas del tracto nasosinusal representan aproximadamente el 3% de los tumores malignos de cabeza y cuello⁸. El MM primario de la cavidad nasal y los senos paranasales sigue siendo una neoplasia maligna poco frecuente y poco estudiada, lo que constituye el 0,5%-2% de los melanomas aerodigestivos⁹. La cavidad nasal es la ubicación anatómica más frecuente con respecto a la cabeza y el cuello, específicamente, el tabique nasal^{2,10}. El pico de incidencia se sitúa entre los 50 y 60 años^{1,2}, siendo la epistaxis^{6,11} y la obstrucción nasal unilateral⁴ los síntomas más frecuentes¹⁰. Aunque nuestro paciente acudió al Servicio de Otorrinolaringología por primera vez por esputo hemoptoico, presentó episodios de epistaxis unilateral antes de la cirugía. La evaluación de la extensión de la lesión es esencial y, en ocasiones, se utilizan técnicas como la PET-CT para descartar me-

tástasis a distancia¹². La resección quirúrgica es la modalidad de tratamiento primario para el MM y la radioterapia adyuvante después de la cirugía ofrece un mejor control locorregional incluso para tumores pequeños¹³, aunque su pronóstico depende de la propagación, y la supervivencia general es pobre independientemente del enfoque del tratamiento¹⁰. No están relacionados con la exposición a la radiación ultravioleta, a diferencia de los melanomas cutáneos¹⁴⁻¹⁶.

En cuanto a la técnica quirúrgica, en muchos estudios defienden la rinotomía paralateronasal como la técnica quirúrgica de elección. Para Díaz Molina y cols.¹⁴, en un estudio retrospectivo de 17 pacientes, la técnica quirúrgica de elección fue la rinotomía paralateronasal (10 de los 12 pacientes operados) en lugar de la cirugía endoscópica nasosinusal. Sin embargo, el artículo de Yin y cols.¹⁶, un estudio retrospectivo de 54 pacientes divididos en dos grupos (27 pacientes tratados con cirugía endoscópica y otros 27 pacientes tratados con cirugía abierta), describe que estadísticamente no hubo diferencias significativas en la recurrencia local, supervivencia libre de enfermedad o supervivencia general. Los resultados de la cirugía endoscópica nasosinusal son superiores en el tiempo quirúrgico, menores complicaciones

CASO CLÍNICO

posquirúrgicas y mínimas cicatrices en la cara del paciente y, por lo tanto, mejora la calidad de vida posoperatoria.

La quimioterapia y la inmunoterapia se reservan como tratamiento paliativo, siendo la inmunoterapia una gran promesa en el tratamiento futuro de esta patología¹⁸, con el empleo de bacilo de Calmette-Guérin (BCG) directo sobre el tumor como método inmunosupresor más utilizado. Posteriormente, el interferón ha supuesto otra alternativa para el tratamiento de MM y, actualmente, fármacos como el vemurafenib (inhibidor del BRAF^{V600E}) o el ipilimumab (anticuerpo monoclonal que bloquea la acción CTLA-4) se están destapando como terapias novedosas y prometedoras¹⁴.

Peng y cols.¹, en una serie de 44 casos que diferenciaron los melanomas de la cavidad nasal (37), los senos paranasales (5) y la nasofaringe (2), concluyeron que sólo el estadio clínico afectaba el pronóstico, mientras que la ubicación no se correlacionó con la supervivencia a los 5 años¹⁸. Lo mismo se observa en el estudio de Bijan y cols.¹⁹, un estudio retrospectivo de 19 pacientes, con una supervivencia a 5 años del 23%, donde la etapa clínica inicial del MM es el único valor pronóstico estadísticamente significativo. Un análisis del registro del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) entre 1973 y 2007 identificó varios predictores independientes de una supervivencia general deficiente y libre de enfermedad. Dichos factores incluyen la localización en nasofaringe/seno paranasal, edad mayor de 70 años y metástasis a distancia, estando los dos primeros presentes en nuestra paciente¹⁹. Cabe destacar que hasta el 50% de los pacientes con melanoma mucoso de cabeza y cuello pueden desarrollar metástasis a distancia en cerebro, hígado y pulmones²⁰ y, a pesar del tratamiento, el pronóstico del MM sigue siendo muy pobre, con una alta tasa de recurrencia local y metástasis a distancia, así como una tasa de supervivencia a 5 años del 10%-30% según los estudios, por lo que es necesaria una estrecha vigilancia de estos pacientes^{15,21-23}.

Conclusión

El MM ubicado en cavidad nasal o nasofaringe es una entidad poco común y difícil de

diagnosticar debido a sus síntomas clínicos inespecíficos. Un examen nasofibrolaringoscópico es esencial para el diagnóstico, siendo la inmunohistoquímica y las pruebas de imagen imprescindibles para evaluar la extensión de la lesión. El tratamiento debe planificarse a través de un comité de oncología para discutir diferentes opciones terapéuticas, siendo en la actualidad, la cirugía el tratamiento de elección.

Bibliografía

1. Alves IS, Berriel LG, Alves RT, et al. Sinonasal Melanoma: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Oncol Med*. 2017;2017:8201301. doi: 10.1155/2017/8201301.
2. Núñez VC, Rojas KC, Serdio JA. Melanoma maligno mucoso de cavidad nasal. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2015; 75:152-156.
3. Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27(5):594-611.
4. McLean N, Tighiouart M, Muller S. Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma. *Oral Oncol*. 2008; 44(11):1039-1046.
5. Dauer EH, Lewis JE, Rohlinger AL. Sinonasal melanoma: a clinicopathologic review of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 138(3):347-352.
6. Marcus DM, Marcus RP, Prabhu RS, et al. Rising incidence of mucosal melanoma of the head and neck in the United States. *J Skin Cancer*. 2012; 2012:231693. doi: 10.1155/2012/231693.
7. Manolidis S, Donald PJ. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. *Cancer*. 1997; 80(8):1373-1386.
8. López F, Grau JJ, Medina JA. Consenso español para el tratamiento de los tumores nasosinusales. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2017; 68(4):226-234.
9. Poissonnet G, Castillo L, Dassonville O, Ettore F. Malignant nasosinus melanomas. Literature review on 12 cases. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 1997; 118(3):155-61.
10. Gilain L, Houette A, Montalban A. Melanoma of the mucosa of the nasal cavity and sinuses. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2014; 131(6):365-69.
11. Djiguimé W, Diomandé I, Bonnín N. Malignant melanoma of the nasal septum, a rare tumor,

- occurring in a 54-year-old patient after hereditary retinoblastoma treatment. *Int Med Case Rep J*. 2016; 9:25-28.
12. Maza-Solano JM, Sánchez-Gómez S, Herrero-Salado TM. Nasopharyngeal melanoma: an uncommon entity. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2014; 65 (5):314-16.
 13. Christopherson K, Malyapa RS, Werning JW, Morris CG, Kirwan J, Mendenhall WM. Radiation therapy for mucosal melanoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol*. 2015;38(1):87-89. doi: 10.1097/COC.0b013e31828d73bf.
 14. Díaz-Molina JP, Rodrigo-Tapia JP, Llorente-Pendas JL. Rhinosinus mucous melanomas. Review of 17 cases. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008; 59(10):489-93.
 15. Ziolkowska M, Bien S, Klimas A. The epidemiology and clinical features of malignant melanoma located in the nasal cavity and sinuses. Six case analysis. *Otolaryngol Pol*. 2008; 62(4):500-3.
 16. Yin G, Guo W, Chen X. Prognosis of endoscopic surgery and traditional open resection in the melanoma of the mucosa of the nasal cavity and paranasal sinus. *Melanoma Res*. 2019; 29(1):47-52.
 17. Sayaka K, Mamoru T, Nasahiro T. Mucosal melanoma of the head and neck. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2011; 2: 907-910.
 18. Peng RQ, Wu GH, Chen WK. Clinical characteristics and prognosis of the primary melanoma of the nasal mucosa. Report of 44 cases. *Ai Zheng*. 2006; 25(10):1284-86.
 19. Jethanamest D, Vila PM, Sikora AG, Morris LG. Predictors of survival in mucosal melanoma of the head and neck. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(10):2748-2756.
 20. Meleti M, Leemans CR, Vescovi P. Head and neck mucosal melanoma: experience with 42 patients, with emphasis on the role of postoperative radiotherapy. *Head Neck*. 2008; 30 (12):1543-1551.
 21. McLean N, Tighiourat M, Muller S. Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma. *Oral Oncol*. 2008; 44:1039-46.
 22. Saïd C, Joseph G, David M. Unknown primary nasopharyngeal melanoma presenting as severe recurrent epistaxis and hearing loss following treatment and remission of metastatic disease: A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2015; 10: 232-235.
 23. Manola J, Atkins M, Ibrahim J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol*. 2000; 18(22):3782-3793.

Condrosarcoma del hueso hioides: a propósito de un caso

Chondrosarcoma of the hyoid bone: a case report

Andrés González F.¹, Ignacio Sanhuesa T.¹, Diego Regalado B.²

¹Servicio de Otorrinolaringología,
Complejo Hospitalario De Navarra,
Pamplona, España.

²Servicio de Otorrinolaringología,
Hospital Reina Sofía. Tudela, España.

Los autores declaran no tener
conflictos de interés.

Recibido el 28 de septiembre de
2020. Aceptado el 17 de enero de
2021.

Correspondencia:
Andrés González F.
Calle Carmen 11, 1º A Pamplona
(31001). Navarra, España.
Email: andresgonfer@hotmail.com

Resumen

Los condrosarcomas son cánceres realmente infrecuentes en cabeza y cuello, y más aún en el hueso hioides. Por lo general, son neoplasias que debutan como una masa cervical sin otra sintomatología. Su diagnóstico requiere de estudios de imagen y su tratamiento es fundamentalmente quirúrgico. Comentamos el caso de un paciente de 57 años, desde el diagnóstico de la lesión hasta su tratamiento y seguimiento, y una revisión bibliográfica de esta patología.

Palabras clave: Condrosarcoma, hioides, cabeza, cuello, sarcoma.

Abstract

Chondrosarcomas are a rare type of head and neck cancer, especially in the hyoid bone. They usually make their debut through a cervical mass, without other symptoms. The diagnosis requires image studies, and the treatment is fundamentally surgical. We report the case of a 57 years old patient, from the lesion diagnosis, its treatment and follow up, and a bibliographic review of this pathology.

Keywords: Chondrosarcoma, hyoid, head, neck, sarcoma.

Introducción

Los condrosarcomas son muy poco frecuentes en cabeza y cuello; y aún son más inusuales aquellos que asientan en el hueso hioides. Debutan como una masa indolora en la región central del cuello y requieren de estudios de imagen para su correcto diagnóstico. El tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica con márgenes de seguridad, pudiendo ofrecerse radioterapia complementaria en muy seleccionados casos. El pronóstico de esta patología oncológica depende en gran medida de su índice de malignidad, a su vez dependiente de sus características histopatológicas. De modo que la supervivencia a largo plazo decrece cuanto mayor es el grado de malignidad de esta lesión.

Caso Clínico

Describimos el caso de un paciente de 57 años que, tras un intento de suicidio por

ahorcamiento y posterior estudio de imagen con una tomografía computarizada (TC) cervical para valoración de las posibles lesiones producidas, se identifica una lesión osteolítica de 3,5 cm de diámetro en espacio parafaríngeo derecho con calcificaciones dispersas en su interior (Figura 1). El informe radiológico es compatible con un condrosarcoma.

En la exploración nasofibrolaringoscópica del paciente se evidencia una masa en el espacio parafaríngeo derecho que desplaza la laringe hacia el lado contralateral. Tras ser valorado por el comité oncológico multidisciplinario de cabeza y cuello, se decide realizar estudio de resonancia magnética cervical (RM) para descartar compromiso vascular que imposibilite la intervención. Tras esto, se decide exéresis quirúrgica de la lesión (Figura 2), mediante una incisión centrocervical, inmediatamente superficial al hueso hioides, disección por planos, y exéresis de lesión y hemicuerpo derecho de hioides. No se envían muestras intraoperatorias. No se lleva a cabo linfadenectomía cervical. La lesión se

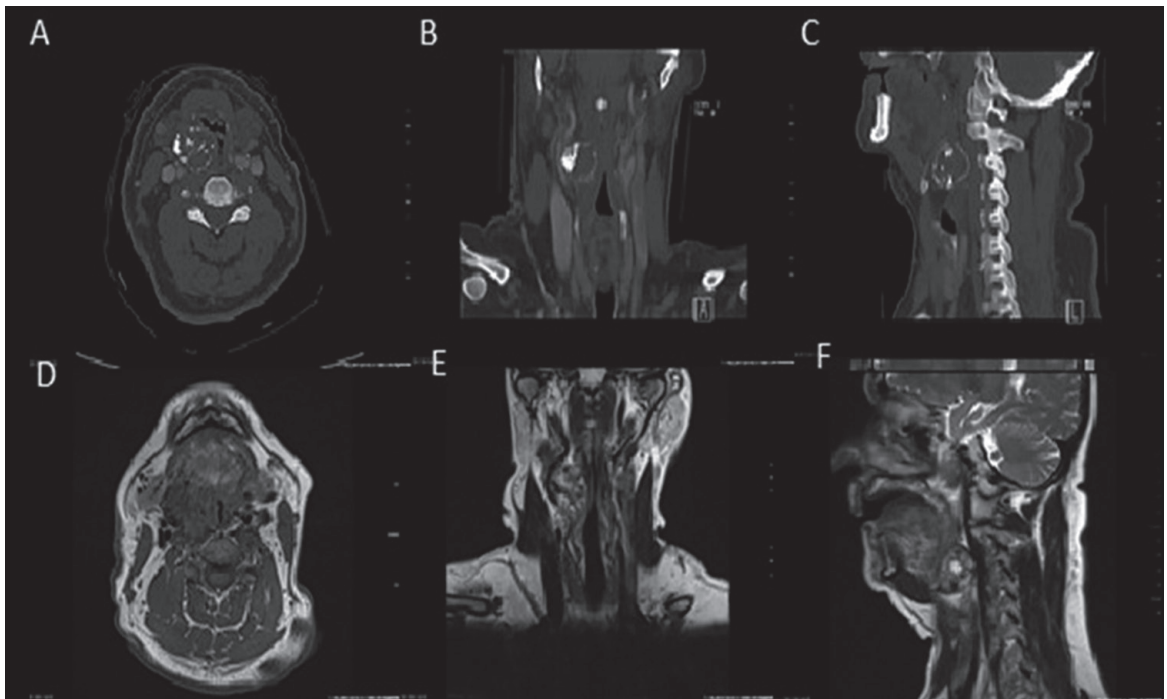


Figura 1. Imágenes del caso clínico. **A, B y C)** Cortes axial, coronal y sagital de lesión en TC. **D, E y F)** Cortes axial, coronal y sagital de lesión en resonancia magnética.

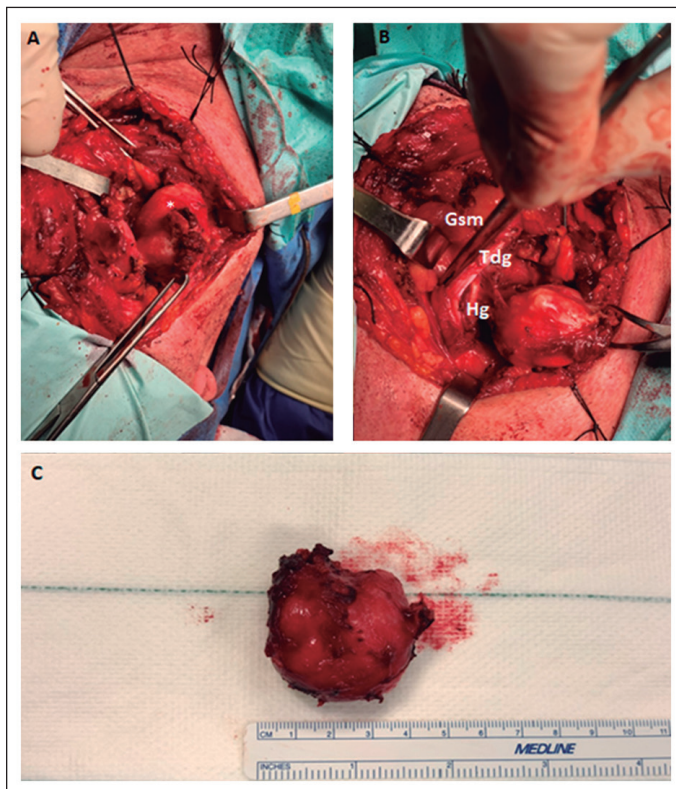


Figura 2. **A)** Esqueletización del hueso hioides de su musculatura superior e inferior, observando masa redondeada en asta mayor derecha. **B)** Exéresis completa de la lesión. En la imagen se observa la glándula submaxilar derecha (Gsm), tendón del digástrico (Tdg) y nervio hipogloso derecho (Hg). **C)** Pieza quirúrgica completa, de aproximadamente 3,5 cm de diámetro mayor.

CASO CLÍNICO

encuentra encapsulada por el periostio. No se realizó estudio anatomopatológico previo a la cirugía.

Discusión

Los condrosarcomas son cánceres óseos caracterizados por la formación de matriz cartilaginosa^{1,2}. Suponen el 11% del total de cánceres óseos primarios y típicamente asientan en pelvis, costillas y huesos largos^{1,2}. Su aparición en cabeza y cuello es de tan solo el 1%-12% de los casos¹, siendo, en estas localizaciones, más frecuente en la base del cráneo, cavidad nasal, maxilar, mandíbula y esqueleto laríngeo^{2,3}. La aparición de un condrosarcoma en el hueso hioides es extremadamente rara aunque deben tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial de una masa submandibular⁴.

Este tipo de tumores se pueden dividir en primarios o secundarios. Los primarios son inusuales y suelen diagnosticarse en la infancia. Los secundarios se originan de lesiones preexistentes como osteocondromas o encondromas y suelen verse entre los 30-60 años². En este artículo se describe el caso de un varón de 57 años que debuta con esta lesión, sin evidencia de alguna previa.

Histológicamente, se clasifican en 3 grados de malignidad en relación con su índice mitótico, tamaño nuclear, patrón de tinción y celularidad. El condrosarcoma de grado 1 (bajo grado) es el más habitual y supone el 60%-65% de los casos. El de grado 2, alrededor del 30%-35% y el de grado 3, el 5%-10% restante⁵. Este último subgrupo es el que presenta mayor potencial metastático, siendo los pulmones y los huesos las regiones donde más frecuentemente disemina. El informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica completa del paciente descrito es compatible con un condrosarcoma de grado 1.

La presentación clínica más habitual suele ser una masa indolora en la región central del cuello^{2,3,6}, lo que se corresponde con el caso descrito. El TC de cuello es útil demostrando las calcificaciones características y la rotura de la cortical ósea. Sin embargo, la RM es más sensible, ya que los condrosarcomas típicamente son hipointensos con realce periférico en T1, e hiperintensos en T2⁶. El diagnóstico histo-

lógico puede hacerse con una punción con aguja fina o gruesa, no siendo recomendada la biopsia abierta de la lesión por el riesgo de diseminación⁵.

La cirugía suele ser el tratamiento de elección. Si la resección es completa, no hace falta un tratamiento adyuvante porque el tumor suele estar encapsulado en el periostio, sin invasión de tejidos vecinos. En todos los grados de condrosarcoma, hay un 5%-7% de posibilidad de afectación ganglionar, por lo que no se recomienda el vaciamiento cervical funcional⁶. Sin embargo, si los márgenes quirúrgicos no son adecuados, es recomendable ampliar la cirugía antes de ofrecer radioterapia⁶. En caso de ser necesaria la radioterapia, se recomiendan dosis > 70 Gy para tumores no reseables, o de 60-70 Gy en caso de márgenes quirúrgicos afectados⁵. La radioterapia también debe ofrecerse como tratamiento adyuvante en aquellos casos de alto grado de malignidad. Una revisión sistemática de 107 casos de condrosarcoma en hueso y tejidos blandos sugiere que hay un mejor control de la enfermedad en pacientes que recibieron radioterapia complementaria, aunque la diferencia no fue significativa⁷. En nuestro caso, la cirugía consiguió la exéresis completa, confirmando la ausencia de invasión de márgenes por el estudio anatomopatológico posquirúrgico, y al ser de bajo grado no recibió tratamiento adyuvante.

La terapia fotodinámica es anecdótica. Sólo está descrita en el caso de un paciente que rechazó la cirugía por las posibles secuelas funcionales de la misma⁸. Las posibles secuelas quirúrgicas incluyen disfonía y disfagia. La primera ocurre si hay afectación laríngea y la segunda se debe a la resección total o parcial del hueso del hioides⁹. En el caso descrito, existe disfagia consecuente de la intervención, con clara mejoría progresiva mediante rehabilitación.

La recurrencia y las metástasis son habituales en zonas en donde no es posible asegurar un margen quirúrgico adecuado. Esto sucede en ciertas áreas de la cabeza y el cuello, costillas o pubis. La tasa de supervivencia es de 90% para el grado 1, de 81% para el grado 2 y del 43% para el grado 3². Esto se debe a que las metástasis a distancia son raras en los de tipo 1, pero pueden llegar hasta el 70% en los de tipo 3¹⁰. Esta es la razón por la que estos pacientes

deben tener un seguimiento estrecho, que debe de incluir una placa de tórax cada 6 meses al ser el pulmón el sitio de metástasis más habitual². Nuestro paciente, después de 12 meses de seguimiento, no presenta recidiva.

Conclusión

El condrosarcoma es un tumor poco habitual dentro de la oncología de cabeza y cuello. Tanto el TC como la RM son útiles en el diagnóstico, pero es fundamental contar con la histología para el pronóstico. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección. Es necesario un seguimiento del paciente a largo plazo por la posibilidad de recidiva.

Bibliografía

1. Tachino H, Fushiki H, Ishida M, Watanabe Y. A Low-Grade Chondrosarcoma Presenting as an Unusual Cervical Mass in the Hyoid Bone: A Case Report. *J Med Case Rep.* 2012;6:21. doi: 10.1186/1752-1947-6-21.
2. Caglar O, Karatag O, Avci A, Derekooy S. An Unusual Cervical Mass in the Hyoid Bone: Intermediate-Grade Chondrosarcoma. *Case Rep Otolaryngol.* 2019;2019:7170832. doi: 10.1155/2019/7170832.
3. Horta M, Fernandes L, Borges A. Chondrosarcoma of the Hyoid Bone: An Atypical Site of a Sarcoma of the Head and the Neck. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015212291. doi: 10.1136/bcr-2015-212291.
4. Rito M, Cabrera RA. Chondrosarcoma of the hyoid bone: A diagnostic pitfall in the submandibular region. *Diagn Cytopathol.* 2015;43(11):933-936. doi: 10.1002/dc.23328.
5. Maki D, Mori T, Teshima M, et al. Chondrosarcoma of the hyoid bone - Report of a case and a literature review of the suitable treatment strategy. *Auris Nasus Larynx.* 2017;44(5):629-634. doi: 10.1016/j.anl.2016.09.004.
6. Zhang I, Zaorsky NG, Abraham JA, Tuluc M, Curry JM, Bar-Ad V. Chondrosarcoma of the hyoid bone: case report and review of current management options. *Head Neck.* 2014;36(7):E65-E72. doi: 10.1002/hed.23373.
7. Xu J, Li D, Xie L, Tang S, Guo W. Mesenchymal chondrosarcoma of bone and soft tissue: a systematic review of 107 patients in the past 20 years. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122216. doi: 10.1371/journal.pone.0122216.
8. Nhembe F, Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, Hopper C. Chondrosarcoma of the hyoid treated with interstitial photodynamic therapy: case study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2009;6(3-4):235-237. doi: 10.1016/j.pdpdt.2009.09.004.
9. Hirunpat S, Prueganusak K, Sinruk Y, Tanomkiat W. Chondrosarcoma of the hyoid bone: imaging, surgical, and histopathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(1):123-125.
10. Saki N, Akhlagh SN, Mostofi NE, Ahmadi K. Chondrosarcoma of the hyoid bone: imaging, surgical, and histopathologic correlation. *Laryngoscope.* 2008;118(7):1211-1213. doi: 10.1097/MLG.0b013e318170f8bd.

Osteoma de oído medio asintomático

Asymptomatic middle ear osteoma

Andrés Caballero G.¹, Laura Riera T.¹, Dolores Alonso B.²

¹Servicio de Otorrinolaringología,
Hospital Universitario Puerta del
Mar. Cádiz, España.

²Servicio de Otorrinolaringología,
Hospital Universitario Clínico San
Cecilio. Granada, España.

Los autores declaran no tener
conflictos de interés.

Recibido el 1 de diciembre de
2020. Aceptado el 11 de enero
de 2021.

Correspondencia:

Andrés Caballero G.

Avda Ana de Viya, Nº 21.

CP: 11009.

Hospital Universitario Puerta del

Mar

Servicio de Otorrinolaringología.

Cádiz, España.

Email: handres@gmail.com

Resumen

El osteoma de oído medio es un tumor poco común, de crecimiento lento y características benignas. Frecuentemente cursa de forma asintomática y su diagnóstico suele ser casual como en el caso que exponemos. Se presenta el caso de un varón de 26 años, que consultó por odinofagia y otalgia derecha en el contexto de una infección de vía aérea alta. Al explorarlo mediante otoscopia se visualizó en el oído izquierdo una lesión blanquecina y redondeada retrotimpánica compatible con osteoma de oído medio. El tratamiento de elección en pacientes con osteomas de oído medio sintomáticos es la cirugía. Sin embargo, en pacientes asintomáticos el seguimiento es la opción más recomendada.

Palabras clave: Oído medio, osteoma, pérdida auditiva conductiva, hueso temporal, tomografía computada.

Abstract

The middle ear osteoma is a benign, infrequent, slow-growing tumor. This lesion is frequently asymptomatic and its diagnosis is usually accidental, as the case presented here. We present a case of a 26-year-old man who consulted for odynophagia and right ear pain in the context of an upper airway infection. By otoscopy in the left ear, we observed a whitish retrotympanic lesion that was compatible with a middle ear osteoma. To manage symptomatic patients with middle ear osteomas, surgery is the treatment of first choice. Nevertheless, for asymptomatic patients, follow up is recommended.

Keywords: Middle ear, osteoma, conductive hearing loss, temporal bone, computed tomography.

Introducción

Los osteomas son tumoraciones benignas muy frecuentes en el hueso temporal. Su localización habitual suele ser en el conducto auditivo externo (CAE) y, aunque existen distintas teorías (genética, inflamatoria, etc.), son de etiología desconocida¹. Los osteomas se presentan como lesiones unilaterales, redondeadas, únicas y pediculadas; y suelen localizarse en el área más externa del CAE óseo. Hay que diferenciarlos de otras lesiones comunes conocidas como exóstosis: son masas planas, elevaciones de hueso no tumorales; de base ancha, bilaterales y de situación más profunda en el CAE. La etiología de las exóstosis es conocida y está claramente relacionada con la exposición continuada al agua fría²; de hecho,

las exóstosis son vulgarmente conocidas como “oído de surfista”.

Los osteomas también pueden hallarse en el oído medio, aunque esta situación es mucho menos frecuente¹. El síntoma más habitual de los osteomas de oído medio es la hipoacusia de conducción (69,4%), aunque frecuentemente son asintomáticos (16,7%) y su diagnóstico es incidental².

Caso Clínico

Varón de 26 años, sin antecedentes personales de interés, que consulta por odinofagia y otalgia derecha de tres días de evolución en el contexto de un cuadro catarral. En la exploración física observamos la faringe eritematosa

y la otoscopia del oído derecho sin alteraciones. En el oído izquierdo se objetivó una lesión blanquecina retrotimpánica a nivel de promontorio y cercana al mango del martillo. Dada la situación de la lesión, se sospechó que pudiera tratarse de un colesteatoma secundario a la colocación de un drenaje transtimpánico, cirugía o tras trauma directo de la membrana timpánica. Sin embargo, el paciente no presentaba antecedentes previos de este tipo y su membrana timpánica era totalmente traslúcida, sin evidencia de miringoesclerosis ni cicatrices. Dado que tampoco había padecido otitis de repetición en la infancia, se sospecha entonces de un colesteatoma congénito y se solicita una tomografía computarizada (TC) de oídos (Figuras 1 y 2).

En el TC se aprecia una lesión de densidad calcio, bien delimitada en el oído medio, apoyada sobre el promontorio que mide 1 x 1,4 mm de diámetro en los planos transversal y anteroposterior. La audiometría tonal mostraba umbrales auditivos dentro de la normalidad. Se decide exploración bajo anestesia local y mirigotomía simple; palpándose la lesión

que presenta una consistencia dura, fija y no móvil. Dada la localización de la lesión y que el paciente se encontraba asintomático, se propone seguimiento, continuando asintomático al día de hoy.

Discusión

Yoon y cols.² publicaron un artículo en 2014 donde, además de presentar dos casos de osteoma en oído medio, realizaron una revisión de 34 casos publicados con anterioridad (en total 36 casos). Llegaron a la conclusión de que el osteoma de oído medio aparecía el doble en varones que en mujeres 2:1 (otros autores como Abouzayad en su publicación de 2015, baja esta proporción a 1,75:1 varón/mujer³), siendo más frecuente en pacientes jóvenes (media de 28,5 años), siendo el síntoma principal la hipoacusia transmisiva (67,6%). Dependiendo de su localización pueden presentar otros síntomas, aunque son menos frecuentes: síntomas vestibulares, parálisis facial, otorrea, secreción o acúfeno. Aquellos

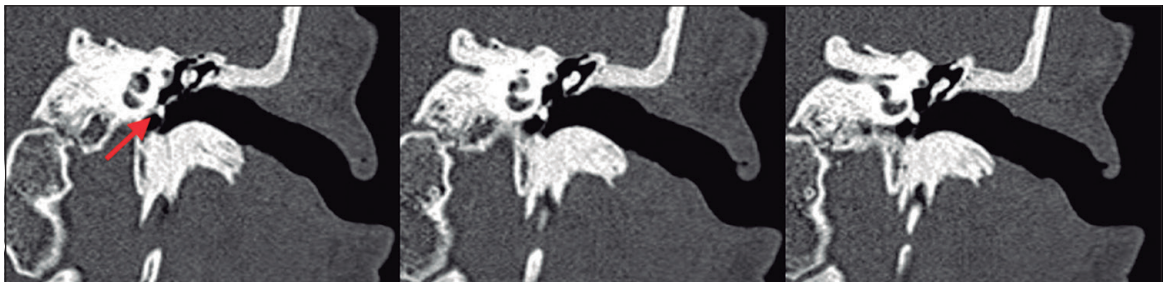


Figura 1. Tomografía computada de oídos, cortes coronales seriados del oído izquierdo. Se aprecia el osteoma de oído medio sobre el promontorio (flecha).

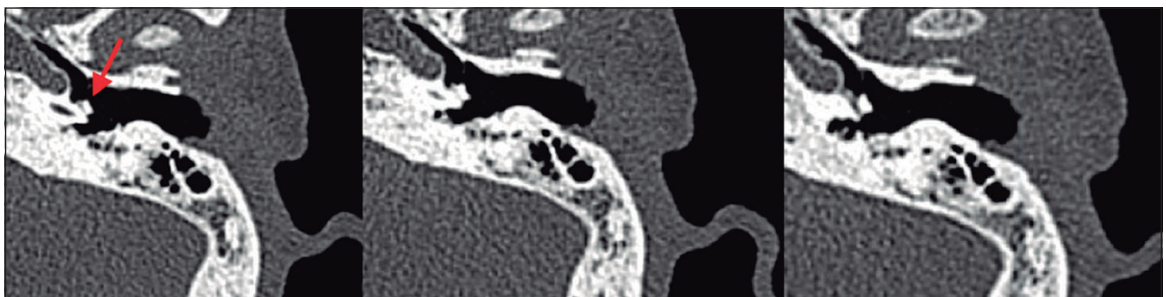


Figura 2. Tomografía computarizada de oídos, cortes axiales seriados del oído izquierdo. Se visualiza el osteoma sobre el promontorio (flecha).

CASO CLÍNICO

osteomas que no afectan a la cadena osicular, suelen cursar como asintomáticos. Se localizan mayoritariamente en el promontorio (33,3%), yunque (13,9%), proceso piramidal (11,1%) y epítimpano (11,1%)².

Puesto que el artículo de Yoon y cols.² se publicó en 2014, planteamos la actualización de su base de datos. Para ello realizamos una búsqueda en PUBMED mediante los MESH (“Ear, Middle”[Mesh]) y (“Osteoma”[Mesh]) con el operador booleano AND y restringiendo la fecha de publicación desde el año 2013 a la actualidad (noviembre del año 2020). Se localizan 10 artículos, de los cuales 8 de ellos exponen casos clínicos de osteomas en oído medio no incluidos en la revisión de Yoon y cols.², y una de estas publicaciones presenta 2 pacientes. Se completa la búsqueda lanzándola nuevamente con el texto simple “Ear, Middle AND Osteoma” eliminando las publicaciones obtenidas en la búsqueda anterior con el operador booleano NOT [NOT (“Ear, Middle”[Mesh] AND “Osteoma”[Mesh])] y restringiéndola a la misma fecha. Se localizan 26 publicaciones más, de las cuales sólo 4 presentan nuevos casos de osteomas en oído medio. En total, incluyendo nuestro caso, se añaden 14 pacientes más a la base de datos creada por

Yoon y cols.² (Tabla 1).

Se estudian datos biométricos (edad y localización de la lesión) además del síntoma principal. Se realiza análisis de los datos mediante el paquete estadístico SPSS V.25. Estudiamos a 50 pacientes, 22 mujeres (44%) y 28 varones (56%). La edad oscila entre los 4-57 años, con una media de 29,54 años y una mediana en 28,5 años; el 75% de los pacientes eran menores de 42 años. En el 40% de los casos la lesión se situaba en el promontorio, el 12% en el epítimpano, el 12% en el yunque y el 8% en el proceso piramidal. La hipoacusia de transmisión es el síntoma más frecuente y aparece en el 62% de los casos, seguida de los asintomáticos que son el 18% de los casos y la hipoacusia mixta que la presentan el 14% de los pacientes estudiados.

Hay que destacar que, al analizar los datos tras actualizar la base, la proporción varones/mujeres es de 1,3:1 en vez de 2:1 como había publicado Yoon y cols.² en su estudio. El resto de los parámetros no presentaban cambios importantes.

El tratamiento de elección para el osteoma de oído medio es la resección quirúrgica. El oído medio es una cavidad de pequeño tamaño (habitualmente oscila entre 1-1,5 centíme-

Tabla 1. Osteomas de oído medio en la literatura

Autor	Sexo	Edad	Fecha	Localización	Síntoma
Yuan et al. ⁴	Mujer	38	2013	Estribo	Hipoacusia mixta
Sáez et al. ⁵	Mujer	36	2014	Promontorio	Ninguno
Toro et al. ⁶	Mujer	33	2014	Promontorio	Hipoacusia de transmisión
Chang et al. ⁷	Mujer	14	2014	Promontorio	Hipoacusia de transmisión
Curtis et al. ⁸	Mujer	49	2014	Hipotímpano	Hipoacusia de transmisión
Park et al. ⁹	Mujer	4	2014	Promontorio	Ninguno
Abouzayd et al. ³	Mujer	56	2015	Epítimpano	Hipoacusia de transmisión
Molher et al. ¹	Varón	23	2018	Promontorio	Hipoacusia mixta
Garov et al. ¹⁰	Mujer	29	2019	Yunque	Hipoacusia mixta
Garov et al. ¹⁰	Varón	31	2019	Epítimpano	Hipoacusia mixta
Gülşen ¹¹	Varón	21	2019	Promontorio	Hipoacusia de transmisión
Saylisoy ¹²	Mujer	53	2020	Trompa de Eustaquio	Otitis media
Falcioni et al. ¹³	Mujer	36	2020	Promontorio	Hipoacusia de transmisión
Caballero et al.	Varón	26	2021	Promontorio	Ninguno

tros cúbicos en el adulto, y es aún más pequeño en los niños). Está en íntimo contacto con estructuras nobles cuya lesión podría perjudicar seriamente a la calidad de vida del paciente. Dependiendo de la localización en la que se encuentre la lesión, la intervención quirúrgica podría tener las siguientes complicaciones más frecuentes: hipoacusia y/o acúfeno (si se lesiona la cóclea), vértigo crónico (si afecta al vestíbulo o a los canales semicirculares, principalmente al canal semicircular lateral por ser el más expuesto), parálisis facial (por lesión del nervio facial en su segunda o tercera porción), fistula de líquido cefalorraquídeo (por lesión del tegmen tympani) o sangrado importante (por lesión de la arteria carótida interna o del bulbo de la vena yugular interna según asiente la lesión en la pared anterior o inferior de la caja timpánica). Dado el riesgo que presenta la cirugía, y que en un gran número de pacientes los osteomas de oído medio cursan asintomáticos; muchos otólogos optan por la observación y seguimiento de las lesiones, reservándose la cirugía para los casos más severos o sintomáticos. Park⁹ en un artículo publicado en 2014 refiere que si el osteoma de caja es asintomático no es necesaria su exéresis quirúrgica y recomienda un seguimiento periódico con exploración otoscópica, audiométrica y TC; y en caso de un crecimiento excesivo que produzca pérdida de audición, obstrucción de la trompa de Eustaquio o afectación de la cadena osicular, debería de considerarse la cirugía. Esta teoría de la actitud expectante es apoyada por autores como Molher¹, Güls en¹¹ o Marchioni¹⁴. Este último plantea distintos abordajes quirúrgicos dependiendo de la extensión de la lesión y la afectación de tejidos vecinos; así lesiones pequeñas y localizadas podrían ser intervenidas mediante abordaje transcanal, y otras mayores o con afectación de otras estructuras podrían precisar un abordaje retroauricular o incluso una mastoidectomía¹⁴.

La TC de alta resolución es la prueba de imagen más recomendada para el estudio de los osteomas de oído medio. La TC valora muy bien las estructuras óseas y por eso es muy útil para estudiar la situación y los límites de estos tumores, además de objetivar si existe afectación de la cadena osicular y/o del acueducto de Falopio y, por tanto, del nervio facial¹¹.

Conclusión

El osteoma de oído medio parece ser más frecuente en varones que en mujeres. Hasta ahora se sospechaba que en una proporción 2:1 o 1,75:1; aunque tras la actualización de la base de datos presentada en este artículo esta proporción podría ser de hasta 1,3:1.

El osteoma de oído medio es más frecuente en pacientes jóvenes, suele aparecer más habitualmente en el promontorio y el síntoma que presentan los pacientes más frecuentemente es una hipoacusia de transmisión. La extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección. Aunque parece adecuado mantener una actitud expectante en aquellos pacientes que no tengan síntomas; ya que, dadas las características y la situación de la lesión, la cirugía no está exenta de riesgos.

Bibliografía

1. Molher J, De Mones Del Pujol E, Do Santos Zounon A, Darrouzet V, Bonnard D. Middle ear osteoma causing mixed hearing loss: A case report. *J Int Adv Otol.* 2018;14(3):493-6.
2. Yoon YS, Yoon YJ, Lee EJ. Incidentally detected middle ear osteoma: Two cases reports and literature review. *Am J Otolaryngol.* 2014;35(4):524-8. doi: 10.1016/j.amjoto.2014.03.010.
3. Abouzayd M, Seguir A. Epitympanic osteoma of the middle ear: A case report and literature review. *Rev Laryngol Otol Rhinol.* 2015;136(2):81-3.
4. Yuan W, Chen L, Jiang X, Zhang X. Osteoma of stapes in the middle ear: A case report. *Otol Neurotol.* 2013;34(8):119-20.
5. Sáez Martínez ME, Rodríguez Sánchez D, Sánchez Jiménez RM. Osteoma del promontorio: Un hallazgo casual. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2014;65(1):64-5. doi: 10.1016/j.otorri.2012.05.006.
6. Toro PC, Castillo ÀC, Moya Martínez R, Domènech Juan I. Middle Ear Promontory Osteoma. *Am J Otolaryngol.* 2014;35(5):626-7. doi: 10.1016/j.amjoto.2014.07.005.
7. Chang TS, Lai W Sen, Kuo CY, Wang CH. Osteoma of the middle ear. *Ear Nose Throat J.* 2014;93(10):E43.
8. Curtis K, Bance M, Carter M, Hong P. Middle ear osteoma causing progressive facial nerve weakness: A case report. *J Med Case Rep.* 2014;8(1):1-3.
9. Park HJ, Eom TH, Cho YB, Jang CH. Osteoma of the promontory mimicking a congenital cholesteatoma. *Korean J Audiol.* 2014;18(1):38-40.
10. Garov E, Zelikovich E, Ivoylov A, Sidorina N,

CASO CLÍNICO

- Kaloshina A, Garova E. Middle ear osteoma: case report and literature review. *Vestn Otorinolaringol.* 2019;55-60.
11. Gülşen S. Promontory osteoma mimicking otosclerosis: Case report. *J Laryngol Otol.* 2019;133(12):1107-9.
 12. Saylisoy S. Multiple Osteomas of Eustachian Tube Causing Ipsilateral Otitis Media. *Curr Med Imaging.* 2020;16(8):1052-4.
 13. Falcioni M, Bertoli G, Ciavarro G. An uncommon cause of conductive hearing loss. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(6). doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102717.
 14. Marchioni D, Alicandri-Ciufelli M, Gioacchini FM, Bonali M, Presutti L. Transcanal endoscopic treatment of benign middle ear neoplasms. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(12):2997-3004.

Espasmo hemifacial: experiencia en un centro terciario

Hemifacial spasm: our experience in a tertiary referral hospital

Eduard D. Neumann R.¹, Alfons Gutiérrez B.¹, Julia De Juan B.¹,
Albert Pujol O.¹, María del Prado Venegas P.¹, César Orús D.¹

Resumen

El espasmo hemifacial consiste en un infrecuente trastorno del movimiento que afecta a la musculatura inervada por el nervio facial, en especial la de la hemicara superior. Existen dos formas clínicas, una primaria en la que la causa subyacente está representada por un conflicto neurovascular, y una secundaria, en la que la alteración del nervio facial es producida por algún tipo de lesión ocupante de espacio. Resulta de especial interés para el otorrinolaringólogo conocer esta entidad y ser capaz de diferenciar ambas formas clínicas dado el diferente enfoque terapéutico que pueden requerir. Aportamos una visión general de esta patología repasando su epidemiología y fisiopatología, además, de nuestra experiencia en forma de una serie de cuatro casos que ilustran las variadas formas de presentación de esta entidad, así como los signos y síntomas de alarma que pueden ayudar a realizar un correcto diagnóstico y manejo.

Palabras clave: espasmo hemifacial, trastorno movimiento, conflicto neurovascular, nervio facial.

Abstract

Hemifacial spasm consists of an infrequent movement disorder involving facial muscles, especially those from the upper half of the face. Two different clinical presentations are described. Primary hemifacial spasm is defined by a neurovascular conflict, and secondary occurs when facial nerve is damaged by a space occupying lesion. It is of special interest for the otorhinolaryngologist to get to know about this condition and to be able to acknowledge its clinical presentations due to the different therapeutical approach that may be needed for each of them. We contribute with a general vision of this entity reviewing its epidemiology and pathophysiology. Furthermore, we show our experience by sharing a four-case series which we believe to illustrate the different ways of presentation as well as the alarm signs and symptoms that may be helpful in order to accomplish an accurate diagnose and treatment.

Keywords: hemifacial spasm, movement disorder, neurovascular conflict, facial nerve.

Introducción

El espasmo hemifacial consiste en un trastorno del movimiento de la musculatura facial caracterizado por contracciones involuntarias de los músculos inervados por el nervio facial. Las contracciones pueden ser breves y localizadas o bien ocurrir en salvas e incluso ser persistentes provocando una contractura de toda la hemicara de forma tónica. La musculatura que con más frecuencia se ve afectada es la orbicular de los ojos y el área cigomática¹.

El primer caso descrito de esta entidad sea posiblemente el de una mujer de 56 años descrito por el Dr. Schultze en 1875. El estudio *post mortem* de la paciente reveló un aneurisma gigante de la arteria vertebral que comprimía el nervio facial. Pocos años después, el Dr. Gowers en 1899 también describió un caso similar². Aunque su prevalencia es difícil de estimar dado el infradiagnóstico, la literatura está de acuerdo en que la prevalencia es aproximadamente de 9,8/100.000 habitantes. La edad media de inicio del cuadro suele estar entorno

¹Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, España.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 26 de noviembre de 2020. Aceptado el 30 de noviembre de 2020.

Correspondencia:
Eduard D. Neumann R.
Servicio de Otorrinolaringología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
Universidad Autónoma de Barcelona
Barcelona, España.
Email: neumannrul.ian@gmail.com

CASO CLÍNICO

a la 4^a-6^a década de la vida según la mayoría de las series. Existe además una diferencia de incidencia en cuanto a sexos, estando definida una predominancia del sexo femenino con una ratio de hasta 3:1 según la serie^{3,4}. Casos familiares han sido descritos, aunque representan como mucho un 2%-3% en las series más amplias¹.

Existen dos formas clínicas de espasmo hemifacial: una primaria y una secundaria. La primaria es el resultado de una compresión vascular sobre el nervio facial. Las formas secundarias agrupan un conjunto de entidades en las que ocurre una alteración del propio nervio facial a lo largo de su recorrido desde el conducto auditivo interno hasta el foramen estilomastoideo⁵. Entre ellas, lesiones del ángulo pontocerebeloso o malformaciones arteriovenosas que afecten al tronco cerebral⁶. También infecciones como una otitis media descontrolada o un colesteatoma con afectación de fosa craneal posterior pueden corresponder a la causa subyacente en las formas secundarias.

Fisiopatología

El nervio facial surge del tronco del encéfalo en una zona situada entre la protuberancia y el bulbo raquídeo. La porción de nervio que emerge del tronco recibe el nombre de *root exit zone* (REZ). Al final de dicha zona de emergencia, existe lo que se conoce como *transition zone* (TZ), donde se produce la transición de oligodendrocitos (mielina central) a células de Schwann (mielina periférica). Esta zona es especialmente vulnerable a la compresión dado que no presenta una cobertura de epineuro ni perineuro².

En las formas primarias, el conflicto neurovascular suele deberse a un *loop* arterial. Las series clásicas sugieren que la arteria protagonista en la mayoría de los casos es la arteria cerebelosa antero inferior (AICA), seguida de la arteria cerebelosa postero inferior (PICA) y de la arteria vertebral. Sin embargo, en una revisión del año 2017⁷ que incluye 11 series (n = 2.829 casos), el vaso que más frecuentemente se vio implicado fue la PICA (47,2%) seguido de la AICA (45,9%) y la arteria vertebral (17,5%). No obstante, los porcentajes

ofrecidos por los diferentes autores son, en ocasiones, dispares. El trabajo revisado argumenta que este hecho puede deberse a una dificultosa identificación intraoperatoria del vaso involucrado⁷.

La forma en que esta hiperexcitabilidad se propaga está en debate. Existen dos teorías defendidas. La teoría periférica sugiere que la compresión vascular provoca una desmielinización responsable de descargas nerviosas ectópicas y espontáneas. Esta teoría propone, además que dichos impulsos se transmiten de forma lateral entre las diferentes ramas del nervio facial, a través de lo que se conoce en la literatura como *cross-talk* que precisamente sería más factible en la TZ, donde recordemos, las fibras nerviosas no disponen de tejido conectivo y son más susceptibles a la compresión. A nivel electromiográfico esta respuesta puede determinarse y se conoce como *lateral spread response* (LSR)². Al estimular la rama temporal, se obtiene una respuesta directa en el músculo frontal y una respuesta anormal (LSR) en el músculo inervado por la rama mandibular. De esta manera se pone de manifiesto este fenómeno de comunicación nerviosa¹. La teoría central propone que la hiperexcitabilidad viaja de forma retrógrada hasta el núcleo motor del nervio facial a través del cual, las LSR, se transmiten de forma retrógrada hacia otras neuronas de otras ramas del nervio facial¹.

Diagnóstico y formas secundarias en ORL

Las contracciones involuntarias de la hemicara superior son fácilmente identificables y el "otro signo de Babinski" es un hallazgo que ha demostrado tener gran sensibilidad (86%) y especificidad (100%) en el diagnóstico del espasmo hemifacial. Consiste en la contracción simultánea e involuntaria de la musculatura orbicular de los ojos y la musculatura frontal provocando un cierre del ojo a la vez que se eleva la ceja del paciente⁴.

Herramientas como la EMG y la resonancia magnética (RM) son esenciales para confirmar el diagnóstico y diferenciar las formas primarias de las secundarias. La RM de alta resolución con secuencias en T2 y T1 con contraste son imperativas hoy en día, especialmente en el contexto de la planificación quirúrgica⁸.

La historia clínica, junto con una exploración física y las pruebas complementarias adecuadas, facilitarán el proceso del diagnóstico diferencial del espasmo hemifacial. Entre ellos, cabe mencionar el blefarospasmo, el espasmo posparálisis y las mioquimias. Otras entidades como los espasmos psicógenos, los tics faciales o las distonías oromandibulares pueden dificultar el proceso diagnóstico por ser entidades imitadoras^{1,4}.

Como otorrinolaringólogos nos interesa identificar aquellos casos que puedan tratarse de un espasmo hemifacial secundario. Deben llamar la atención datos clínicos de la anamnesis como la hipoacusia, los acúfenos o la otorrea que acompañen a un espasmo hemifacial. En el mismo sentido, un espasmo hemifacial que progresa a parálisis fácil debe alertarnos. En estos casos, es obligada la realización de una RM para descartar la presencia de lesiones que afecten al nervio facial como, por ejemplo, una lesión que ocupe el ángulo ponto cerebeloso.

Manejo: médico y quirúrgico

El objetivo del manejo médico es el de reducir el número y la magnitud de las contracciones musculares anómalas. El enfoque que se plantea de forma inicial se basa en la utilización de la toxina botulínica, que evita la conducción de impulsos neuromusculares provocando así una parálisis muscular transitoria⁹.

Según la literatura se trata de un tratamiento efectivo y con pocos efectos secundarios. A saber, se han descrito ptosis palpebral (15%), paresia facial transitoria o leves asimetrías (23%)⁹. El tipo de toxina más utilizada es la toxina tipo A y se suele inyectar entre 10-34 unidades en la musculatura orbicular de los ojos, en el corrugado frontal, en la musculatura cigomática, en buccinador y masetero. El contrapunto principal de este tratamiento es su efecto temporal¹⁰.

En un número importante de trabajos entre los que destaca un estudio multicéntrico de 10 años de duración, se reportan tasas de éxito que van desde el 75% hasta el 100%^{9,11}.

El enfoque quirúrgico se puede plantear en pacientes en los que la toxina botulínica no ha sido efectiva o que directamente rechazan esa opción, así como en los casos severos. La microdescompresión vascular (MVD, por sus siglas en inglés) persigue evitar el con-

tacto entre el vaso y el nervio facial. Algunos trabajos² defienden que las LSR desaparecen de forma intraoperatoria al realizarse esta intervención.

La tasa de éxito según series grandes es de entre el 85%-90%. No obstante, es importante tener en cuenta los potenciales riesgos de este tipo de intervención que, recordemos, se realiza de forma electiva en una entidad benigna. Entre ellos cabe resaltar el propio riesgo anestésico, la parálisis facial permanente (1%-2%), la hipoacusia permanente (2%-3%) y la fistula de líquido cefalorraquídeo (< 2%)¹².

Casos Clínicos

En nuestro servicio contamos con cuatro casos de espasmo hemifacial de los cuales tan solo el primero corresponde a un espasmo hemifacial primario. Los datos relevantes de cada caso se encuentran resumidos en la tabla adjunta (Tabla 1). Resulta especialmente relevante el progreso clínico de los espasmos hemifaciales hacia parálisis facial observado en el 50% de los casos. En el proceso diagnóstico fue crucial el papel de la RM en todos los casos.

Conclusión

El espasmo hemifacial es una entidad poco frecuente, pero pensamos que, desde el punto de vista otorrinolaringológico, más allá del debate en torno a la fisiopatología, debemos conocer su existencia y saber diferenciar sus formas clínicas primarias y especialmente las secundarias. Las formas clínicas secundarias deben ser sospechadas si existe clínica acompañante. El estudio mediante RM es de obligada realización en estos casos. Los casos expuestos pretenden hacer visible las diferentes formas de presentación que puede tener esta enfermedad, así como los signos de alarma que nos deben alertar. Por otro lado, pretenden mostrar que la indicación quirúrgica debe adecuarse siempre a la magnitud de los síntomas dadas las potenciales secuelas. Además, remarcar que el tratamiento médico basado en toxina botulínica tipo A puede ser una opción satisfactoria a pesar de no representar una alternativa curativa.

CASO CLÍNICO

Tabla 1. Relación detallada de los casos descritos. EH espasmo hemifacial, MVD descompresión microvascular

Número	Género y edad	Forma clínica	Síntoma inicial	Etiología	Tratamiento	Estado actual
1	H 62	EH primario	EH superior	AICA	Toxina botulínica Cirugía MVD	Sin síntomas
2	H 45	EH secundario	EH progresivos a parálisis	Recidiva colesteatoma congénito	Petrosectomía neurorrafia XII-VII	Asimetría facial
3	H 40	EH secundario	Hipoacusia EH progresivos a parálisis	Neurinoma Intra canalicular	Exéresis translaberíntica neurorrafia XII-VII	Parálisis facial House-Brackmann III
4	M 62	EH secundario	Hipoacusia acufenos inestabilidad EH	Neurinoma intra canalicular	Toxina botulínica periódica	Control de síntomas

Bibliografía

- Lefaucheur JP, Ben Daamer N, Sangla S, Le Guerinel C. Diagnosis of primary hemifacial spasm. *Neurochirurgie*. 2018;64(2):82-86. doi: 10.1016/j.neuchi.2017.12.003.
- Lefaucheur JP. New insights into the pathophysiology of primary hemifacial spasm. *Neurochirurgie*. 2018;64(2):87-93. doi: 10.1016/j.neuchi.2017.12.004.
- Martinez AR, Nunes MB, Immich ND, et al. Misdiagnosis of hemifacial spasm is a frequent event in the primary care setting. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(2):119-122. doi: 10.1590/0004-282X20130227.
- Lu AY, Yeung JT, Gerrard JL, Michaelides EM, Sekula RF Jr, Bulsara KR. Hemifacial spasm and neurovascular compression. *Scientific World Journal*. 2014;2014:349319. doi: 10.1155/2014/349319.
- Colosimo C, Bologna M, Lamberti S, et al. A comparative study of primary and secondary hemifacial spasm [published correction appears in *Arch Neurol*. 2006 Sep;63(9):1241. Avanzino, Lucio [corrected to Avanzino, Laura]; Marinelli, Laura [corrected to Marinelli, Lucio]]. *Arch Neurol*. 2006;63(3):441-444. doi: 10.1001/archneur.63.3.441.
- Han IB, Chang JH, Chang JW, Huh R, Chung SS. Unusual causes and presentations of hemifacial spasm. *Neurosurgery*. 2009;65(1):130-137. doi: 10.1227/01.NEU.0000348548.62440.42.
- Mercier P, Sindou M. The conflicting vessels in hemifacial spasm: Literature review and anatomical-surgical implications. *Neurochirurgie*. 2018;64(2):94-100. doi: 10.1016/j.neuchi.2018.01.004.
- Hermier M. Imaging of hemifacial spasm. *Neurochirurgie*. 2018;64(2):117-123. doi: 10.1016/j.neuchi.2018.01.005.
- Chaudhry N, Srivastava A, Joshi L. Hemifacial spasm: The past, present and future. *J Neurol Sci*. 2015;356(1-2):27-31. doi: 10.1016/j.jns.2015.06.032.
- Safarpour Y, Jabbari B. Botulinum Toxin Treatment of Movement Disorders. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(2):4. Published 2018 Feb 24. doi: 10.1007/s11940-018-0488-3.
- Defazio G, Abbruzzese G, Girlanda P, et al. Botulinum toxin A treatment for primary hemifacial spasm: a 10-year multicenter study. *Arch Neurol*. 2002;59(3):418-420. doi: 10.1001/archneur.59.3.418.
- Sindou M, Mercier P. Microvascular decompression for hemifacial spasm: Outcome on spasm and complications. A review. *Neurochirurgie*. 2018;64(2):106-116. doi: 10.1016/j.neuchi.2018.01.001.

Respuestas cerebrales al silencio: hacia una nueva forma de evaluación clínica de la audición

Brain responses to silence: towards a new clinical evaluation of audition

Pablo Henríquez C.^{1,2,5}, Paul Délano R.^{1,2,3,4}

Resumen

Nuestro cerebro tiene diferentes estados de funcionamiento, uno de ellos es la ausencia de estimulación auditiva o estado de silencio. Para evaluar la capacidad de detección de períodos de silencio auditivo se pueden utilizar diversas pruebas, incluyendo evaluaciones conductuales y electrofisiológicas. En esta última línea existen numerosos estudios que han caracterizado la respuesta cerebral al silencio mediante oscilaciones cerebrales y potenciales evocados con silencio. Esta área promete una importante aplicabilidad clínica, por ejemplo, en patologías como tinnitus, condición en la que no existe el estado de silencio, en donde se cree que la evaluación de respuestas cerebrales al silencio podría surgir como un nuevo marcador o elemento diagnóstico. En este artículo se presenta una revisión de los distintos métodos utilizados para evaluar respuestas cerebrales al silencio en modelos animales y en humanos.

Palabras clave: silencio, gap in noise, tinnitus, potenciales evocados, oscilaciones cerebrales.

Abstract

The brain has different states of operation, one of them is the absence of auditory stimulation or silent states. To assess the capacity to detect auditory silent periods, various tests have been developed, including behavioral and electrophysiological evaluations. Brain responses to silence can be evaluated with brain oscillations and evoked potentials. This area promises important clinical applicability, for example, in pathologies like tinnitus, a condition in which there is no silent state, where it is believed that the evaluation of brain responses to silence could emerge as a new marker or diagnostic element. In this article we review different methods used for assessing brain responses to sound in animal models and humans.

Keywords: *silence, gap in noise, tinnitus, auditory evoked potentials, brain oscillations.*

Introducción

Nuestro cerebro funciona en diferentes estados como, por ejemplo, el sueño y la vigilia¹. En el caso del sistema auditivo, se pueden distinguir los estados cerebrales de estimulación auditiva y silencio. Si bien, la mayoría de la investigación en audición se centra en el

estudio de cómo el sistema auditivo responde a los estímulos acústicos (clics, tonos puros, fonemas, palabras), las estructuras de la vía auditiva pueden responder al silencio. Uno de los exámenes perceptuales y electrofisiológicos más conocidos de respuesta al silencio es la prueba de “gap in noise”, que se utiliza para evaluar el procesamiento temporal au-

¹Departamento de Otorrinolaringología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Laboratorio de Neurobiología de la Audición, Departamento de Neurociencia, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Biomedical Neuroscience Institute, BNI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁴Centro Avanzado de Ingeniería Eléctrica y Electrónica, AC3E, Universidad Técnica Federico Santa María. Valparaíso, Chile.

⁵Programa Doctorado en Ciencias Médicas, Escuela de Postgrado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés. PDR es financiado por ANID BASAL FB008, Proyecto ICN09_015, Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo (VID) de la Universidad de Chile, código proyecto: ENL 19/20 y Fundación Guillermo Puelma.

Recibido el 19 de octubre de 2020. Aceptado el 5 de diciembre de 2020.

Correspondencia:

Paul Délano R.

Santos Dumont 999

Departamento de Otorrinolaringología
Hospital Clínico de la Universidad de Chile.
Santiago, Chile.

Email: pdelano@med.uchile.cl

ditivo². Sin embargo, existen otros tipos de respuestas al silencio como, por ejemplo, las oscilaciones cerebrales, que pueden medirse en un electroencefalograma (EEG). En este artículo se presenta una visión panorámica de las respuestas cerebrales al silencio y de cómo estas, a futuro, podrían ser utilizadas en la práctica clínica, por ejemplo, en patologías como tinnitus, condición en la que no existe el estado de silencio, o en el estudio de pacientes con sordera profunda e implantes cocleares, quienes antes de ser operados sólo conocían el estado de silencio.

Respuestas perceptuales al silencio

El estudio de los mecanismos neurobiológicos del procesamiento auditivo central incluye características espectrales, temporales e interhemisféricas de la señal acústica, cuyos primeros estudios datan de Garner en 1947³. De estos elementos, el procesamiento temporal es considerado uno de los componentes más importantes, ya que nos permite procesar y percibir adecuadamente todos los elementos del tiempo en la audición y, de esta manera, distinguir en forma precisa un momento de silencio dentro de una secuencia de estímulos auditivos.

La estructura acústica de fonemas y palabras presenta múltiples segmentos de silencio

de corta duración (*gaps* de silencio, del orden de los milisegundos; Figura 1) que son esenciales para la inteligibilidad de las palabras⁴. De esta forma, los *gaps* de silencio entre estímulos auditivos permiten una adecuada discriminación temporal auditiva, es decir, diferenciar dos estímulos sonoros como distintos^{2,5,6}. La evaluación perceptual de las respuestas a *gaps* de silencio para estimar la discriminación temporal auditiva se viene realizando hace varias décadas^{3,7,9}, siendo el método más utilizado y estandarizado la prueba de *gaps in noise* (GIN), desarrollada por Musiek y colaboradores en el año 2005¹⁰. La evaluación de umbrales de GIN permite determinar si una persona tiene habilidades de percepción temporal auditiva en rango normal, que para GIN debe ser de 2 a 3 milisegundos de silencio¹¹. Por otro lado, se han descrito otros tipos de pruebas de *gaps* de silencio en estímulos acústicos, como de tonos puros (*gap in tone*), o de dos tonos (f_1 y f_2) que provocan una emisión otoacústica por producto de distorsión (*gap in DPOAE*)¹², los cuales se utilizan en investigación audiológica. De manera importante, una alteración en la detección de *gaps* de silencio se correlaciona con alteraciones cognitivas, en lectoescritura y aprendizaje en la infancia¹³, así como también en alteraciones del procesamiento auditivo central en presbiacusia¹⁴.

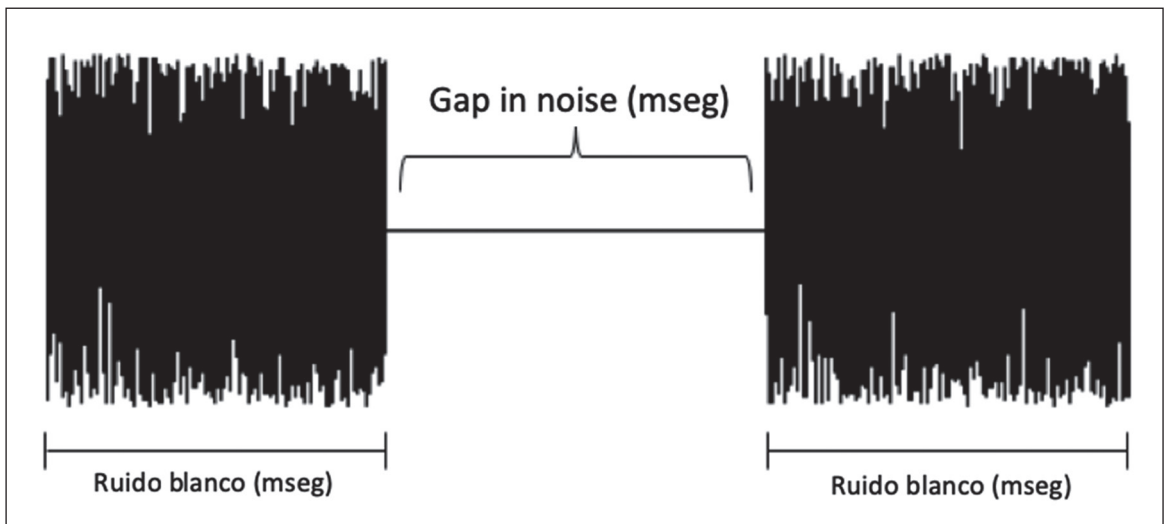


Figura 1. Oscilograma acústico de *gap in noise*. La imagen muestra un ejemplo ilustrativo de un oscilograma del estímulo acústico utilizado en las pruebas de *gap in noise*. El registro ilustra un estímulo tipo ruido blanco, el cual es abruptamente interrumpido por un período de silencio (*gap in noise*) de duración variable en el rango de milisegundos.

Los umbrales de GIN pueden evaluarse bajo dos condiciones²: La primera de ellas se conoce como evaluación de *gaps* “dentro del canal”, que consiste en evaluar la detección del silencio entre dos estímulos auditivos con similar composición espectral¹⁵; la segunda se conoce como evaluación de *gaps* “a través del canal”, la cual evalúa la detección del *gap* entre dos estímulos con composición espectral diferente¹⁶. Entre ambas pruebas, la primera presenta umbrales de detección menores, ya que el *gap* sólo es interpretado como una interrupción de la señal sonora. La prueba “a través del canal”, por otro lado, implica una detección del término de la primera señal y del comienzo de la segunda, y una comparación entre ambos grupos neuronales estimulados, por lo que son más los recursos neurales implicados, generando que la tarea sea más demandante cognitivamente y sus valores también sean mayores¹⁷. Los umbrales de GIN se han estudiado también en la escucha eléctrica con implantes cocleares. En estos pacientes se ha visto que, al igual que en la escucha acústica, los umbrales de GIN aumentan al presentarse estímulos auditivos “entre canales”, al fluctuar más la amplitud de la envolvente del sonido, o bien al presentar un sonido de igual composición espectral, pero de manera dicótica, es decir, el primer estímulo en un oído, y el segundo en el contralateral^{18,19}.

Potenciales evocados auditivos al silencio

Los potenciales evocados al silencio pueden ser medidos mediante electrodos de superficie, y podemos caracterizar distintos niveles de medición a lo largo de la vía auditiva. Sabemos que en el nervio auditivo las fibras nerviosas presentan una tasa de descarga basal en ausencia de estimulación auditiva²⁰. Si bien, no se han descrito potenciales evocados por silencio a nivel coclear, se puede medir el ruido eléctrico de la ventana redonda o del tímpano en condiciones de silencio^{21,22}. Esta señal bioeléctrica fue descrita en 1990 por Dolan y cols. en modelos animales, y corresponde a la actividad espontánea del nervio auditivo en condiciones de silencio²³. Este tipo de potencial aún no se utiliza en la práctica clínica, pero podría ser de utilidad para evaluar la función del nervio auditivo en pacientes candidatos a implante coclear o con tinnitus. Por otro lado,

existe evidencia de que el silencio puede afectar la duración y la morfología de los potenciales evocados auditivos de tronco encefálico, donde se ha reportado que *gaps* de duración más cortas se asocian a una disminución en la amplitud en las ondas de potenciales evocados de latencia media^{21,22}.

Así como clics, tonos u otros estímulos auditivos pueden generar potenciales evocados en la corteza auditiva, el inicio de un período de silencio (*gaps* de silencio) también provoca potenciales evocados corticales²⁴, que se pueden medir por EEG. Los potenciales evocados corticales por *gaps* de silencio se caracterizan por la presencia de dos deflexiones positivas (P1 y P2) interrumpidos por una deflexión negativa (N1) (Figura 2). Estos complejos se generan tanto en corteza auditiva primaria como secundaria, e involucran a numerosas estructuras, como hipocampo, corteza temporal lateral, áreas neocorticales y sistema reticular²⁵, y nos permiten inferir eventos cognitivos implicados en tareas propuestas²⁶.

Cuando se presentan *gaps* de silencio con una duración mayor al umbral de detección de cada sujeto, estos gatillarán potenciales evocados corticales que tendrán una latencia de P1 de 50 a 80 ms, N1 de 60 a 160 ms y P2 de 180 a 200 ms^{24,27-30}. El hecho de que las respuestas se obtengan en relación con el inicio del período de silencio implica que la persona respondió al término de la estimulación auditiva y, por ende, que el individuo examinado detectaba el estímulo auditivo que precede al silencio. De esta forma la presencia de un potencial evocado a *gaps* de silencio es una forma indirecta de determinar audición a un estímulo auditivo de intensidad y frecuencia específica (el que se encuentra justo antes de empezar el silencio), por lo que podría ser utilizada como medida en audiología clínica.

El potencial evocado cortical a *gaps* de silencio se modula por diversos estados cognitivos. El componente P1 juega un rol importante con la orientación de la atención, y su mayor latencia se asocia a peor rendimiento en tareas de atención y memoria³¹. Por otro lado, la amplitud de N2 se asocian con mejor rendimiento en tareas de atención sostenida²⁴. En esta misma línea, Harris y cols. en 2012 evidenciaron que al comparar la detección de potenciales evocados a GIN y rendimiento en

tareas cognitivas y de velocidad psicomotriz entre personas jóvenes y adultos mayores, los adultos mayores tienen peor rendimiento que jóvenes en detectar los *gaps* tanto en escucha activa (detectar dirigidamente el *gap* de silencio) como pasiva (detectar el *gap* mientras se realiza otra tarea). Existiendo, además, una correlación positiva entre peor detección de *gaps* y peor rendimiento cognitivo y/o psicomotriz²⁴. De esta forma, podemos hacernos una idea de la importancia que tiene el procesamiento auditivo cerebral, evaluado en función de la detección de *gaps*, como una medida del procesamiento cognitivo subyacente. Hallazgos similares se encontraron en el estudio de Lister y cols., 2011, en donde los adultos mayores, en comparación a sujetos jóvenes, exhibieron mayores latencias de P2, sugiriendo un enlentecimiento de la transmisión neural y de la capacidad inhibitoria de estímulos irrelevantes en la población envejecida²⁸.

Oscilaciones cerebrales en respuesta al silencio

Además de los potenciales evocados auditivos, se puede estudiar la actividad cerebral espontánea o inducida por estímulos a través de la medición de las oscilaciones cerebrales. Clásicamente se describen las oscilaciones en el EEG en el rango de 1-30 Hz, que se pueden

agrupar en bandas de frecuencias: ondas alfa (9-12 Hz), beta (13-20 Hz), gamma (> 20 Hz), theta (4-8 Hz) y delta (1-3 Hz)³². Las oscilaciones que predominan en el EEG dependen de los distintos estados cerebrales como, por ejemplo, el sueño y la vigilia, y en el caso del sistema auditivo también se observan diferentes patrones en las oscilaciones cerebrales, dependiendo de los estados de estimulación auditiva o silencio.

Estudios en modelos de roedores (ratas y chinchillas) han mostrado la presencia de oscilaciones de baja frecuencia en la corteza auditiva (bandas theta, alfa y beta [< 20 Hz]), que aparecen luego de periodos de silencio y que disminuyen la amplitud de las respuestas a estímulos auditivos³³⁻³⁵ (Figura 3). Este tipo de respuestas cerebrales amplifica la primera respuesta a un estímulo auditivo que rompe el estado de silencio. Se cree que esto podría tener una explicación evolutiva, ya que usualmente en la naturaleza los sonidos que rompen periodos de silencio prolongados pueden ser una señal de alerta importante.

En el año 2017, Yusuf y colaboradores mostraron una reducción de las oscilaciones inducidas de baja frecuencia (< 20 Hz) en gatos con sordera profunda congénita bilateral con implantes cocleares³⁶. Estos resultados muestran que la actividad oscilatoria inducida por periodos de silencio de la corteza auditiva pue-

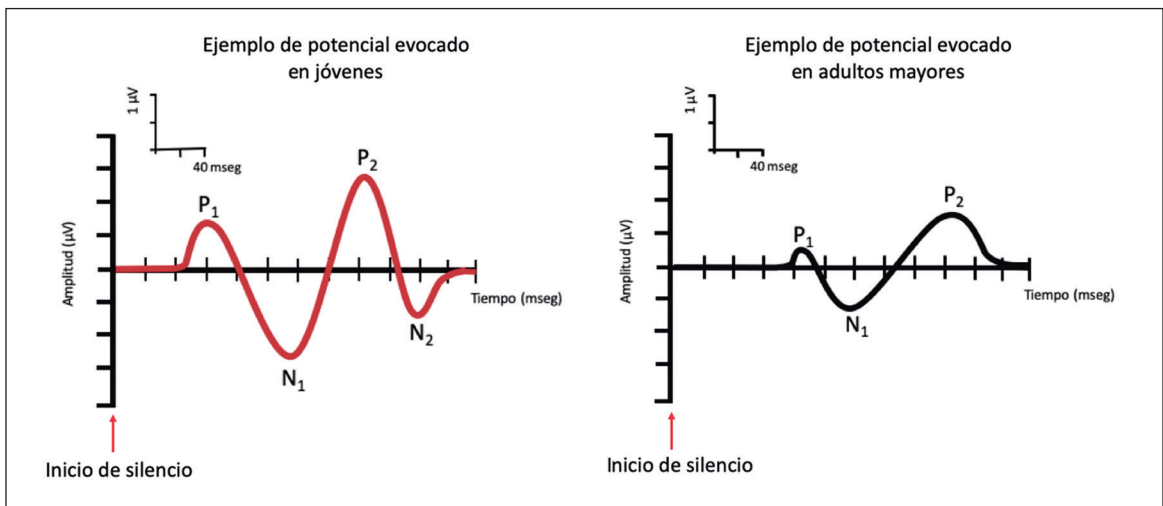


Figura 2. Potenciales evocados corticales a *gaps* de silencio. Se ilustran dos ejemplos de potenciales evocados a *gaps* de silencio en jóvenes (a la izquierda) y adultos mayores (a la derecha). Se describen característicamente dos deflexiones positivas (P₁ y P₂) y dos deflexiones negativas (N₁ y N₂). Nótese que en adultos mayores hay una disminución de amplitud en todas las deflexiones, así como un N₂ prácticamente inexistente.

de ser utilizada como un índice del nivel de audición en implantes cocleares. Sin embargo, el campo de las oscilaciones cerebrales inducidas por silencio es aún un terreno inexplorado en seres humanos, que puede tener aplicaciones clínicas importantes en la audiología clínica.

Tinnitus y respuestas al silencio

La fisiopatología del tinnitus propone que el trauma acústico provoca una “de-afrentación” del nervio auditivo, y en forma compensatoria una hiperactivación en las vías auditivas centrales. Cuando el tinnitus persiste de forma crónica se alteran, además, redes de procesamiento cerebral de emociones y funciones cognitivas que perpetúan el cuadro³⁷. La presencia de tinnitus crónico impide a una persona estar en el estado de silencio, y de hecho en situaciones silenciosas, con poco ruido de fondo, los pacientes suelen percibir el tinnitus de mayor intensidad³⁸. De esta forma, el tinnitus impide que el cerebro ingrese al estado de silencio, lo que sería similar al caso de pacientes con insomnio que no pueden entrar al estado cerebral del sueño. Las consecuencias fisiopatológicas de la ausencia de estado de silencio en pacientes que sufren de tinnitus aún son materia de estudio.

La incapacidad de percibir silencio en pacientes con tinnitus puede medirse a través de pruebas conductuales en modelos animales y en humanos como, por ejemplo, la percepción de GIN. Una de las conductas más estudiadas en roedores es el reflejo acústico de sobresalto (*acoustic startle reflex*, ASR, por sus siglas en inglés), la cual es una respuesta conductual motora a sonidos bruscos de alta intensidad (sonido de sobresalto), cuyo correlato neural se encuentra en circuitos del tronco cerebral³⁹. El ASR puede ser suprimido al presentar un estímulo acústico de baja intensidad o un *gap* de silencio antes del sonido de sobresalto, fenómeno conocido como “inhibición prepulso del ASR”^{39,40}. Estudios en roedores expuestos a trauma acústico para inducir tinnitus muestran que los animales que desarrollan tinnitus carecen de la inhibición prepulso que provoca el *gap* de silencio en el ASR^{41,42} (Figura 4). De esta forma, de manera indirecta, se puede asumir que el animal percibe un tinnitus que le impide detectar los *gaps* de silencio³⁰.

En humanos se han realizado estudios

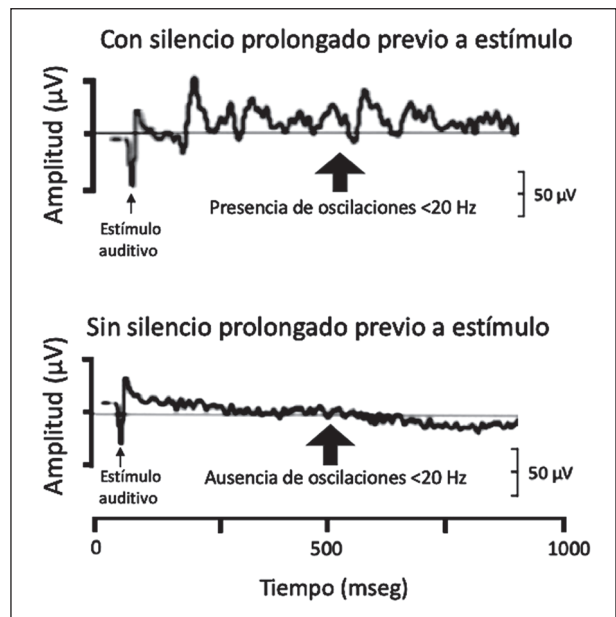


Figura 3. Oscilaciones cerebrales inducidas por silencio. Frente a un periodo prolongado de silencio (> 5 segundos), en la corteza auditiva de chinchillas, se registran oscilaciones de baja frecuencia (< 20 Hz, flecha) posterior al potencial evocado cortical con clic (imagen superior). Estímulos auditivos no precedidos de silencios prolongados provocan respuestas evocadas en la corteza auditiva sin oscilaciones posteriores (imagen inferior). Figura modificada de Délano y cols., 2008³³.

conductuales similares, pero con resultados contradictorios, encontrando en algunos casos alteraciones en la detección de GIN en sujetos con tinnitus⁴³, y en otros no^{44,45}. Por ejemplo, Campolo y colaboradores en el año 2013 utilizaron *gaps* de 50 ms para evaluar si estos suprimían o no el ASR en humanos, y encontraron que en sujetos con tinnitus se perdía la inhibición prepulso, pero no la detección del *gap* auditivo⁴⁵. Boyen y colaboradores se plantearon la duda si acaso los resultados anteriores pudiesen ser explicados por ser el *gap* de 50 ms una tarea sencilla y poco desafiante cognitivamente, e intentaron resolverla realizando una tarea conductual adaptativa en donde se le entregaba a sujetos un sonido de similar tonalidad a su tinnitus, pero con duraciones progresivamente menores de *gaps*, de manera de hacer esta tarea más desafiante. En sus resultados no encontraron diferencias significativas en la detección de *gaps* respecto al grupo control, tanto en duración del *gap* como en contenido frecuencial⁴⁴. Estos ejem-

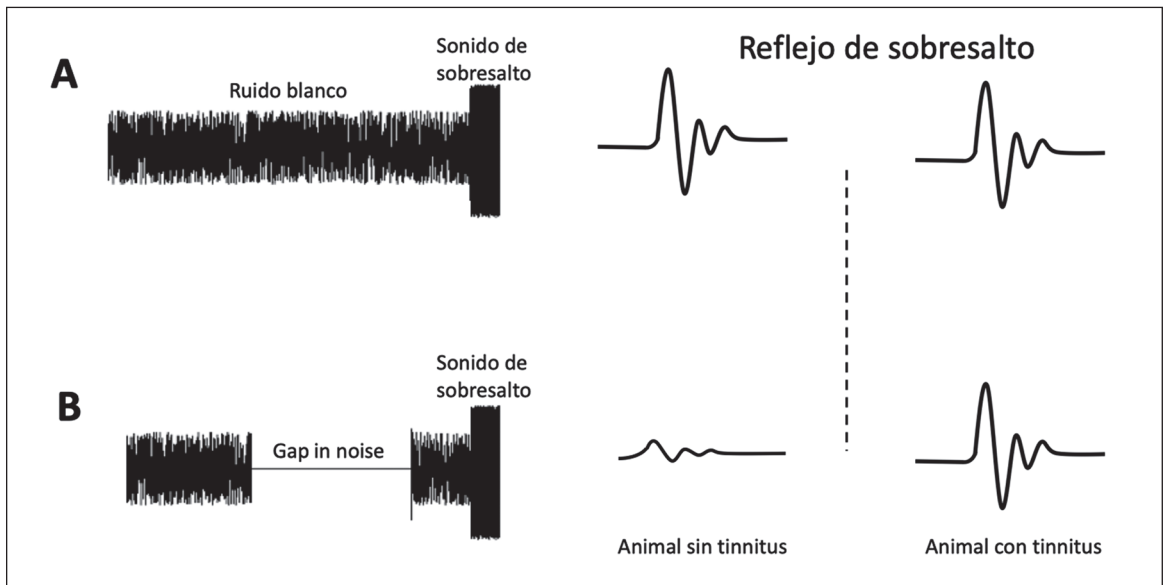


Figura 4. Respuesta de sobresalto con *gaps* de silencio en modelos animales de tinnitus. Se muestran dos condiciones: **A.** Reflejo de sobresalto con ruido blanco de fondo, seguido de un sonido de alta intensidad que desata el reflejo acústico de sobresalto en roedores. **B.** Reflejo de sobresalto con un *gap* de silencio antes del sonido. Al evaluar las respuestas en el reflejo acústico de sobresalto es posible ver que en condiciones normales (animal sin tinnitus) el reflejo es inhibido cuando se antepone un *gap* al sonido de exaltación, sin embargo, en el modelo de tinnitus el reflejo no se inhibe (porque el tinnitus “llena” el espacio de silencio, impidiendo la percepción de silencio antes del sonido de sobresalto), registrándose respuestas similares a la situación sin *gap*. Figura modificada de Paul y cols., 2018³⁰.

plos plantean una razonable duda respecto a cómo el tinnitus podría afectar la resolución temporal alterando el ASR, pero no la detección de *gaps*, lo cual podría en parte explicarse por estructuras neurales distintas implicadas: En el caso del ASR, estructuras subcorticales como en núcleo reticular pontino caudal y neuronas del nervio auditivo⁴⁶; mientras que en las tareas psicoacústicas se involucran predominantemente estructuras corticales⁴⁴. Esta variedad de resultados distintos y la falta de conocimiento fisiopatológico de los mecanismos implicados en tinnitus, cuestionan la objetividad del uso del GIN en humanos para el estudio del tinnitus en pruebas psicoacústicas.

Al revisar otras técnicas como la electroencefalografía, Brandon y colaboradores (2018) demostraron que en sujetos normo oyentes y sin tinnitus, al medir potenciales evocados corticales en respuesta a *gaps* de silencio de 20 ms, es posible registrar valores de N1 con latencias y amplitudes estables con baja variabilidad intersujeto. Esto permitiría establecer comparaciones entre sujetos con y sin tinnitus,

en donde se podrían objetivar diferencias en potenciales corticales dados por el efecto “enmascarador de silencio” que generaría el tinnitus³⁰. Por otro lado, recientemente, Morse y colaboradores (2019) encontraron un aumento en la latencia de P1 al comparar potenciales evocados corticales a GIN entre un grupo con tinnitus y otro control⁴⁷. Como podemos ver, el estudio de las respuestas al silencio aplicado a tinnitus es un campo aún en desarrollo, que probablemente en un futuro cercano sea de utilidad en audiología clínica.

Conclusión

El cerebro en el estado de silencio tiene características electrofisiológicas y conductuales que pueden ser medidas con potenciales evocados, oscilaciones cerebrales y tareas perceptuales. El estudio de las respuestas al silencio en el sistema auditivo es un campo abierto para la investigación clínica en hipoacusia, implantes cocleares y tinnitus.

Bibliografía

- Hobson JA, Pace-Schott EF. The cognitive neuroscience of sleep: Neuronal systems, consciousness and learning. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3:679-693. doi: 10.1038/nrn915.
- Marcotti FA, Alvear VB. Pruebas de fusión auditiva y de detección de gaps: Evaluación de la resolución auditiva temporal. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2019;79:248-260. doi: 10.4067/s0718-48162019000200248.
- Garner WR. The Effect of Frequency Spectrum on Temporal Integration of Energy in the Ear. *J Acoust Soc Am*. 1947;19(5):808-815. doi: 10.1121/1.1916625.
- Elangovan S, Stuart A. Natural boundaries in gap detection are related to categorical perception of stop consonants. *Ear Hear*. 2008;29:761-774. doi: 10.1097/AUD.0b013e318185ddd2.
- Green DM. Temporal auditory acuity. *Psychol Rev*. 1971;78:540-551. doi: 10.1037/h0031798.
- Anderson LA, Linden JF. Mind the gap: Two dissociable mechanisms of temporal processing in the auditory system. *J Neurosci*. 2016;36:1977-1995. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1652-15.2016.
- Miller GA, Taylor WG. The Perception of Repeated Bursts of Noise. *J Acoust Soc Am*. 1948;20(2):171-182. doi: 10.1121/1.1906360.
- Hirsh IJ. Auditory Perception of Temporal Order. *J Acoust Soc Am*. 1959 Jun 11;31(6):759-767. doi: 10.1121/1.1907782.
- Plomp R. Rate of Decay of Auditory Sensation. *J Acoust Soc Am*. 1964;36(2):277-282. doi: 10.1121/1.1918946.
- Musiek FE, Shinn JB, Jirsa R, Bamiou DE, Baran JA, Zaida E. GIN (Gaps-In-Noise) test performance in subjects with confirmed central auditory nervous system involvement. *Ear Hear*. 2005;26:608-618. doi: 10.1097/01.aud.0000188069.80699.41.
- Phillips DP. Auditory Gap Detection, Perceptual Channels, and Temporal Resolution in Speech Perception. *J Am Acad Audiol*. 1999;10:343-354.
- Dragicevic CD, Marcenaro B, Navarrete M, Robles L, Delano PH. Oscillatory infrasonic modulation of the cochlear amplifier by selective attention. *PLoS One*. 2019;14(1):e0208939. doi:10.1371/journal.pone.0208939.
- McCroskey RL, Kidder HC. Auditory fusion among learning disabled, reading disabled, and normal children. *J Learn Disabil*. 1980;13:69-76. doi:10.1177/002221948001300205.
- Torrente M, Leiva A. Evaluación de procesamiento auditivo y percepción sonora en sujetos con presbiacusia. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2018;78(4):363-368. doi:10.4067/s0717-75262018000400363.
- Purcell DW, John SM, Schneider BA, Picton TW. Human temporal auditory acuity as assessed by envelope following responses. *J Acoust Soc Am*. 2004; 116(6):3581-3593. doi: 10.1121/1.1798354.
- Grose JH, Hall JW, Buss E, Hatch D. Gap detection for similar and dissimilar gap markers. *J Acoust Soc Am*. 1999;106(4):2206-2206. doi: 10.1121/1.1354983.
- Formby C, Gerber MJ, Sherlock LP, Magder LS. Evidence for an across-frequency, between-channel process in asymptotic monaural temporal gap detection. *J Acoust Soc Am*. 1998;103(6):3554-3560. doi: 10.1121/1.423084.
- Grose JH, Buss E. Within- and across-channel gap detection in cochlear implant listeners. *J Acoust Soc Am*. 2007;122(6):3651-3658. doi: 10.1121/1.2793608.
- Garadat SN, Pfingst BE. Relationship between gap detection thresholds and loudness in cochlear-implant users. *Hear Res*. 2011;275(1-2):130-138. doi: 10.1016/j.heares.2010.12.011.
- Legatt AD. Electrophysiologic auditory tests. En *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier. 2015:289-311.
- Pardo-Jadue J, Dragicevic CD, Bowen M, Delano PH. On the Origin of the 1,000 Hz Peak in the Spectrum of the Human Tympanic Electrical Noise. *Front Neurosci* 2017;11:395. doi:10.3389/fnins.2017.00395.
- Pardo J, Dragicevic C, Bowen M, Delano P. Ruido eléctrico de la ventana redonda. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2015;75(2):173-178. doi:10.4067/S0718-48162015000200014.
- Dolan DF, Nuttall AL, Avinash G. Asynchronous neural activity recorded from the round window. *J Acoust Soc Am*. 1990;87:2621-2627. doi:10.1121/1.399054.
- Harris KC, Wilson S, Eckert MA, Dubno JR. Human evoked cortical activity to silent gaps in noise: Effects of age, attention, and cortical processing speed. *Ear Hear*. 2012;33:330-339. doi: 10.1097/AUD.0b013e31823fb585.
- Tremblay, K. & Clinard C. Cortical Auditory-Evoked Potentials. In: J Katz, M Chasin, K English, L Hood & K Tillery, *Handbook of Clinical Audiology*. Wolters Kl. Philadelphia; 2015. p. 249-266.
- Barajas de Praat, J., Zenker F& FR. Potenciales evocados auditivos. In: C Suárez & L Carcedo *Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*. Ed. Paname. 2007. p. 1133-1155.
- Lister JJ, Maxfield ND, Pitt GJ, Lister J. Cortical Evoked Response to Gaps in Noise: Within-Channel and Across-Channel Conditions. *Ear Hear*. 2007;28:862-878. doi: 10.1097/AUD.0b013e3181576cba.
- Lister JJ, Maxfield ND, Pitt GJ, González VB. Auditory evoked response to gaps in noise: Older adults. *Int J Audiol*. 2011;50(4):211-225. doi: 10.3109/14992027.2010.526967.
- Palmer SB, Musiek FE. N1-P2 recordings to gaps in broadband noise. *J Am Acad Audiol*. 2013;24:37-45. doi: 10.3766/jaaa.24.1.5.

30. Paul BT, Schoenwiesner M, Hébert S. Towards an objective test of chronic tinnitus: Properties of auditory cortical potentials evoked by silent gaps in tinnitus-like sounds. *Hear Res.* 2018;366:90-98. doi: 10.1016/j.heares.2018.04.005.
31. Čeponiene R, Alku P, Westerfield M, Torki M, Townsend J. ERPs differentiate syllable and nonphonetic sound processing in children and adults. *Psychophysiology.* 2005;42(4):391-406. doi: 10.1111/j.1469-8986.2005.00305.x.
32. Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science.* 2004;304:1926-1929.
33. Delano PH, Pavez E, Robles L, Maldonado PE. Stimulus-dependent oscillations and evoked potentials in chinchilla auditory cortex. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol.* 2008;194(8):693-700. doi:10.1007/s00359-008-0340-4.
34. Cotillon N, Nafati M, Edeline JM. Characteristics of reliable tone-evoked oscillations in the rat thalamo-cortical auditory system. *Hear Res.* 2000;142:113-30. doi: 10.1016/s0378-5955(00)00016-2.
35. Cotillon-Williams N, Edeline JM. Evoked oscillations in the thalamo-cortical auditory system are present in anesthetized but not in unanesthetized rats. *J Neurophysiol.* 2003;89(4):1968-1984. doi: 10.1152/jn.00728.2002.
36. Yusuf PA, Hubka P, Tillein J, Kral A. Induced cortical responses require developmental sensory experience. *Brain.* 2017;140(12):3153-3165. doi: 10.1093/brain/awx286.
37. Wimmer J, Donoso R, Leiva A, Breinbauer H, Délano P. Tinnitus: Una patología cerebral. *Rev Otorrinolaringol Cirugía Cabeza Cuello* 2019;79:125-136. doi: 10.4067/S0718-48162019000100125.
38. Roberts LE, Eggermont JJ, Caspary DM, Shore SE, Melcher JR, Kaltenbach JA. Ringing ears: The neuroscience of tinnitus. *J Neurosci.* 2010;30:14972-14979. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4028-10.2010.
39. Basavaraj S, Yan J. Prepulse Inhibition of Acoustic Startle Reflex as a Function of the Frequency Difference between Prepulse and Background Sounds in Mice. *PLoS One.* 2012;7(9). doi: 10.1371/journal.pone.0045123.
40. Ison JR. Temporal acuity in auditory function in the rat: Reflex inhibition by brief gaps in noise. *J Comp Physiol Psychol.* 1982;96(6):945-954.
41. Berger JL, Owen W, Wilson CA, Hockley A, Coomber B, Palmer AR, et al. Gap-induced reductions of evoked potentials in the auditory cortex: A possible objective marker for the presence of tinnitus in animals. *Brain Res.* 2018;1679:101-108. doi: 10.1016/j.brainres.2017.11.026.
42. Park SY, Kim MJ, Park JM, Park SN. A Mouse Model of Tinnitus Using Gap Prepulse Inhibition of the Acoustic Startle in an Accelerated Hearing Loss Strain. *Otol Neurotol.* 2020;41(4):e516-525. doi:10.1097/MAO.0000000000002573.
43. Gilani VM, Ruzbahani M, Mahdi P, Amali A, Khoshk MHN, Sameni J, et al. Temporal processing evaluation in tinnitus patients: Results on analysis of gap in noise and duration pattern test. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2013;25(73):221-225.
44. Boyen K, Ba kent D, Van Dijk P. The gap detection test: Can it be used to diagnose tinnitus? *Ear Hear.* 2015;36(4):e138-145. doi: 10.1097/AUD.0000000000000156.
45. Campolo J, Lobarinas E, Salvi R. Does tinnitus «fill in» the silent gaps? *Noise Heal.* 2013;15(67):398-405. doi: 10.4103/1463-1741.121232.
46. Lee Y, López DE, Meloni EG, Davis M. A primary acoustic startle pathway: Obligatory role of cochlear root neurons and the nucleus reticularis pontis caudalis. *J Neurosci.* 1996;16(11):3775-3789. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-11-03775.1996.
47. Morse K, Vander Werff KR. Comparison of silent gap in noise cortical auditory evoked potentials in matched tinnitus and no-tinnitus control subjects. *Am J Audiol.* 2019;28(2):260-273. doi: 10.1044/2018_AJA-18-0074.

Rol del virus papiloma humano en cabeza y cuello

Role of human papillomavirus in head and neck

Carolina Oliva G.¹, Francisco Pérez D.², Ricardo Zamorano S.^{1,3}, Paul Boettiger B.^{1,4}

Resumen

El virus papiloma humano (VPH) es un virus de ADN circular doble hebra con alrededor de 200 genotipos. Este virus se relaciona a distintas lesiones tumorales que afectan cabeza y cuello, incluyendo lesiones malignas escamosas causadas por genotipos de alto riesgo como VPH-16 y VPH-18. Esta revisión tiene por objetivo determinar el rol del VPH en distintas patologías, haciendo distinción entre lesiones benignas y malignas, y con particular énfasis en aquellas en que se ha demostrado una asociación causal con el virus, tales como papilomatosis laríngea y carcinoma escamoso orofaríngeo. Además, se analizarán los mecanismos moleculares de daño, métodos de detección y de prevención como la vacunación contra el virus. Es necesario conocer la relevancia del VPH en nuestra especialidad, ya que su determinación puede tener implicancias en cuanto al manejo y pronóstico de los pacientes.

Palabras clave: virus papiloma humano, papilomatosis laríngea, carcinoma orofaríngeo, carcinoma rinosinusal, carcinoma laríngeo.

Abstract

Human papillomavirus (HPV) is a double stranded circular DNA virus with around 200 genotypes. This virus is related to different tumor lesions that affect the head and neck, including malignant squamous lesions caused by high-risk genotypes such as HPV-16 and HPV-18. The objective of this review is to determine the role of HPV in different pathologies, distinguishing between benign and malignant lesions, and with particular emphasis on those in which a causal association with the virus has been demonstrated, such as laryngeal papillomatosis and oropharyngeal squamous carcinoma. In addition, molecular damage mechanisms, detection and prevention methods such as vaccination against the virus will be analyzed. It is necessary to know the relevance of HPV in our specialty, since its determination may have implications in terms of patient management and prognosis.

Keywords: Human papillomavirus, laryngeal papillomatosis, oropharyngeal carcinoma, rhinosinusal carcinoma, laryngeal carcinoma.

Introducción

El virus papiloma humano (VPH), miembro de la familia *Papillomaviridae*, es un virus pequeño con simetría icosaédrica, cuyo genoma posee un ADN circular doble hebra. La familia VPH comprende alrededor de 200 genotipos, la mayoría de los cuales causan lesiones benignas autolimitadas, sin embargo, un pequeño número clasificado como de *alto riesgo* (VPH-AR) son agentes causales de distintas malignidades, que incluyen cáncer cervicouterino, anogenital y orofaríngeo¹. Los

genotipos más frecuentes asociados a cáncer son VPH-16 y VPH-18, otros subtipos de alto riesgo son 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59².

El ciclo de vida del VPH está ligado a la diferenciación del tejido epitelial del huésped. El virus infecta a las células del epitelio basal a través de heridas localizadas o microabrasiones³. Después de la infección, el genoma viral se mantiene en el núcleo de las células basales de forma episomal (extracromosomal) expresando los genes tempranos E1-E8, cuando estas células se dividen algunas se mueven hacia la capa suprabasal del epitelio y comienzan su

¹Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Servicio de Otorrinolaringología, Clínica Santa María. Santiago, Chile.

⁴Servicio de Otorrinolaringología, Clínica Indisa. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 28 de abril de 2020.

Aceptado el 1 de diciembre de 2020

Correspondencia:

Carolina Oliva G.
Santos Dumont 999,
Independencia
Departamento
Otorrinolaringología
Hospital Clínico de la Universidad
de Chile
Santiago, Chile.
Email: carolinaolivaguerrero@
gmail.com

proceso de diferenciación. Estas células al ser diferenciadas normalmente deberían estar fuera del ciclo celular, sin embargo, el VPH activa la maquinaria de síntesis de DNA celular mediante la expresión de E6 y E7 y permite la amplificación del genoma viral⁴. Las proteínas de fase tardía L1 y L2 encapsidan el DNA viral sintetizado y los viriones maduros son liberados desde la capa más superficial del epitelio (Figura 1)⁵. Uno de los signos distintivos de los tumores inducidos por VPH es la expresión continua de las oncoproteínas virales E6 y E7, generalmente causada por la integración del virus en el genoma del hospedador¹.

Condiciones no asociadas a cáncer

1. Lesiones benignas de cavidad oral y orofaringe

La frecuencia de la infección por VPH en mucosa sana es del 3% a 5% en adolescentes, aumentando a un 5% a 10% en adultos⁶. Su transmisión puede ser por distintas vías: sexual y no sexual, aunque estudios indican que la prevalencia en adultos aumenta conforme al número de parejas sexuales sobre todo en hombres, pacientes VIH positivos y consumidores de tabaco⁷. Las lesiones benignas son:

a) Papiloma escamoso

Causado en su mayoría por VPH-6 y VPH-11 a cualquier edad, afecta a 1 en 250 adultos. Se caracteriza por ser una lesión exofítica verrucosa y corresponde a la lesión

tumoral benigna más frecuente de la cavidad oral, afectando con mayor frecuencia paladar blando, superficie ventral de la lengua, frenillo lingual, y mucosa labial. Pese a su relativa frecuencia, la literatura acerca del manejo es escasa, sin embargo, se recomienda la resección de la lesión como tratamiento. Además, se ha visto la presencia de displasia en algunas de estas lesiones, lo que apoya un tratamiento quirúrgico. La recurrencia de estas lesiones es inusual y se cree que es causada por remoción incompleta del epitelio infectado en la base de la lesión. La reinfección continua o la transición de una lesión subclínica a clínica puede causar la aparición de nuevas lesiones⁸.

b) Verruga vulgaris

Lesión contagiosa causada por VPH-2 y VPH-4, afecta la piel y regiones queratinizadas de la cavidad oral como labios, paladar y encías. Pueden aparecer a cualquier edad, pero principalmente durante la niñez. El diagnóstico diferencial con papiloma escamoso no tiene importancia desde el punto de vista clínico y el tratamiento es el mismo⁸.

c) Hiperplasia epitelial focal

También llamada enfermedad de Heck, está asociada a VPH-13 y VPH-32 en un 7% a 36%. Afecta principalmente a niños y a pacientes VIH positivos. Se caracteriza por múltiples lesiones nodulares localizadas en la mucosa de los labios y lengua. Las lesiones desaparecen sin tratamiento después de un largo tiempo, su recurrencia es poco frecuente⁹.

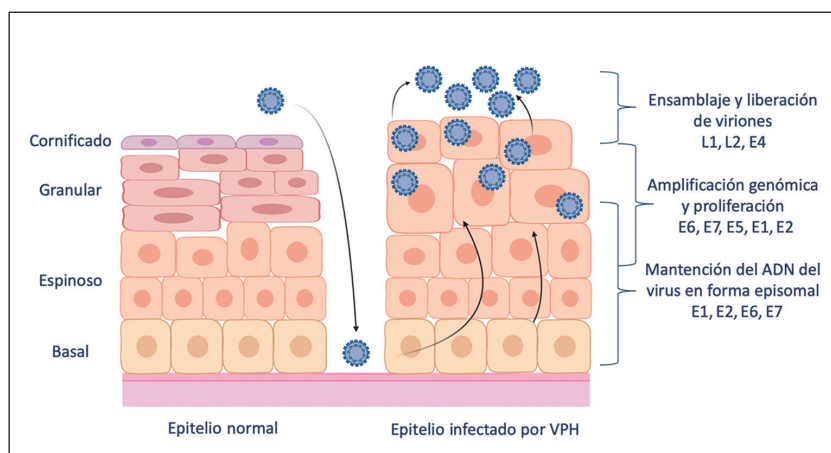


Figura 1. Ciclo de vida del VPH en el epitelio.

d) Condiloma acuminado

Provocado por VPH-6, VPH-11 y VPH-2, en la cavidad oral afecta regiones asociadas a contacto orogenital como la mucosa labial, paladar blando y frenillo lingual, también se encuentra en laringe y tráquea. Es más frecuente en personas con condilomas genitales. Son difíciles de tratar y se debe realizar resección quirúrgica de todas las lesiones para reducir la probabilidad de recurrencia^{6,8}.

2. Papilomatosis laríngea

La papilomatosis laríngea o papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es una neoplasia benigna de la vía respiratoria, principalmente de la laringe, cuya causa está fuertemente asociada a la infección por VPH¹⁰. La PRR se clasifica respecto a su edad de presentación en papilomatosis respiratoria recurrente de "inicio juvenil" (PRR-IJ) y la forma adulta (PRR-IA). En cuanto a su etiología, los genotipos de bajo riesgo 6 y 11 de VPH son los principales implicados¹¹, sin embargo, también han sido asociados los genotipos 16, 18, 31 y 33¹². La forma de contagio aún no está esclarecida, pero se postula que en la PRR-IJ, el virus se transmitiría por contacto de secreciones durante el parto en mujeres con infección activa de VPH. Por otro lado, en adultos, se sugiere que puede ser producto de una reactivación de la infección adquirida a temprana edad o haber sido originada en un contacto por medio de sexo oral¹³. Los pacientes infectados por VPH-11 presentan un cuadro más agresivo en comparación con los infectados con VPH-6, sin embargo, la recomendación de la genotificación no está clara aún¹⁴. La transformación maligna es infrecuente y se ha asociado en limitados casos a VPH de bajo riesgo¹⁵, sin embargo, se sugiere que la transformación a carcinoma laríngeo está asociada principalmente a factores de riesgo como tabaquismo, consumo de alcohol, inmunosupresión y radiación¹¹. Por otra parte, varios estudios han sugerido la co-infección con genotipos 16 y 18 de VPH como un importante factor de transformación maligna¹⁶.

La vacunación contra VPH es una alternativa para prevenir las consecuencias del virus, sin embargo, es poca la información acerca de la prevención contra PRR¹⁰. Un reporte del seguimiento a 5 años del programa de va-

cunación de Australia informa que la tasa de incidencia de PRR ha disminuido en un factor de 0,614 por año posterior a la implementación de la vacuna contra VPH¹⁷. Esta es la primera aproximación del uso de la vacuna para la erradicación de PRR. A su vez, un metaanálisis de 22.474 pacientes reportó una reducción de la recurrencia de PRR y mayor intervalo de reintervención, luego de la aplicación de la vacuna cuadrivalente contra el virus de forma adyuvante a la cirugía, en casos de patología clínicamente activa¹⁸. Posteriormente se retomará este tema en el ítem de prevención.

3. Papiloma invertido

El papiloma invertido es un tumor benigno de la cavidad nasal y senos paranasales, frecuentemente localizado en la pared lateral de meato medio. Se presenta como una masa unilateral, con una alta tendencia a la recurrencia y transformación maligna¹⁹. Desde el punto de vista fisiopatológico algunos autores han propuesto que el VPH tendría un rol en la etiología del papiloma invertido y progresión a carcinoma escamoso, particularmente a través del aumento de expresión de EGFR²⁰⁻²². Sin embargo, estudios retrospectivos con muestras tumorales describen una positividad del 5,1%-13% para la presencia de VPH en general, 5%-6% para VPH-AR; baja correlación entre la inmunohistoquímica para p16 y la presencia de VPH en estos tumores, además de no existir relación entre el virus y la recurrencia o desarrollo de carcinoma escamoso^{19,23,24}. En conclusión, no es posible establecer al VPH como un factor etiológico ni de progresión en papiloma invertido.

Cáncer y VPH

La prevalencia del VPH es altamente variable y dependiente del subsitio anatómico y la región. Considerando todos los carcinomas de cabeza y cuello, aproximadamente el 25% constituyen tumores VPH positivos²⁵, con mayor prevalencia en el carcinoma orofaríngeo con un 46%, seguido de 24% en cavidad oral y 22% en cáncer laríngeo²⁶. En mujeres, la mayoría de los tumores asociados a VPH corresponden al área ginecológica, sin embargo, en hombres, los carcinomas de cabeza

y cuello VPH-positivos corresponde al 50% de los cánceres asociados a VPH en este género, siendo diagnosticado casi 3 veces más en países desarrollados en comparación a aquellos menos desarrollados²⁷. Daremos un mayor énfasis al carcinoma orofaríngeo en esta revisión, ya que se ha demostrado un rol oncogénico del VPH en esta entidad.

Detección de VPH en muestras histopatológicas

Existen distintos métodos de análisis para VPH, el más utilizado en la clínica debido a su facilidad, costo-efectividad y bajo material requerido es la inmunohistoquímica para la detección de la proteína p16, marcador sustituto de la presencia del virus. Es particularmente útil en carcinoma orofaríngeo con una sensibilidad del 94% y especificidad de 83%²⁸, en ellos el 1%-7% de estos tumores con tinción negativa para p16 son VPH positivos, sin embargo, en otros tumores este porcentaje se eleva considerablemente perdiendo fidelidad para el virus. En muestras tumorales también puede emplearse la reacción de polimerasa en cadena (PCR por sus siglas en inglés) de DNA viral extraído, lo que permite también realizar análisis de él o los genotipos implicados. Otros métodos propuestos que indicarían actividad biológica en el proceso de carcinogénesis son el análisis de expresión de transcritos E6/E7 (indicador de transcripción viral oncogénica activa) mediante PCR transcriptasa reversa y la hibridación *in situ* que demostraría la integración del virus al genoma del huésped, paso necesario para la transformación oncogénica celular; sin embargo, estos métodos se caracterizan por ser más dificultosos técnicamente, de mayor costo, no estar implementados en todos los laboratorios y tener menor sensibilidad. Considerando estos antecedentes, en biopsias obtenidas de los subsitios de la orofaringe bastaría la inmunohistoquímica para p16, para catalogar como VPH positivo. En caso de metástasis cervical de primario desconocido, el Colegio Americano de Patólogos señala que las muestras obtenidas de los niveles II y III, con tinción p16 positiva asociada a morfología no queratinizante indican la presencia de VPH, no obstante, si la morfología es queratinizante es necesario complementar con métodos moleculares

adicionales²⁹. Debido a la extensión del artículo sugerimos que, en caso de que el lector quiera profundizar en la interpretación de p16 en muestras obtenidas a través de punción con aguja fina, tumores en otros subsitios no orofaríngeos y la complementación con otras técnicas, acuda al artículo de Paver y cols.²⁹ para su complementación.

Carcinogénesis

Uno de los signos distintivos de tumores inducidos por VPH es la expresión continua de las oncoproteínas virales E6 y E7, causada por la integración del virus en el genoma del hospedador. La oncoproteína E6 recluta a la proteína asociada a E6, una ubiquitina ligasa que gatilla la degradación de p53, desregulando los puntos de control G1/S y G2/M típicamente inducidos por daño en el DNA. La oncoproteína E6 induce, además, la expresión y actividad de hTERT que es la subunidad catalítica de la telomerasa favoreciendo así, la inmortalización celular. Por otra parte, E7 promueve la transformación celular mediante la degradación de la proteína retinoblastoma (Rb), liberando el factor transcripcional E2F y subsecuente estimulación de la fase S del ciclo celular, promoviendo además la sobreexpresión de la proteína p16, otra característica presente sobre todo en carcinoma orofaríngeo, utilizado como marcador sustituto del VPH^{30,31}. Si bien, estos son los principales mecanismos de transformación y progresión maligna, existen múltiples mecanismos adicionales involucrados¹. En la Figura 2 se esquematiza el rol de las proteínas mencionadas.

1. Cáncer de orofaringe

a) Epidemiología

Se ha observado un incremento de incidencia del cáncer de cabeza y cuello VPH positivo en las últimas décadas, concomitantemente con una disminución en el consumo de tabaco, en particular en cánceres de orofaringe VPH positivos en hombres jóvenes en el norte de Europa y Estados Unidos^{32,33}. Se presume que este aumento está determinado por conductas sexuales de riesgo, tales como múltiples parejas sexuales y contacto sexual oral^{34,35}. A diferencia del carcinoma cérvico-uterino donde HPV-16 y HPV-18 son los causantes

del 70% de los cánceres, más del 90% de los carcinomas orofaríngeos son causados por VPH-16³⁶.

b) Sitio anatómico

La orofaringe está compuesta por las amígdalas palatinas, base de la lengua, paladar blando, úvula, amígdala lingual, las paredes anteriores, laterales y posteriores de la faringe³⁷, aunque el virus afecta con mayor frecuencia las dos primeras mencionadas. El virus presenta tropismo por las células del epitelio reticular presente en las criptas palatinas, las cuales son susceptibles a la transformación y podrían ser un análogo a la zona de transición cérvico-uterina³. Un estudio reciente de 23.297 pacientes demuestra que el subsitio afectado es un factor pronóstico independiente, siendo los carcinomas no tonsilares de peor pronóstico de supervivencia³⁸.

c) Etapificación

El carcinoma orofaríngeo VPH positivo posee un perfil epidemiológico, molecular y clínico distinto a aquellos carcinomas asociados a consumo de tabaco y alcohol. Ang y cols.³⁹ clasificaron a los pacientes en categorías de riesgo de muerte, siendo el estatus VPH positivo de bajo riesgo en caso de índice paquete año (IPA) < 10, o bien, IPA > 10 pero N no mayor a N2a; y pacientes de riesgo intermedio en aquellos con estatus VPH positivo, IPA > 10 y N2b-N3. El estudio multicéntrico ICON-S que incluyó a 1907 pacientes con carcinoma orofaríngeo VPH positivo propuso una etapificación de acuerdo con el pronóstico⁴⁰ que, posteriormente fue acogida por la 8ª edición del sistema de etapificación de la *American Joint Committee on Cancer*, separa en dos entidades distintas el carcinoma orofaríngeo p16 positivo y negativo (Tabla 1)⁴¹. Este cambio ha resultado en que la mayoría de los pacientes clasificados como etapa III-IV ahora correspondan a etapa I-II, reflejando el alto grado de supervivencia global y libre de enfermedad a los dos años postratamiento⁴².

d) Tratamiento

A pesar de avances significativos en técnicas quirúrgicas como la cirugía robótica, radioterapia y fármacos, el aumento del VPH durante las últimas dos décadas ha sido el

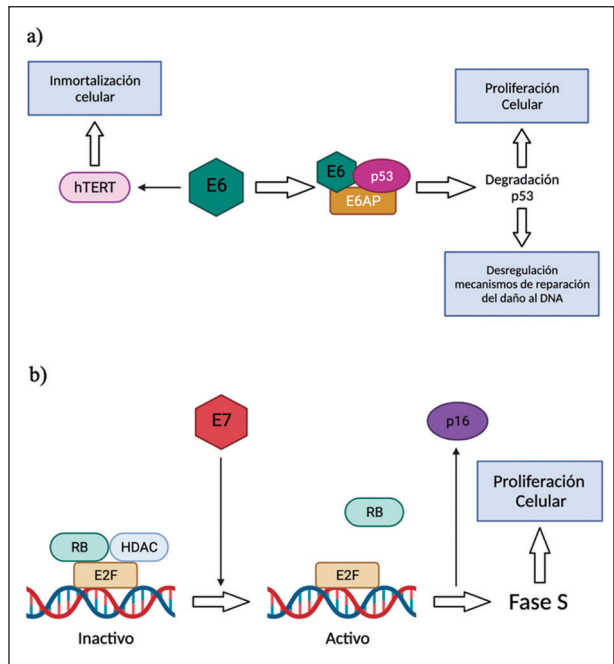


Figura 2. En a) y en b) se muestran los mecanismos simplificados en el proceso de carcinogénesis de las oncoproteínas E6 y E7 respectivamente.

principal agente de mejoría en la supervivencia. Dado este buen pronóstico en el ámbito de investigación existen esfuerzos de de-escalamiento de la intensidad del tratamiento para disminuir la toxicidad aguda y crónica⁴², lo que es particularmente importante considerando que estos pacientes son más jóvenes que aquellos VPH negativos. Estudios han utilizado distintas estrategias, tales como reducción de dosis de radioterapia, reducción de volumen irradiado, quimioselección para disminuir la subsecuente radioterapia, evitar la resección, cirugía transoral, omisión de terapia adyuvante, entre otras⁴³. A pesar de estos esfuerzos, no existen guías para la elección de terapia apropiada en pacientes con carcinoma orofaríngeo VPH positivo, y debe aplicarse tratamiento para todos estos tumores de acuerdo a su etapificación independiente de su estatus viral, situación que podría cambiar en un futuro próximo con mayor investigación y abordaje multidisciplinario⁴³. Las distintas investigaciones en relación con el tratamiento en carcinoma orofaríngeo positivo escapan de los objetivos de este artículo.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tabla 1. Grupo de estadios clínicos para carcinoma de orofaringe asociado y no asociado a VPH

Carcinoma de orofaringe no asociado a VPH (p16 negativo)		Carcinoma de orofaringe asociado a VPH (p16 positivo)	
Estadio 0	Tis, N0, M0	Estadio I	T0 a T2, N0 o N1, M0
Estadio I	T1, N0, M0	Estadio II	T0 a T2, N2, M0 T3, N0 o N2, M0
Estadio II	T2, N0, M0	Estadio III	Cualquier T, N3, M0 Cualquier T, cualquier N, M0
Estadio III	T3, N0, M0 T1 a T3, N1, M0	Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M1
Estadio IVA	T4a, N0 o N1, M0 T1 a T4a, N2, M0 IV B		
Estadio IVB	Cualquier T, N3, M0 T4b, cualquier N, M0		
Estadio IVC	Cualquier T, cualquier N, M1		

2. Cánceres de cabeza y cuello no orofaríngeos

a) Carcinoma escamoso cutáneo

Asociado a exposición prolongada a luz ultravioleta. Un metaanálisis demuestra una mayor prevalencia de VPH en carcinoma escamoso cutáneo, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos, sin embargo, destaca que esta asociación es no causal⁴⁴. Otro metaanálisis demuestra la presencia de VPH en carcinoma escamoso cutáneo en pacientes inmunocompetentes, sobre todo en los tipos 5, 8, 15, 17, 20, 24, 36 y 38⁴⁵. Es importante recalcar que la presencia de VPH en tejidos tumorales no implica causalidad y pueden corresponder a infecciones transitorias, sin una relevancia biológica.

b) Carcinoma escamoso rinosinusal

El carcinoma escamoso da cuenta del 60% a 75% de las neoplasias malignas rinosinuales. Se estima que entre el 20% y el 62% se asocian a VPH, sin embargo, en estos tumores no existe metódicamente detección de VPH, por lo que la literatura es limitada. En un estudio retrospectivo de 6.458 pacientes, solo el 23% de ellos fueron analizados para VPH, siendo 446 casos (31,5%) positivos, el genotipo más

frecuente fue VPH-16 con un 77%, seguido de VPH-16 junto con VPH-18 en un 9,8%. El grupo de pacientes se caracterizó por ser más joven, de histología no queratinizada y con mayor proporción de carcinoma de alto grado⁴⁶. En un estudio de 46 pacientes, el 61% de ellos fue p16 positivo y diez de 22 muestras (45%) VPH positivas, la sensibilidad y especificidad de p16 para la presencia de VPH fue de 90% y 67% respectivamente, en ambos casos el grupo etario fue más joven, con menor frecuencia de tabaquismo y tuvo una menor recurrencia⁴⁷. Otro estudio con resultados similares destaca que el 40% de los tumores p16 positivos no tenía presencia de VPH, por lo que esta inmunohistoquímica no sería un adecuado marcador del virus⁴⁸. Notablemente, en todos los estudios citados el estatus VPH se asoció en forma significativa a un mejor pronóstico de supervivencia (74,6% para VPH positivos vs 62,3% en VPH negativos a los 3 años, para datos pareados), por lo que los autores proponen realizar estudio VPH de forma rutinaria en estos pacientes.

c) Carcinoma escamoso de la cavidad oral

Como se describió previamente, la prevalencia del VPH en mucosa sana es alrededor del 5% al 10%, siendo más frecuente en hom-

bres, y asociado a conductas sexuales de alto riesgo incluyendo el contacto oral-genital. La inflamación crónica, como la formación de sacos periodontales, favorecen la infección latente por VPH⁴⁹. En lesiones premalignas, en general, la prevalencia del virus es del 22,5% (leucoplasia 20,2%; liquen plano 23%, fibrosis submucosa 28,6%, leucoplaquia verrucosa proliferativa 24,7%)⁵⁰. La prevalencia del VPH en carcinoma escamoso de la cavidad oral es del 23,5%²⁵, VPH-16 es el más frecuentemente encontrado, seguido del VPH-18 y con menor frecuencia VPH-31 y VPH-33. Los subsitios más infectados por el virus son el piso de la boca (9%-42%) y la lengua (8%-25%)⁴⁹. Hasta el momento no se ha podido establecer un rol biológico relevante del virus en el proceso de carcinogénesis. En carcinomas de la cavidad oral VPH positivos, la expresión de las oncoproteínas E6/E7 es de sólo el 6%⁵¹, y la mayoría de ellos son negativos para la sobreexpresión de p16, además, p16 puede encontrarse en tumores negativos para el virus⁵².

d) Carcinoma laríngeo

En leucoplaquias difusas cordales existe una baja prevalencia de VPH, sin desempeñar un rol en la progresión tumoral⁵³. En un estudio chileno de 90 pacientes, el 24 (27%) de ellos fueron positivos para VPH, 7 de ellos del VPH-18, seguido por VPH-16 en 5 casos y VPH-52 en dos casos⁵⁴. Sin embargo, a pesar de esta asociación, al igual que en cavidad oral no se ha demostrado una asociación causal. Un metaanálisis (n = 2.739)⁵⁵ y un reporte de serie de casos (n = 102)⁵⁶ describen una actividad biológica del VPH en un 8,6% y 5% respectivamente, afectando a pacientes más jóvenes y con menor consumo de tabaco que aquellos VPH negativos. La expresión de p16 como marcador del virus es dudoso, ya que un bajo porcentaje de ellas son VPH positivas y, además, no se asocia a factor pronóstico, por lo que no estaría indicado su detección en biopsias laríngeas⁵⁷.

Prevención

Exposición laboral

VPH-6 y VPH-11 pueden ser detectados en instrumentos médicos y en humo emana-

do de cirugías. Si bien, este riesgo podría ser mayor en cirugía transoral robótica en cáncer orofaríngeo por utilizar cauterización de alta potencia, en un estudio reciente no se detectó ADN de VPH-16 en vapores de electrocauterización, máscaras quirúrgicas, aparato de succión ni brazo del robot, por lo que existiría un mínimo riesgo de exposición ocupacional a VPH en esta cirugía⁵⁸.

Vacunación

Las primeras vacunas fueron diseñadas para los genotipos 16 y 18, causantes del 70% del carcinoma cervicouterino, posteriormente se diseñaron vacunas que incluían los tipos 6 y 11 que daban cuenta del 90% de las lesiones genitales. Una revisión Cochrane sobre la vacunación preventiva contra cáncer cervical y sus precursores indica que ambas vacunas han resultado ser seguras y con una respuesta inmunogénica potente, disminuyendo considerablemente la patología causada por los virus contenidos en la vacuna⁵⁹. Sin embargo, la revisión ha sido criticada por estar incompleta, poseer sesgo de notificación e incluir ensayos sesgados, careciendo de evidencia confiable⁶⁰, por lo tanto, es necesario ser cuidadoso con el alcance de los beneficios de la vacuna y extrapolación de datos. Como se mencionó previamente la vacuna cuadrivalente podría tener beneficios en pacientes con papilomatosis laríngea al disminuir la recurrencia y el intervalo quirúrgico en pacientes con enfermedad clínica activa¹⁷, así como también una disminución de la incidencia de PRR¹⁸. Un estudio realizado en jóvenes estadounidenses demostró que la vacuna se asocia a una disminución del 17% de la carga de infecciones orales por los tipos 6, 11, 16 y 18, con una presencia de un 25% en mujeres y 6,9% en hombres. Esta modesta disminución es atribuida a la baja absorción de la vacuna⁶¹. A pesar de que estas vacunas cubren los principales genotipos involucrados en el cáncer de orofaringe, aún no existen estudios que determinen su efecto. En Chile, la vacunación cuadrivalente contra VPH se inició en el año 2014 para niñas de 9 años en esquema de 2 dosis separadas por 12 meses, y se implementó en 2019 para niños desde la misma edad⁶², por lo que sus efectos a nivel nacional serán vistos a largo plazo.

Discusión

El VPH posee una alta prevalencia en distintas lesiones de cabeza y cuello, con una frecuencia variable dependiendo de la población y el subsitio analizados, siendo distintos los genotipos implicados de acuerdo con la naturaleza de la lesión. Hasta el momento solo existe un estudio chileno que determinó la prevalencia y los genotipos implicados en cáncer de laringe⁵⁴, por lo que sería adecuado obtener más datos nacionales para evaluar el impacto del virus a nivel local. Si bien, el virus está presente en muchas lesiones, una relación clara de causalidad se ha establecido solo en lesiones de la piel, papilomatosis laríngea y en carcinoma orofaríngeo. Su presencia en otras lesiones tumorales podría indicar una infección transitoria, y hasta ahora no existen estudios que determinen la relevancia biológica del virus de forma aislada, como coadyuvante a otros factores de riesgo o su implicancia en el pronóstico.

Durante las últimas décadas ha existido un sostenido aumento de los carcinomas orofaríngeos relacionados a VPH, esta población se caracteriza por ser de un grupo etario más joven y sin los factores de riesgo clásicos como tabaquismo y consumo de alcohol^{32,33}. Este carcinoma se ha constituido como una entidad propia, con una etapificación distinta debido a su buen pronóstico, por lo que actualmente existe un gran esfuerzo en el ámbito de investigación sobre protocolos de de-escalamiento⁴³, sin embargo, hacen falta más estudios clínicos aleatorizados para aprobarlos y llevarlos a la práctica, teniendo un futuro promisorio cercano. Si bien, por su costo-efectividad y facilidad del método, la inmunohistoquímica para la proteína p16 es el método de detección más frecuentemente utilizado, es un marcador sustituto de VPH adecuado en carcinoma orofaríngeo para determinar pronóstico y no en otros tumores de cabeza y cuello. Para determinar actividad biológica del virus y no la mera infección es necesario utilizar metodologías más complejas como medición de transcritos de RNA para E6/E7 o hibridación *in situ*²⁹.

Existe literatura que indica que la vacunación contra VPH podría tener utilidad en la prevención y manejo de papilomatosis laríngea con enfermedad clínicamente activa^{17,18}, sin

embargo, aún no existen reportes que evalúen su impacto en carcinoma orofaríngeo. En Chile, la vacunación es reciente sobretudo en hombres, por lo que hacen falta más estudios para determinar su efectividad en la prevención del carcinoma orofaríngeo a largo plazo.

Conclusión

El VPH está asociado a una amplia gama de lesiones tumorales benignas y malignas de cabeza y cuello, sin embargo, se ha podido determinar causalidad solo en algunas de ellas. Es necesario conocer el rol del VPH en nuestra especialidad, ya que su determinación puede tener implicancias en cuanto al manejo y pronóstico de las patologías implicadas, particularmente en carcinoma orofaríngeo. La reciente incorporación de la vacuna contra VPH en el programa nacional de inmunización para mujeres y hombres podría generar cambios epidemiológicos importantes, sin embargo, sus efectos podrán ser evaluados en el futuro.

Bibliografía

1. Mittal S, Banks L. Molecular mechanisms underlying human papillomavirus E6 and E7 oncoprotein-induced cell transformation. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2017;772:23-35. doi: 10.1016/j.mrrrev.2016.08.001.
2. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):321-322. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70096-8.
3. Husain N, Neyaz A. Human papillomavirus associated head and neck squamous cell carcinoma: Controversies and new concepts. *J Oral Biol Craniofacial Res*. 2017;7(3):198-205. doi: 10.1016/j.jobcr.2017.08.003.
4. Cheng S, Schmidt-Grimminger DC, Murant T, Broker TR, Chow LT. Differentiation-dependent up-regulation of the human papillomavirus E7 gene reactivates cellular DNA replication in suprabasal differentiated keratinocytes. *Genes Dev*. 1995;9(19):2335-2349. doi: 10.1101/gad.9.19.2335.
5. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30(SUPPL.5). doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083.
6. Grce M, Mravak-Stipeti M. Human papillomavirus-associated diseases. *Clin Dermatol*. 2014;32(2):253-

258. doi: 10.1016/j.clinidmatol.2013.10.006.
7. Méndez-Martínez R, Maldonado-Frías S, Vázquez-Vega S, et al. High prevalent human papillomavirus infections of the oral cavity of asymptomatic HIV-positive men. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):27. doi: 10.1186/s12879-019-4677-9.
 8. Scasso F, Ferrari G, de Vincentiis GC, et al. Emerging and re-emerging infectious disease in otorhinolaryngology [Patologia infettiva emergente e riemergente in otorinolaringoiatria]. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2018;38(2):S1-S106. doi: 10.14639/0392-100X-suppl.1-38-2018.
 9. Said AK, Leao JC, Fedele S, Porter SR. Focal epithelial hyperplasia - an update. *J Oral Pathol Med.* 2013;42(6):435-442. doi: 10.1111/jop.12009.
 10. Derkay CS, Bluher AE. Update on Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2019;52(4):669-679. doi: 10.1016/j.otc.2019.03.011.
 11. Fortes HR, von Ranke FM, Escuissato DL, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review. *Respir Med.* 2017;126:116-121. doi: 10.1016/j.rmed.2017.03.030.
 12. Go C, Schwartz MR, Donovan DT. Molecular transformation of recurrent respiratory papillomatosis: Viral typing and p53 overexpression. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112(4):298-302. doi: 10.1177/000348940311200402.
 13. Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS.* 2010;118(6-7):450-454. doi: 10.1111/j.1600-0463.2010.02619.x.
 14. Tjon Pian Gi REA, San Giorgi MRM, Slaughter-Menkema L, et al. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis: Comparison between aggressiveness of human papillomavirus-6 and human papillomavirus-11. *Head Neck.* 2015;37(11):1625-1632. doi: 10.1002/hed.23808.
 15. Can NT, Tretiakova MS, Taxy JB. Natural history and malignant transformation in recurrent respiratory papillomatosis: Human papillomavirus (HPV), Dysplasia and an autopsy review. *Fetal Pediatr Pathol.* 2015;34(2):80-90. doi: 10.3109/15513815.2014.968271.
 16. Donne AJ, Hampson L, Homer JJ, Hampson IN. The role of HPV type in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(1):7-14. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.09.004.
 17. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, et al. A Prospective Study of the Incidence of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis after Implementation of a National HPV Vaccination Program. *J Infect Dis.* 2018;217(2):208-212. doi: 10.1093/infdis/jix498.
 18. Dion GR, Teng S, Boyd LR, et al. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccination for Secondary Prevention: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;143(6):614-622. doi: 10.1001/jamaoto.2016.4736.
 19. Mohajeri S, Lai C, Purgina B, et al. Human papillomavirus: An unlikely etiologic factor in sinonasal inverted papilloma. *Laryngoscope.* 2018;128(11):2443-2447. doi: 10.1002/lary.27207.
 20. Stoddard DG Jr, Keeney MG, Gao G, Smith DI, García JJ, O'Brien EK. Transcriptional activity of HPV in inverted papilloma demonstrated by in situ hybridization for E6/E7 mRNA. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(4):752-758. doi: 10.1177/0194599815571285.
 21. Scheel A, Lin GC, Mchugh JB, et al. Human papillomavirus infection and biomarkers in sinonasal inverted papillomas: Clinical significance and molecular mechanisms. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(8):701-707. doi: 10.1002/alr.21524.
 22. Zhao RW, Guo ZQ, Zhang RX. Human papillomavirus infection and the malignant transformation of sinonasal inverted papilloma: A meta-analysis. *J Clin Virol.* 2016;79:36-43. doi: 10.1016/j.jcv.2016.04.001.
 23. Wang H, Zhai C, Liu J, et al. Low prevalence of human papillomavirus infection in sinonasal inverted papilloma and oncocyctic papilloma. *Virchows Arch.* 2020;476(4):577-583. doi: 10.1007/s00428-019-02717-3.
 24. Fulla M, Szafarowski T, Frías-Gómez J, et al. Human Papillomavirus and Factors Associated with Recurrence in Sinonasal Inverted Papillomas from Poland and Spain. *Head Neck Pathol.* 2020. doi: 10.1007/s12105-019-01125-y.
 25. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(2):467-475. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0551.
 26. Wagner S, Sharma SJ, Wuerdemann N, et al. Human Papillomavirus-Related Head and Neck Cancer. *Oncol Res Treat.* 2017;40(6):334-340. doi: 10.1159/000477252.
 27. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* 2017;141(4):664-670. doi: 10.1002/ijc.30716.
 28. Prigge ES, Arbyn M, von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M. Diagnostic accuracy of p16INK4a immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2017;140(5):1186-1198. doi: 10.1002/ijc.30516.
 29. Paver EC, Currie AM, Gupta R, Dahlstrom JE. Human papilloma virus related squamous cell carcinomas of the head and neck: diagnosis, clinical implications and detection of HPV. *Pathology.* 2020;52(2):179-191. doi: 10.1016/j.pathol.2019.10.008.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

30. Mallen-St Clair J, Alani M, Wang MB, Srivatsan ES. Human papillomavirus in oropharyngeal cancer: The changing face of a disease. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1866(2):141-150. doi: 10.1016/j.bbcan.2016.07.005.
31. Sano D, Oridate N. The molecular mechanism of human papillomavirus-induced carcinogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2016;21(5):819-826. doi: 10.1007/s10147-016-1005-x.
32. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(6):djv403. doi: 10.1093/jnci/djv403.
33. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3235-3242. doi: 10.1200/JCO.2015.61.6995.
34. Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2014;50(5):380-386. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.12.019.
35. Cook EE, Gershman ST, Kim JJ, Tamimi RM, Klevens RM, Holmes MD. Trends of two HPV-associated cancers in Massachusetts: cervical and oropharyngeal cancer. *Cancer Causes Control*. 2018;29(4-5):435-443. doi: 10.1007/s10552-018-1016-1.
36. Marur S, Souza GD³, Westra WH, Forastiere AA, Professor A, Hopkins J. HPV-associated Head and Neck Cancer: A Virus-related Cancer Epidemic – A Review of Epidemiology, Biology, Virus Detection and Issues in Management. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):781-789. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70017-6.
37. Nci, Seer. *Head and Neck: Summary Stage 2018 Coding Manual v2.0*.
38. Tham T, Ahn S, Frank D, Kraus D, Costantino P. Anatomical subsite modifies survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma: National Cancer Database study. *Head Neck*. 2020;42(3):434-445. doi: 10.1002/hed.26019.
39. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(1):24-35. doi: 10.1056/NEJMoa0912217.
40. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):440-451. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00560-4.
41. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(7):40. doi: 10.1007/s11864-017-0484-y.
42. Sandulache VC, Wilde DC, Sturgis EM, Chiao EY, Sikora AG. A Hidden Epidemic of “Intermediate Risk” Oropharynx Cancer. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2019;4(6):617-623. doi: 10.1002/lio2.316.
43. Geiger JL, Ku JA. Postoperative Treatment of Oropharyngeal Cancer in the Era of Human Papillomavirus. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(3):20. doi: 10.1007/s11864-019-0620-y.
44. Wang J, Aldabagh B, Yu J, Arron ST. Role of human papillomavirus in cutaneous squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(4):621-629. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.857.
45. Chahoud J, Semaan A, Chen Y, et al. Association between -genus human papillomavirus and cutaneous squamous cell carcinoma in immunocompetent individuals-a meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2016;152(12):1354-1364. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.4530.
46. Oliver JR, Lieberman SM, Tam MM, et al. Human papillomavirus and survival of patients with sinonasal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2020;126(7):1413-1423. doi: 10.1002/cncr.32679.
47. Cohen E, Coviello C, Menaker S, et al. P16 and human papillomavirus in sinonasal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2020. doi: 10.1002/hed.26134.
48. Jiromaru R, Yamamoto H, Yasumatsu R, et al. HPV-related Sinonasal Carcinoma: Clinicopathologic Features, Diagnostic Utility of p16 and Rb Immunohistochemistry, and EGFR Copy Number Alteration. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(3):305-315. doi: 10.1097/PAS.0000000000001410.
49. Hübbers CU, Akgül B. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence*. 2015;6(3):244-248. doi: 10.1080/21505594.2014.999570.
50. de la Cour CD, Sperling CD, Belmonte F, Syrjänen S, Kjaer SK. Human papillomavirus prevalence in oral potentially malignant disorders: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2020. doi: 10.1111/odi.13322.
51. Lingen MW, Xiao W, Schmitt A, et al. Low etiologic fraction for high-risk human papillomavirus in oral cavity squamous cell carcinomas. *Oral Oncol*. 2013;49(1):1-8. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.07.002.
52. Reuschenbach M, Kansy K, Garbe K, et al. Lack of evidence of human papillomavirus-induced squamous cell carcinomas of the oral cavity in southern Germany. *Oral Oncol*. 2013;49(9):937-942. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.03.451.
53. Waters HH, Seth R, Hoschar AP, Benninger MS. Does HPV have a presence in diffuse high grade pre-malignant lesions of the larynx? *Laryngoscope*. 2010;120 Suppl 4:S201. doi: 10.1002/lary.21668.
54. Torrente M, Yeomans L, Abud M, Ojeda JM.

- Distribución relativa de genotipos de virus papiloma humano en muestras de carcinoma escamoso de laringe. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2009;69(2):87-92. doi: 10.4067/s0718-48162009000200002.
55. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. [Erratum appears in *Lancet Oncol*. 2015 Jun;16(6):e262]. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1319-1331. doi: [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70471-1](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70471-1).
 56. Halec G, Holzinger D, Schmitt M, et al. Biological evidence for a causal role of HPV16 in a small fraction of laryngeal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2013;109(1):172-183. doi: 10.1038/bjc.2013.296.
 57. Wittekandt C, Wuerdemann N, Gattenlöhner S, et al. The role of high-risk human papillomavirus infections in laryngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(11):3837-3842. doi: 10.1007/s00405-017-4718-1.
 58. Subbarayan RS, Shew M, Enders J, Bur AM, Thomas SM. Occupational exposure of oropharyngeal human papillomavirus amongst otolaryngologists. *Laryngoscope*. 2019. doi: 10.1002/lary.28383.
 59. Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(5). doi: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.
 60. Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias. *BMJ Evidence-Based Med*. 2018;23(5):165-168. doi: 10.1136/bmjebm-2018-111012.
 61. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, et al. Effect of prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infections among young adults in the United States. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):262-267. doi: 10.1200/JCO.2017.75.0141.
 62. Autoridades de Salud inician primera vacunación en niños para prevenir el Virus del Papiloma Humano (VPH) - Ministerio de Salud - Gobierno de Chile. <https://www.minsal.cl/autoridades-de-salud-inician-primera-vacunacion-en-ninos-para-prevenir-el-virus-del-papiloma-humano-vph/>. Accessed April 27, 2020.

Vigilancia activa en carcinoma papilar tiroideo de bajo riesgo (parte I): concepto, epidemiología y situación actual en el mundo

Active surveillance of low-risk papillary thyroid carcinoma (part I): concept, epidemiology and current situation in the world

Mario Tapia C.^{1,4}, Felipe Cardemil M.^{2,3}

¹Servicio de Otorrinolaringología, Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz. Los Ángeles, Chile.

²Departamento de Oncología Básico-Clinica y Departamento de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

⁴Head and Neck Surgical Oncology Department, Peter MacCallum Cancer Centre. Melbourne, Australia.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 6 de agosto de 2020. Aceptado el 7 de octubre de 2020.

Correspondencia: Mario Tapia C. Servicio de Otorrinolaringología Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz. Los Ángeles, Chile. Email: mtapiac21@gmail.com

Resumen

En las últimas décadas, la creciente identificación de nódulos tiroideos ha dado lugar a un incremento dramático en el diagnóstico y tasa de incidencia del cáncer de tiroides, sin embargo, su mortalidad se ha mantenido estable. La mayor fracción de este incremento es atribuible al creciente uso de tecnologías de diagnóstico, que ha identificado un número cada vez mayor de cánceres papilares de tiroides (CPT), en su gran mayoría pequeños y de bajo riesgo clínico. La mayoría de estos tumores no generarán morbilidad o mortalidad a pesar de no ser tratados. La práctica clínica ha evolucionado hacia un tratamiento menos agresivo de los CPTs. La vigilancia activa (VA) ha surgido como una nueva alternativa terapéutica dentro del algoritmo de tratamiento, que tiene como objetivo reconocer a un potencial grupo minoritario de pacientes en quienes sus carcinomas papilares tiroideos sí progresarán clínicamente y, por lo tanto, en ellos un tratamiento quirúrgico resulte en mayor beneficio que perjuicio. En esta revisión nos planteamos como objetivo describir la epidemiología del carcinoma papilar tiroideo, el concepto de vigilancia activa en esta área y los resultados clínicos obtenidos mediante este abordaje terapéutico en las distintas experiencias realizadas en el mundo hasta la fecha.

Palabras clave: Vigilancia activa, carcinoma papilar tiroideo, bajo riesgo, microcarcinoma papilar tiroideo, cáncer de tiroides.

Abstract

In recent decades, the increasing identification of thyroid nodules has led to a dramatic increase in the diagnosis and incidence rate of thyroid cancer. However, their mortality has remained stable. The largest fraction of this increase is attributable to the growing use of diagnostic technologies, which has identified an increasing number of mostly small, low clinical risk papillary thyroid cancers (PTC). Most of these tumors will not generate morbidity or mortality despite being untreated. Clinical practice has evolved towards a less aggressive treatment of PTC's. Active surveillance (AS) has emerged as a new therapeutic alternative within the treatment algorithm, which aims to recognize a potential minority group of patients in whom their thyroid papillary carcinoma will progress clinically, and therefore in whom surgical treatment will result in greater benefit than harm. In this review we aim to describe the epidemiology of papillary thyroid carcinoma, the concept of active surveillance in this area and the clinical results obtained by this therapeutic approach in the different experiences carried out in the world until now.

Keywords: Active surveillance, papillary thyroid carcinoma, low risk, papillary thyroid microcarcinoma, thyroid cancer.

Introducción

El cáncer de tiroides es el tumor maligno más común del sistema endocrino, entre los cuales, los carcinomas papilares representan más del 80% de ellos¹. Este grupo representa el tipo histológico menos agresivo de cáncer en esta glándula, caracterizados por una tasa de crecimiento lento y un curso indolente, con una supervivencia general de aproximadamente 97% a 10 años en pacientes tratados con tiroidectomía y terapias adyuvantes².

El microcarcinoma papilar de tiroides (MCPT) en su definición original corresponde a un CPT que mide igual o menos de 10 mm de diámetro máximo, independientemente de que estuviesen presentes características de alto riesgo como extensión extratiroidea, o la presencia de metástasis en ganglios linfáticos y a distancia³. Los MCPT con características de alto riesgo pueden requerir un tratamiento extenso que involucre una tiroidectomía total (TT) asociado a disección profiláctica/terapéutica de los ganglios linfáticos cervicales, terapia adyuvante/terapéutica con yodo radiactivo (RAI), o supresión de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) bajo una cuidadosa vigilancia de los niveles de tiroglobulina y de anticuerpos de tiroglobulina. En la actualidad, el principal problema clínico es determinar el manejo de los MCPT que no presentan estas características de alto riesgo, con objeto de administrar un tratamiento proporcional y evitar terapias innecesarias con sus consiguientes efectos adversos, más aún considerando que estos carcinomas son los principales responsables del reciente aumento de la incidencia de cáncer de tiroides a nivel mundial³.

Durante décadas el tratamiento estándar de los CPT ha sido la resolución quirúrgica, sin embargo, la vigilancia activa (VA) ha surgido como una nueva alternativa terapéutica dentro del algoritmo de tratamiento de estos tumores, que tiene como objetivo reconocer a un potencial grupo minoritario de pacientes, en quienes sus carcinomas papilares tiroideos progresarán clínicamente y, por lo tanto, en ellos un tratamiento quirúrgico sí resultaría en un mayor beneficio que perjuicio^{2,3}. Además, la realización de una cirugía diferida en los pacientes adecuadamente seleccionados con CPT, no se ha asociado con un mayor riesgo

de morbilidad o recurrencia en comparación con la intervención temprana o inmediata^{2,3}. Las experiencias acumuladas con este abordaje terapéutico inicialmente en Asia, y recientemente en distintos continentes, han demostrado que la VA es una alternativa segura para el manejo de CPT de bajo riesgo. En esta revisión se describirá la epidemiología del carcinoma papilar tiroideo, el concepto de vigilancia activa en esta área y los resultados clínicos obtenidos mediante este abordaje terapéutico en las distintas experiencias realizadas en el mundo hasta la fecha.

Epidemiología

La incidencia del cáncer de tiroides ha aumentado en gran parte del mundo, especialmente en naciones desarrolladas⁴. Vaccarella y cols. reportaron el aumento de la incidencia de cáncer de tiroides en países de altos ingresos y notaron aumentos dramáticos en el diagnóstico en Estados Unidos, Italia, Francia y otras naciones desarrolladas⁴. El aumento más dramático se ha observado en Corea del Sur donde la incidencia entre las mujeres aumentó de 30 a 120 casos por cada 100.000 mujeres entre los años 2003 y 2007⁴.

La creciente incidencia del cáncer de tiroides en todo el mundo se ha vinculado al uso más amplio de técnicas de diagnóstico como la ecografía o ultrasonido de cuello asociado con aspiración con aguja fina (PAAF) de los pequeños nódulos encontrados incidentalmente⁵⁻¹⁰. En Estados Unidos los nuevos diagnósticos de cáncer de tiroides se han triplicado en las últimas cinco décadas¹¹. Si bien entre las hipótesis que explican estas tendencias en aumento se han incluido las etiologías ambientales y genéticas, un conjunto cada vez más amplio de evidencia ha confirmado que la principal contribución a esta incidencia en aumento ha sido el desarrollo y el uso más amplio de las modalidades diagnósticas mencionadas^{6,12}. Se ha estimado que el 70% a 80% de los casos en los Estados Unidos, y el 50% a 90% de los casos en otras naciones desarrolladas no habrían llegado a causar síntomas, daño o muerte si nunca se hubiesen diagnosticado, un fenómeno que se denomina sobrediagnóstico⁴. Este aumento de la incidencia se atribuye casi en su

totalidad al CPT y principalmente de tumores de menos de 2 cm de tamaño^{5,7,11,12}.

A pesar del considerable aumento de la incidencia, la tasa de mortalidad atribuible al cáncer de tiroides ha permanecido sin cambios significativos¹¹. En Estados Unidos la incidencia del CPT aumentó 2,4 veces entre 1973 y 2002 y 2,9 veces entre 1975 y 2009, con tasas de mortalidad estables^{11,13}. Los análisis de los datos de registros nacionales de cáncer de Estados Unidos han revelado un discreto aumento de la mortalidad por cáncer de tiroides en un subconjunto de pacientes, de 0,06 por 100.000 en dos décadas, en el contexto de un aumento paralelo de la incidencia que asciende a 8,2 por 100.000¹, lo que sugiere que casi todos los casos adicionales que se están diagnosticando en la actualidad no resultan ser en última instancia letales¹¹. En Corea del Sur, la incidencia del carcinoma de tiroides aumentó hasta 15 veces entre 1993 y 2001 como resultado del programa nacional de detección del cáncer de tiroides mediante ultrasonido y PAAF; sin embargo, la tasa de mortalidad del carcinoma de tiroides no varió¹⁴. También se han notificado fenómenos epidemiológicos similares en Italia, el Reino Unido, Australia y los países nórdicos¹.

Patología

El cáncer de tiroides frecuentemente es asintomático, y su hallazgo ha sido comúnmente identificado en grandes estudios en los cuales se realizaron autopsias en pacientes que no presentaban enfermedad tiroidea conocida^{15,16}. Se ha reportado una prevalencia de cánceres ocultos de tiroides de hasta un 30% en un estudio muy citado de Finlandia¹⁵, y en otros, tasas de CPT subclínico entre 5% a 30%¹⁶. Otra metodología utilizada para estimar la prevalencia del carcinoma papilar oculto en pacientes más jóvenes ha sido examinar las glándulas tiroides extraídas por enfermedades benignas. En estos estudios, se ha reportado una prevalencia de microcarcinomas pequeños de hasta el 10,5%, sin evidencia de enfermedad clínica en este grupo de pacientes en seguimientos de más de 5 años¹⁷.

Con el desarrollo del ultrasonido y la aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido, los MCPT se han detectado y diagnosticado

durante tamizaje masivo y estudios imagenológicos para otras enfermedades, como el ultrasonido de la arteria carótida para evaluar esclerosis arterial y tomografía computarizada de tórax para evaluar patologías pulmonares o metástasis pulmonar de otros carcinomas. En un estudio realizado por Takebe y cols.¹⁸, en el cual se realizó ultrasonido a mujeres sanas mayores a 30 años, se detectó y diagnosticó carcinoma de tiroides en el 3,5% de las mujeres, de las cuales el 85% medían menos de 15 mm. Esta incidencia fue similar a la de los estudios de autopsia y 1.000 veces mayor que la prevalencia de carcinoma tiroideo clínico en las mujeres japonesas notificadas en ese momento (3,1 por cada 100.000 habitantes)¹⁸. Estas conclusiones sugieren que la mayoría de los MCPT son asintomáticos, no crecen o crecen muy lentamente, y que muchas personas viven con ellos sin saber que son portadores, a menos que se sometan a estudios de diagnóstico por imágenes o PAAF. Esto ha generado dudas sobre si la detección, el diagnóstico y el tratamiento de estos tumores resulta beneficioso para los pacientes. En conjunto, estos datos indican que la verdadera incidencia del carcinoma tiroideo subclínico es mucho mayor que la prevalencia de la enfermedad clínica¹⁵⁻¹⁸.

Como se mencionó anteriormente, los carcinomas ocultos tienden a ser predominantemente CPT pequeños^{13,14} y más específicamente MCPT. Los MCPT tienden a ser indolentes con bajas tasas de metástasis locorregionales y a distancia, y tienen una excelente supervivencia específica de la enfermedad de casi el 100% a 10 años¹⁹⁻²¹. Al analizar estos datos en conjunto con la comprensión de que cerca de ninguno de los casos representados por la creciente incidencia de CPT parecen resultar en un aumento significativo de la tasa de mortalidad, estas tendencias identificadas pueden atribuirse razonablemente a una mayor sensibilidad en el diagnóstico de la enfermedad oculta y que la mayoría de estos MCPT resultan ser de bajo riesgo^{11,13}. Así pues, es evidente que los carcinomas tiroideos relativamente pequeños están presentes regularmente en adultos sanos, y muchos de ellos nunca tendrán repercusiones negativas en su bienestar y calidad de vida¹⁵⁻²¹.

Actualmente no existen ensayos clínicos controlados aleatorizados que comparen el tratamiento inicial agresivo en CPT con tra-

tamientos menos agresivos. Por lo tanto, las decisiones relativas a la intervención suelen guiarse por datos de estudios retrospectivos o estudios poblacionales. En el pasado se defendió enérgicamente el tratamiento agresivo de los CPT en un intento por mejorar los resultados de supervivencia de los pacientes con esta patología. Sin embargo, estudios posteriores no han evidenciado ninguna ventaja estadísticamente significativa de supervivencia para la tiroidectomía total al compararlo con hemitiroidectomía entre los pacientes con tumores de menos de 4 cm de tamaño²²⁻²⁷. Sobre la base de esta nueva evidencia, el año 2016 la guía de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) se actualizó para permitir ofrecer un tratamiento más conservador en pacientes cuidadosamente seleccionados^{28,29}. Recomendaciones anteriores de tiroidectomía total con ablación de yodo radiactivo (RAI) posoperatoria para todos los casos de cáncer de tiroides han sido reemplazados por un nuevo enfoque estratificado de riesgo, que utiliza una cirugía menos agresiva (lobectomía o hemitiroidectomía) sin requerir el uso rutinario de RAI posoperatoria en los CPT de bajo y mediano riesgo^{28,29}.

Vigilancia activa

En las últimas dos décadas desde la publicación de los artículos japoneses y más aún desde la actualización de la guía ATA el año 2016, se ha sugerido la VA como una alternativa terapéutica para los MCPT de bajo riesgo en lugar de la cirugía inmediata³⁰⁻³². Por definición la VA significa aplicar por largo plazo modalidades de diagnóstico periódicas y regulares para evaluar los cambios en el estado de la enfermedad sin tratamiento hasta que la progresión de la enfermedad resulte clínicamente evidente^{33,34}. La VA ha sido estudiada más ampliamente en el cáncer de próstata³⁵. Los cánceres de próstata son biológicamente indolentes en muchos casos, y las complicaciones quirúrgicas como la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil son relativamente comunes. Además, el cáncer de próstata suele desarrollarse en pacientes de edad avanzada^{33,36}. En vista de que la mayoría de los MCPT también tienen una naturaleza muy indolente, la cirugía inmediata podría no estar absolutamente indicada, a pesar de que

las tasas reportadas de complicaciones quirúrgicas sean bajas en cirujanos experimentados y hospitales con alto volumen³¹.

La vigilancia activa en MCPT fue por primera vez propuesta por Akira Miyauchi en 1993, basándose en los resultados de CPT oculots encontrados en los estudios de autopsia y estudios de tamizaje mediante ultrasonido^{16,18}. La VA de los MCPT de bajo riesgo se inició como un estudio de cohorte prospectivo en 1993 en el Hospital de Kuma en Japón, bajo las hipótesis de que la mayoría de los MCPT se mantienen en un tamaño pequeño, que la VA era la única estrategia para evaluar si los MCPT presentaban crecimiento, y además, que en el caso de observarse progresión de la enfermedad como crecimiento tumoral o desarrollo de metástasis ganglionares durante la VA la cirugía diferida no generaría mayor morbimortalidad y que, por lo tanto, la cirugía inmediata o temprana resultaría más perjudicial que beneficiosa para la gran mayoría de estos pacientes³¹. Su colega Yashuhiro Ito continuó esta práctica en el mismo hospital, al igual que Iwao Sugitani en 1995 en el Hospital del Instituto del Cáncer de Tokio bajo las mismas hipótesis. Estos dos hospitales en conjunto tienen la mayor y más larga experiencia en ofrecer VA a pacientes con MCPT²⁹. En vista de sus resultados exitosos, la estrategia de VA para MCPT fue aceptada como abordaje terapéutico en las guías de la Asociación Japonesa de Cirujanos Endocrinos y la Sociedad Japonesa de Cirugía Tiroidea (actualmente Asociación Japonesa de Cirugía Endocrina [JAES])³⁷ y luego, fuertemente recomendada en la guía revisada de la JAES en 2018³⁸. La guía ATA 2015 también estableció que es posible considerar Vigilancia Activa en MCPT²⁹ y, desde entonces, se han comenzado a reportar resultados de VA de otros países.

Hasta la fecha, no ha habido ensayos aleatorios controlados prospectivos que evalúen la VA en comparación con la cirugía inicial para pacientes con CPT. Sin embargo, como se ha indicado anteriormente, la VA se ha utilizado en grandes series no aleatorizadas de pacientes, prospectivas y retrospectivas, con datos sólidos^{30,39-42}. El primer estudio sobre la vigilancia activa en el Hospital de Kuma evidenció que más del 70% de los MCPT no aumentaban su tamaño ni desarrollaban adenopatías

cervicales³¹. En su segundo informe en 2010, emplearon un análisis de secuencia temporal e identificaron que las tasas de crecimiento tumoral a 5 y 10 años correspondían a 6,4% y 15,9% respectivamente, y que las tasas de metástasis ganglionar regional a 5 y 10 años fueron de 1,5% y 3,4%, respectivamente³². En 2014, los resultados de la mayor serie prospectiva de pacientes sometidos a VA en un período de 22 años en el Hospital Kuma fueron publicados por Ito y Miyauchi^{30,39}. En este estudio de 2.153 pacientes, 1.235 de ellos se sometieron a VA en lugar de cirugía inmediata, presentando resultados oncológicos similares al grupo que recibió cirugía. Se reportó que las tasas de crecimiento tumoral acumulativas a 5 y 10 años eran del 4,9% y 8,0% y las tasas acumulativas a 5 y 10 años de metástasis ganglionar linfática de 1,7% y 3,8%, respectivamente. También se realizó un análisis de subconjunto de la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico³⁰. El crecimiento del tumor igual o mayor a 3 mm disminuyó significativamente con la edad avanzada: las tasas a 5 y 10 años fueron 9,1% y 12,1% para los pacientes de menores a 40 años, 5,0% y 9,1% para los pacientes entre 40 y 59 años, y 4,0% y 4,1% para los pacientes de 60 años o más. De manera similar, las tasas de metástasis ganglionar linfática estaban inversamente relacionadas con la edad de los pacientes; las tasas a 5 y 10 años fueron de 5,2% y 16,1% para los pacientes menores a 40 años, 1,4% y 2,3% para los pacientes entre 40 a 59 años, y 0,5% para los pacientes mayor o igual a 60 años. En un análisis multivariado, sólo la edad joven (pacientes menores de 40 años) fue un predictor independiente para la progresión de CPT, mientras que la presencia de CPT múltiples y una historia familiar de carcinoma de tiroides diferenciado no lo fueron, sugiriéndose que la VA no resultaba inapropiada en pacientes con MCPT múltiple y/o historial familiar de carcinoma de tiroides diferenciado³⁰. Además, todos los pacientes tratados mediante VA inicialmente que requirieron cirugía debido a progresión de la enfermedad fueron tratados con éxito sin complicaciones o peor resultado clínico y no se reportaron muertes en ninguno de los grupos³⁰.

Un segundo estudio prospectivo realizado de manera similar en 230 pacientes con MCPT asintomático durante un período de

hasta 17 años por Sugitani y cols. del Hospital del Instituto del Cáncer de Tokio⁴⁰, identificó que la mayoría de los pacientes no presentó un cambio apreciable en el tamaño de sus tumores con tasas de crecimiento tumoral y metástasis ganglionar linfática de 7% y 1%, respectivamente⁴⁰. Más importante aún, ninguno de los pacientes desarrolló extensión extratiroidea (EET) o metástasis a distancia. Doce pacientes finalmente requirieron cirugía y no se observó recurrencia en ninguno de ellos durante el seguimiento posoperatorio. Posteriormente, un grupo coreano publicó su experiencia con VA en 192 pacientes con MCPT⁴¹, reportando tasas relativamente bajas de crecimiento tumoral con 24 pacientes sometidos a cirugía tiroidea tardía, y ningún paciente presentó recurrencia durante el seguimiento.

Los resultados de estas tres series en Asia evidenciaron la seguridad de la VA como una alternativa terapéutica para este diagnóstico. También, los pacientes que necesitaron una intervención quirúrgica después de iniciar la VA, fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico definitivo y evitaron potenciales múltiples cirugías debido a eventuales recurrencias tras la primera intervención³⁹. Además de demostrar la seguridad de la VA, estas experiencias en Japón y Corea ayudaron a la comprensión actual de la progresión natural de los pequeños CPT de bajo riesgo. Las observaciones adicionales permitieron estratificar el riesgo de las lesiones en función de la ubicación, la relación con la cápsula del tumor y la histología.

Carcinoma papilar tiroideo de bajo riesgo

Una de las principales consideraciones en que se basa la VA es la de establecer qué pacientes tienen tumores que no progresarán. Los MCPT con características de alto riesgo como metástasis clínica en los ganglios linfáticos y/o metástasis a distancia son candidatos para el tratamiento quirúrgico y terapia con RAI adyuvante/terapéutica, asociado a otros posibles tratamientos²⁹. Los MCPT sintomáticos con parálisis de cuerdas vocales debido a la invasión del nervio laríngeo recurrente, o los que presenten signos de invasión de la tráquea en los estudios por imágenes también deben ser

tratados de manera quirúrgica. Además, los MCPT sospechosos citológicamente de malignidad de alto grado, como las variantes de células altas también son candidatos fuertes para tratamiento quirúrgico temprano²⁹. Incluso si no se detecta ninguna de las características de alto riesgo mencionadas, los MCPT que posiblemente invadan la tráquea y/o estén situados a lo largo del nervio laríngeo recurrente no son adecuados para VA. Por lo tanto, es importante evaluar cuidadosamente la relación entre la ubicación del tumor y la invasión de la tráquea y/o el nervio laríngeo recurrente.

Para la evaluación de la invasión traqueal resultan útiles la medición de los ángulos formados por el cartílago traqueal y la superficie del tumor mediante ecografía de cuello y/o tomografía computada (TC) de cuello⁴². Entre los MCPT que tengan una dimensión igual o mayor a 7 mm con ángulos obtusos, el 24% mostró una invasión traqueal significativa que requirió al menos una resección laminar. Al evaluar la invasión del nervio laríngeo recurrente, es importante determinar que exista un borde conservado entre la superficie del tumor en relación al trayecto del nervio laríngeo recurrente¹⁴. En un 9% de los MCPT mayores o igual a 7 mm sin un borde conservado se evidenció una invasión del NLR que requirió resección de este⁴².

La evaluación histológica de CPT, confirmados en un estudio que involucró a 1.143 pacientes portadores de CPT de bajo riesgo tratados mediante resolución quirúrgica, reveló patrones de crecimiento expansivo e invasivo⁴². Las lesiones con crecimiento expansivo mostraron márgenes agudos entre el tumor y el parénquima de la glándula circundante con una cápsula intacta, mientras que las lesiones con un patrón de crecimiento invasivo mostraron márgenes irregulares, falta de cápsula tumoral e infiltración en el parénquima de la tiroides, y tenían un mayor riesgo de recurrencia⁴². Además, tener menos de 40 años resultó ser un factor predictivo independiente del crecimiento de los nódulos a lo largo del tiempo, mientras que los pacientes mayores presentaron un crecimiento infrecuente^{30,44}.

La guía ATA de 2015 define a los siguientes pacientes con MCTP como potencialmente elegibles para VA; pacientes con MCPT de muy bajo riesgo; pacientes en los que las co-

morbilidades hacen que la cirugía sea de alto riesgo; pacientes que se espera que tengan una esperanza de vida relativamente corta; o pacientes con problemas médicos o quirúrgicos que deben ser tratados antes de la cirugía de tiroides. Los pacientes deben estar dispuestos a aceptar el abordaje terapéutico mediante VA, comprender que la intervención quirúrgica puede ser necesaria en el futuro y cumplir con el programa de vigilancia periódica. Además, las características citológicas y radiológicas de los tumores, y las características clínicas de los pacientes, deben considerarse como criterios de elegibilidad para VA. Adicionalmente, se debe contar con un equipo médico especializado para vigilar a los pacientes durante la VA²⁹.

Basándose en la actualización de la guía del 2015, Brito y cols. propusieron un marco para la estratificación de riesgo de los pacientes con CPT que pudiesen considerarse para VA⁴⁵. Estos criterios clasifican a los pacientes en las categorías: “ideal”, “apropiado” e “inapropiado” para VA. Los pacientes categorizados en el primer grupo corresponden a pacientes mayores con un único tumor probable o comprobado dentro del parénquima tiroideo, lejos de la cápsula tiroidea y con márgenes bien definidos. Los pacientes categorizados como “apropiados” incluyen a pacientes más jóvenes, con enfermedad multifocal en lugares no críticos cerca de la cápsula tiroidea, o que puedan tener condiciones concurrentes que hacen más difícil el seguimiento ecográfico. Finalmente, los candidatos categorizados como “inapropiados” corresponden a pacientes con tumores en ubicaciones críticas como el nervio laríngeo recurrente, esófago o tráquea, características citológicas agresivas, evidencia radiográfica de EET, o evidencia de crecimiento y progresión de la enfermedad en estudios imagenológicos seriados.

Ito y cols.⁴⁶ reportaron que la invasión de la tráquea y/o la afectación recurrente del nervio laríngeo pueden evaluarse con mayor precisión mediante la tomografía computarizada. Así, en el caso de un tumor adyacente a la tráquea o al surco traqueal, se debe aplicar una TC adicional para excluir a los candidatos inapropiados para VA.

Algunos estudios han sugerido que los CPT con un tamaño de 1 a 2 cm también pueden ser manejados con seguridad mediante VA. Un es-

tudio realizado en el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) incluyó a pacientes con CPT menores o iguales a 1,5 cm de diámetro máximo y confirmó la baja probabilidad de crecimiento de estos tumores⁴⁷. Un estudio reciente de Japón comparó los resultados clínicos de VA en pacientes con enfermedad T1a y T1b. Los pacientes con diagnóstico de CPT T1b con un tamaño medio de 1,2 cm mostraron los mismos excelentes resultados que los pacientes con CPT T1a, y sólo el 7% mostró un aumento de diámetro mayor a 3 mm durante 7 años de seguimiento⁴⁸. Estos estudios sugieren que los criterios de elegibilidad para la VA pueden ser ampliados.

Con respecto a las características de los pacientes, la edad parece ser el factor más importante para predecir la progresión de la MCPT durante la VA. Ito y cols.³⁰ informaron de que se detectó un aumento de tamaño de al menos 3 mm, el desarrollo de nuevas metástasis del LN cervical y un aumento de tamaño tumoral mayor a 12 mm en 4%, 0,5% y 2,5% de los pacientes mayores de 60 años con MCPT, respectivamente. En contraste, en los pacientes menores a 40 años con MCPT, la incidencia fue de 12,1%, 16,1% y 22,5%, respectivamente. Estos hallazgos sugieren que la cirugía inmediata puede ser más beneficiosa para los pacientes más jóvenes, ya que es más probable que presenten progresión de la enfermedad durante la VA. Un estudio reciente del mismo grupo reportó tasas de progresión de la enfermedad específicas de la edad en el MCPT, con tasas de progresión a 10 años de 37% para los pacientes de 20 años y del 3,5% para los pacientes de 70 años⁴⁹.

La posible invasión de la cápsula anterior o lateral de la tiroides por parte de los MCPT no es una contraindicación para la vigilancia activa³⁰. Incluso en el caso de requerir cirugía, la resección de los músculos anteriores infrahioideos no afecta la calidad de vida de los pacientes^{30,39}. La presencia de MCPT múltiples y un historial familiar de carcinoma de tiroides diferenciado tampoco son contraindicaciones para la vigilancia activa^{30,39}. A pesar de que estos factores pueden ser factores pronósticos moderados para el CPT, la tiroidectomía total que se requiere en estos pacientes puede dar lugar a una mayor incidencia de eventos adversos significativos de la cirugía, tales como hipopa-

ratiroidismo permanente y lesión de los nervios laríngeos recurrentes. Ninguno de estos factores resultó ser predictor de progresión de enfermedad según un análisis multivariado³⁰.

Actualmente, no hay datos que indiquen que algún hallazgo molecular, como la mutación BRAF, afecte a la idoneidad de un CPT pequeño para VA^{39,47}. Las extensas experiencias japonesas, coreanas y norteamericanas más recientes no han utilizado ningún marcador molecular como criterio de inclusión o exclusión, y se estima que una parte sustancial de los pacientes con CPT sometidos a VA en cada una de estas series habrían albergado mutaciones de BRAF. Un reciente análisis mutacional realizado por Tuttle y cols. reveló que no hay claras diferencias mutacionales entre los microcarcinomas papilares indolentes y los que desarrollan metástasis ganglionares⁴⁷. Sin embargo, a medida que las experiencias aumenten y que se disponga de más casos para el análisis molecular, es posible que en el futuro se identifiquen mejores discriminadores moleculares del comportamiento clínico.

Vigilancia activa fuera de Japón

Como se señaló anteriormente, el primer estudio relacionado con la vigilancia activa de los MCPT fuera de Japón se realizó en Corea del Sur. No obstante, en este estudio se realizó una vigilancia pasiva debido a que reclutó 192 pacientes que no se sometieron a una cirugía inmediata durante más de un año, tras haber rechazado la cirugía por distintas razones o por ser portadores de otros tumores malignos no resueltos, o por presentar un riesgo elevado de recibir anestesia general. El estudio demostró que solo un 2,1% de los MCPT presentó un crecimiento basado en el tamaño máximo del tumor y un 14,1% basado en el volumen del tumor⁴¹. En 2018, un estudio multicéntrico realizado en Corea del Sur⁵⁰ de 370 pacientes con un período de seguimiento medio de 32,5 meses, reportó que 23,2% presentó un aumento en el volumen del tumor de un 50% o más, mientras que sólo un 3,5% presentó un aumento en el diámetro máximo de 3 mm o más. La incidencia de cirugía de conversión fue de 15,7%, de los cuales un 37,9% fue debido a ansiedad del paciente, 32,8% debido al aumen-

to del tamaño del tumor y 8,6% por desarrollo de metástasis ganglionares cervicales.

En 2017, Tuttle y cols.⁴⁷ llevaron a cabo el primer estudio prospectivo de VA en Estados Unidos en pacientes con CPT con un diámetro máximo de 1,5 cm y de bajo riesgo de acuerdo con la clasificación de Brito y cols.⁴⁵, en el cual 291 pacientes se sometieron a VA como alternativa a la cirugía para CPT o CPT probable (categorías V o VI de Bethesda) en base a los resultados de la ecografía y PAAF. Evaluaron los cambios tanto en el diámetro máximo como en el volumen del tumor y encontraron que, aunque sólo el 3,8% de los tumores aumentaron de tamaño en 3 mm o más en su diámetro máximo, el 12,7% de los tumores aumentaron de volumen en más de un 50%. Mientras tanto, se observó una disminución del volumen mayor a 50% y un volumen estable en el 6,7% y 80,2% de los tumores, respectivamente. Los autores concluyeron que la medición del volumen tumoral resultaba ser un mejor predictor de crecimiento tumoral en comparación con el tamaño del mismo, y en consecuencia pudiese permitir una mayor identificación temprana de los tumores en riesgo de crecimiento durante el período de observación. Además, en este estudio la edad al momento del diagnóstico y la categoría de riesgo del tumor también fueron factores de riesgo independientes para el crecimiento del tumor. Estos hallazgos apoyaron los resultados obtenidos en las poblaciones japonesas y coreanas con respecto a la seguridad de la VA, aunque es importante señalar que la cohorte publicada por el grupo de MSKCC tuvo una media de seguimiento significativamente menor (25 meses). Hasta el año 2019 más de 500 pacientes se han sometido a VA para CPT de hasta 2 cm de tamaño en el MSKCC, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 4 años, y tasas de crecimiento y metástasis ganglionares que siguen siendo comparables a las notificadas en Japón⁵¹.

En Toronto, Canadá, se realizó un estudio prospectivo observacional con métodos de análisis mixtos (cuantitativos y cualitativos), sobre la toma de decisiones con respecto a la elección de un manejo quirúrgico temprano o VA para el manejo de CPT localizados de bajo riesgo menores a 2 cm de diámetro máximo⁵². En este estudio, 71% de los pacientes prefirieron

VA por sobre cirugía, entre los cuales 94% eligió de forma independiente qué manejo querían y el resto lo hizo en conjunto con su médico. Los pacientes reportaron que los factores que influyeron en su decisión incluyen la percepción de riesgo de tiroidectomía o de cáncer, consideraciones familiares, momento del tratamiento en el contexto de sus circunstancias de la vida y la confianza en los proveedores de atención de la salud, y el 98% de los pacientes informó una alta satisfacción de su decisión⁵².

En América Latina, en Colombia, se evaluó el crecimiento del tumor en base al diámetro máximo y se demostró que la tasa de estabilidad general sin crecimiento del tumor mayor a 3 mm en 12 meses era del 98%⁵³. En Argentina se reportó que a pesar de que sólo el 17% de los pacientes presentaban un crecimiento tumoral después de un período de seguimiento promedio de 4,6 años, sólo el 25% aceptaba la VA, y alrededor del 10% de quienes decidían esta alternativa la interrumpían debido a ansiedad durante el manejo⁵⁴. Más recientemente en Italia, un estudio de una sola institución demostró que sólo tres de 93 pacientes (3,2%) desarrollaron progresión clínica durante la VA con un seguimiento promedio de 19 meses (rango de 6-54 meses)⁵⁵.

Conclusión

Los conocimientos adquiridos en los estudios realizados inicialmente en Japón hace tres décadas y más tarde en diversos países con situaciones socioeconómicas y culturales distintas, han demostrado sistemáticamente la seguridad y superioridad de la VA sobre la cirugía temprana o inmediata en pacientes con carcinomas papilares de tiroides de bajo riesgo.

Mediante las extensas experiencias con gran número de pacientes y seguimientos prolongados, se ha evidenciado que la gran mayoría de estos tumores muchas veces no presentan una variación significativa de su tamaño, o con tasas de crecimiento muy lentas e incluso algunos presentan disminución de éste. Además, el grupo minoritario de pacientes que experimentan progresión de su enfermedad y son sometidos a una cirugía de rescate no presentan mayor morbimortalidad que una

cirugía inmediata o temprana.

Los criterios de selección inicial para la idoneidad deben considerar distintos aspectos, incluyendo las características de los tumores y los pacientes, y la disponibilidad de servicios y equipos médicos especializados. Llevar a cabo una VA no es difícil si se dispone de ecografistas experimentados y si los médicos comprenden con precisión las indicaciones y contraindicaciones de VA.

A pesar de los resultados alentadores la aceptación de la VA en la práctica clínica sigue siendo limitada. En los países emergentes, los fenómenos socioeconómicos y culturales tales como el menor acceso a equipos especializados de salud, ultrasonido de cuello de alta calidad, y resistencia al cambio por parte de algunos médicos, podrían significar mayor dificultad para su desarrollo y práctica.

Bibliografía

1. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017; 317:1338-1348.
2. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Overall survival of papillary thyroid carcinoma patients: a single-institution long-term follow-up of 5897 patients. *World J Surg*. 2018; 42:615-622.
3. Ito Y, Miyauchi A. Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid. *Endocr J*. 2009; 56:177-192.
4. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2016; 375(7):614-617.
5. Wiltshire JJ, Drake TM, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review of trends in the incidence rates of thyroid cancer. *Thyroid*. 2016; 26(11):1541-1552.
6. Sosa JA, Hanna JW, Robinson KA, Lanman RB. Increases in thyroid nodule fine-needle aspirations, operations, and diagnoses of thyroid cancer in the United States. *Surgery*. 2013; 154(6):1420-1427.
7. Rego-Iraeta A, Perez-Mendez LF, Mantinan B, Garcia-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009; 19(4):333-340.
8. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer*. 2015; 136(9):2187-2195.
9. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12(11):646-653.
10. Albores-Saavedra J, Henson DE, Glazer E, Schwartz AM. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype-papillary, follicular, and anaplastic: a morphological and epidemiological study. *Endocr Pathol*. 2007; 18(1):1-7.
11. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 140(4):317-322.
12. Burgess JR, Tucker P. Incidence trends for papillary thyroid carcinoma and their correlation with thyroid surgery and thyroid fine-needle aspirate cytology. *Thyroid*. 2006; 16(1):47-53.
13. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006; 295:2164-2167.
14. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic"-screening and overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2014; 371:1765-1767.
15. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer*. 1985; 56(3): 531-538.
16. Lang W, Borrusch H, Bauer L. Occult carcinomas of the thyroid. Evaluation of 1,020 sequential autopsies. *Am J Clin Pathol*. 1988; 90(1):72-76.
17. Pelizzo MR, Piotto A, Rubello D, Casara D, Fassina A, Busnardo B. High prevalence of occult papillary thyroid carcinoma in a surgical series for benign thyroid disease. *Tumori*. 1990; 76(3):255-257.
18. Takebe K, Date M, Yamamoto N. Mass screening for thyroid cancer with ultrasonography. *Karkinos*. 1994; 7:309-317.
19. Jeon MJ, Kim WG, Choi YM, et al. Features predictive of distant metastasis in papillary thyroid microcarcinomas. *Thyroid*. 2016; 26(1): 161-168.
20. Siddiqui S, White MG, Antic T, et al. Clinical and pathologic predictors of lymph node metastasis and recurrence in papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid*. 2016; 26(6):807-815.
21. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases. *Ann Surg*. 2011; 254(4):653-660.
22. Adam MA, Pura J, Gu L, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg*. 2014; 260(4):601-607.
23. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, Shrieve DC, Tward JD. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck*. 2011; 33(5):645-649.
24. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann*

- Surg Oncol.* 2005; 12(1):81-89.
25. Matsuzaki K, Sugino K, Masudo K, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg.* 2014; 38(1):68-79.
 26. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA. Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 136(11):1055-1061.
 27. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery.* 2012; 151(4):571-579.
 28. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009; 19(11):1167-1214.
 29. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.
 30. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid.* 2014; 24(1):27-34.
 31. Ito Y, Uruno T, Nakano K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid.* 2003; 13(4): 381-7.
 32. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg.* 2010; 34(1):28-35.
 33. Dahabreh IJ, Chung M, Balk EM, et al. Active surveillance in men with localized prostate cancer: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012; 156(8):582-90.
 34. Chung KW. Clinical application of active surveillance in papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Thyroid.* 2017; 2(3):7.
 35. Lowenstein LM, Basourakos SP, Williams MD, et al. Active surveillance for prostate and thyroid cancers: evolution in clinical paradigms and lessons learned. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019; 16(3):168-84.
 36. Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol.* 2016; 34(18):2182-90.
 37. Takami H, Ito Y, Okamoto T, Yoshida A. Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on a newly established guideline managed by Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons. *World J Surg.* 2011; 35:111-21.
 38. Japanese Society of Thyroid Surgery, Japan Association of Endocrine Surgeons. Guidelines for the Management of Thyroid Tumors. 2nd ed. Tokyo Japan 2018.
 39. Miyauchi A. Clinical trials of active surveillance of papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg.* 2016; 40(3):516-522.
 40. Sugitani I, Toda K, Yamada K, et al. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg.* 2010; 34:1222-1231.
 41. Kwon H, Oh HS, Kim M, et al. Active surveillance for patients with papillary thyroid microcarcinoma: a single center's experience in Korea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(6):1917-1925.
 42. Ito Y, Miyauchi A, Oda H, et al. Revisiting low-risk thyroid papillary microcarcinomas resected without observation: was immediate surgery necessary? *World J Surg.* 2016;40:523-528.
 43. Kakudo K, Tang W, Ito Y, Mori I, Nakamura Y, Miyauchi A. Papillary carcinoma of the thyroid in Japan: subclassification of common type and identification of low risk group. *J Clin Pathol.* 2004; 57(10):1041-1046.
 44. Ito Y, Miyauchi A, Kobayashi K, Miya A. Prognosis and growth activity depend on patient age in clinical and subclinical papillary thyroid carcinoma. *Endocr J.* 2014; 61(3):205-213.
 45. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A clinical framework to facilitate risk stratification when considering an active surveillance alternative to immediate biopsy and surgery in papillary microcarcinoma. *Thyroid.* 2016; 26(1):144-149.
 46. Ito Y, Oda H, Miyauchi A. Insights and clinical questions about the active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinomas. *Endocr J.* 2016; 63(4):323-8.
 47. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, et al. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 143(10):1015-20.
 48. Sakai T, Sugitani I, Ebina A, et al. Active surveillance for T1b- N0M0 papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2019; 29(1):59-63.
 49. Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, et al. Estimation of the lifetime probability of disease progression of papillary microcarcinoma of the thyroid during active surveillance. *Surgery.* 2018; 163(1):48-52.
 50. Oh HS, Ha J, Kim HI, et al. Active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a multi-center cohort study in Korea. *Thyroid.* 2018; 28:1587-1594.
 51. Lohia S, Hanson M, Tuttle RM, Morris LGT. Active surveillance for patients with very low-risk thyroid cancer. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology.*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 2020; 5: 175-182.
52. Sawka AM, Ghai S, Yoannidis T, et al. A Prospective Mixed-Methods Study of Decision Making on Surgery or Active Surveillance for Low-Risk Papillary Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2020;10.1089/thy.2019.0592.
 53. Sanabria A. Active surveillance in thyroid microcarcinoma in a Latin-American cohort. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018; 144:947-948.
 54. Smulever A, Pitoia F. Active surveillance in papillary thyroid carcinoma: not easily accepted but possible in Latin America. *Arch Endocrinol Metab*. 2019; 63: 462-469.
 55. Molinaro E, Campopiano MC, Peruzzi L, et al. Active surveillance in papillary thyroid microcarcinoma is feasible and safe: experience at one Italian single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019. doi: 10.1210/clinem/dgz113.

Vigilancia activa en carcinoma papilar tiroideo de bajo riesgo (parte II): historia de progresión de la enfermedad, calidad de vida y costo-efectividad

Active surveillance of low-risk papillary thyroid carcinoma (part II): history of disease progression, quality of life and cost effectiveness

Mario Tapia C.^{1,4}, Felipe Cardemil M.^{2,3}

Resumen

El aumento dramático en la incidencia del cáncer de tiroides de las últimas décadas, el cual se debe principalmente a la mayor detección de microcarcinomas papilares de tiroides (MCPT), ha generado un aumento considerable de los costos asociados a la atención del cáncer de tiroides. A pesar de este aumento de la incidencia a nivel mundial, la mortalidad asociada a estos tumores se ha mantenido sin cambios significativos. En consecuencia, varios grupos de investigadores han sugerido que se ha producido un sobrediagnóstico y un sobretratamiento de los carcinomas papilares de tiroides (CPT) de bajo riesgo. La vigilancia activa (VA) ha surgido como una nueva alternativa terapéutica para estos tumores, con excelentes resultados oncológicos, menores tasas de complicaciones y que podría ayudar a reducir los costos económicos. No obstante, a pesar de los alentadores resultados de la VA, su implementación en la práctica depende de muchos aspectos entre los cuales se encuentran las características radiológicas del tumor, las características clínicas del paciente, factores psicosociales y socioeconómicos. En esta revisión nos enfocaremos en describir la evidencia acumulada hasta la fecha respecto de la historia natural de la cinética del CPT, costo-efectividad de VA, y las limitaciones actuales para su implementación.

Palabras clave: Vigilancia activa, carcinoma papilar tiroideo, bajo riesgo, microcarcinoma papilar tiroideo, cáncer de tiroides.

Abstract

The dramatic increase in the incidence of thyroid cancer in recent decades, which is primarily due to increased detection of papillary thyroid microcarcinomas (PTCM), has led to a significant increase in the costs associated with thyroid cancer care. Despite this increase in the worldwide incidence, the mortality associated with these tumors has remained unchanged. Consequently, several groups of researchers have suggested that low-risk papillary thyroid carcinomas (PTC) have been overdiagnosed and overtreated. Active surveillance (AS) has emerged as a new therapeutic alternative for these tumors, with excellent oncological results, lower complication rates, and which could help reduce economic costs. However, despite the encouraging results of AS, its implementation in practice depends on many aspects including the radiological characteristics of the tumor, the clinical characteristics of the patient, psychosocial factors and socioeconomic factors. In this review we will focus on describing the evidence accumulated to date regarding the natural history of PTC kinetics, cost effectiveness of VA, and current limitations to its implementation.

Keywords: Active surveillance, papillary thyroid carcinoma, low risk, papillary thyroid microcarcinoma, thyroid cancer.

¹Servicio de Otorrinolaringología, Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz. Los Ángeles, Chile.

²Departamento de Oncología Básico-Clínica y Departamento de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

⁴Head and Neck Surgical Oncology Department, Peter MacCallum Cancer Centre. Melbourne, Australia.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 6 de agosto de 2020. Aceptado el 7 de octubre de 2020.

Correspondencia:
Mario Tapia C.
Servicio de Otorrinolaringología Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz. Los Ángeles, Chile.
Email: mtapiac21@gmail.com

Introducción

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) es el tipo más común de cáncer de tiroides y su incidencia ha incrementado dramáticamente en las últimas décadas¹. Estos incrementos se deben principalmente al aumento en la detección de carcinomas papilares menores a 2 cm de tamaño, mientras que la incidencia de los carcinomas papilares mayores a 2 cm y otros tipos de cáncer de tiroides se han mantenido estables¹. Los carcinomas papilares con tamaño menor o igual a 1 cm denominados microcarcinomas papilares (MCPT) representan el 39% de los casos de cáncer de tiroides en Estados Unidos¹ y el 43,1% de los casos en Corea del Sur^{2,3}. A pesar de este aumento de la incidencia a nivel mundial, la mortalidad asociada a estos tumores se ha mantenido sin cambios significativos^{4,5}. Por otro lado, estudios basados en autopsias han demostrado la presencia de CPT ocultos en hasta un tercio de los pacientes fallecidos por enfermedades no relacionadas con patologías tiroideas⁶.

En vista de estos datos, varios grupos de investigadores han sugerido que se ha producido un sobrediagnóstico y un sobretratamiento de carcinomas papilares de bajo riesgo¹⁻³. Actualmente la gran mayoría de los pacientes con un cáncer de tiroides recién diagnosticado son tratados quirúrgicamente, y el número de pacientes con parálisis de las cuerdas vocales e hipoparatiroidismo posoperatorio ha aumentado². Aunque el tratamiento quirúrgico ha sido el estándar durante años, la vigilancia activa (VA) ha surgido como una alternativa terapéutica que implica la observación periódica y regular con el objetivo de identificar una minoría de pacientes que progresarán clínicamente y que probablemente se beneficiarán de la cirugía de rescate⁷. Además, el retraso en el tratamiento quirúrgico de pacientes adecuadamente seleccionados con carcinomas papilares de tiroides (CPT) de bajo riesgo no se ha asociado con mayor riesgo de enfermedad persistente o recurrente en comparación con la intervención inmediata^{8,9}. Los datos de los primeros investigadores que llevaron a cabo ensayos de VA en los CPT de Japón, y más tarde de diversos países del mundo, han demostrado que la VA es una alternativa segura para el manejo de los CPT papilares de bajo riesgo^{8,9}.

Los costos médicos son otro aspecto importante a considerar respecto al tratamiento de los CPT. Lubitz y cols. advirtieron que el costo social de la atención del cáncer de tiroides en los EE. UU. fue de 1.600 millones de dólares en 2013 y podría aumentar a 3.500 millones de dólares en 2030 si continúa la tendencia al alza de su tasa de incidencia¹⁰. Los costos médicos son un tema muy importante para cualquier sociedad y también constituye un factor de preocupación para los pacientes¹⁰.

Durante las últimas décadas no existía suficiente conocimiento del comportamiento biológico de los CPT, y se ha reportado que muchos de estos CPT pequeños tienen características patológicas similares a los de mayor tamaño tales como, la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos cervicales (LN), extensión extratiroidea (ETE) y multifocalidad^{11,12}. Estos hallazgos han llevado a un mayor número de diagnósticos y cirugías para ellos, sin embargo, en gran medida gracias a los extensos estudios de VA con largos periodos de seguimiento, actualmente sabemos que la gran mayoría de los MCPT y CPT de bajo riesgo tienen una naturaleza indolente^{2,13,14}.

A pesar de los alentadores resultados de la VA su implementación en la práctica clínica está fuertemente influenciada por factores psicosociales, particularmente en los países menos desarrollados económicamente en los que según reportes recientes sólo alrededor de una cuarta parte de los pacientes han estado dispuestos a aceptar esta modalidad¹⁵. En esta revisión nos enfocaremos en describir la evidencia acumulada hasta la fecha respecto a la historia natural del CPT, los aspectos socioeconómicos relacionados a sus alternativas terapéuticas actualmente aceptadas, y analizar las limitaciones actuales para la implementación de la VA.

Historia natural del carcinoma papilar de tiroides

Se ha identificado que los MCPT pueden presentar un aumento de volumen tumoral (VT) en una etapa temprana mientras el diámetro máximo permanece sin cambios significativos¹⁶. En consecuencia, se ha añadido el aumento del VT en al menos un 50% como definición del crecimiento del tumor en algu-

nos estudios, en los cuales se ha identificado que el MCPT que inicialmente es verticalmente delgado (más alto que ancho) se vuelve globular con el tiempo, generando que el VT cambie sin alterar el diámetro máximo¹⁶. Este hallazgo sugiere que la medición del VT resultaría más sensible que la medición del diámetro máximo para identificar el crecimiento tumoral, y pudiese ser mejor para identificar una progresión temprana en MCPT.

Un estudio realizado en *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) presentó resultados similares con un aumento del VT lineal hasta 5 años¹⁷, hallazgo que también fue identificado en un estudio multicéntrico coreano¹⁸. Un estudio reciente realizado en Corea del Sur que incluyó a 273 pacientes con CPT reportó que un crecimiento tumoral rápido, con tiempo de duplicación de VT menor a 5 años, se asoció significativamente a pacientes menores de 50 años y a la presencia de macrocalcificación¹⁹. En síntesis, los autores concluyen que la velocidad de crecimiento del MCPT evaluada por la medición del VT podría predecir tempranamente qué pacientes finalmente progresarán a largo plazo. Sin embargo, hasta ahora la cinética tumoral solo ha sido estudiada durante un período de tiempo limitado. Aunque el MCPT muestre un crecimiento lineal de hasta 5 años, no está claro si tal velocidad de crecimiento se mantendrá constante más allá de este periodo, y en última instancia desarrolle una enfermedad clínica-mente significativa que requiera cirugía.

Por otro lado, Miyauchi y cols. realizaron el cálculo de la tasa de progresión de la enfermedad (crecimiento tumoral y/o desarrollo de adenopatías) durante 10 años bajo VA para cada grupo de edad al momento del diagnóstico de su CPT, entre los 20 a 70 años. Las estimaciones de progresión de enfermedad fueron de 48,6%, 25,3%, 20,9%, 10,3%, 8,2%, y 3,5% para pacientes de 20, 30, 40, 50, 60 y 70 años, respectivamente. La probabilidad de progresión de enfermedad en pacientes de 20 años y los 30 pudiesen ser demasiado altos para que la vigilancia activa sea aceptada como alternativa terapéutica, sin embargo, desde otra perspectiva estos valores indican que más de la mitad de los pacientes de 20 años y alrededor de 75% de los pacientes de 30 años no requerirían cirugía en su vida²⁰.

Para evaluar la cinética del volumen del tumor, Miyauchi y cols.^{21,22} propusieron la tasa de duplicación, que es distinto al tiempo de duplicación utilizada en los otros estudios mencionados. Los autores establecen que a pesar de que el tiempo de duplicación es una herramienta bien validada para evaluar la cinética del volumen del tumor, tiene dos inconvenientes. En primer lugar, si los tumores se reducen con el tiempo, los tiempos de duplicación de estos tumores se darían en valores negativos (menores a 0) creando una discontinuidad entre los valores positivos y negativos. Además, el tiempo de duplicación disminuye cuando la actividad de crecimiento del tumor aumenta, lo que indica que la magnitud del tiempo de duplicación es opuesta a la de la tasa de crecimiento del tumor. La tasa de duplicación puede utilizarse para resolver estos problemas y reflejar la actividad de crecimiento del tumor porque indica el número de duplicaciones que se producen por unidad de tiempo. Los autores calcularon las tasas de duplicación del volumen del tumor por año en 169 MCPT durante VA y las clasificaron en cuatro categorías: mayor a 0,5 (crecimiento rápido), 0,1 a 0,5 (crecimiento lento), -0,1 a 0,1 (crecimiento estable) y menor a -0,1 (disminución del crecimiento). De los 169 MCPT estudiados, 3%, 22,5%, 57,4%, 17,1% presentó un crecimiento rápido, un crecimiento lento, un crecimiento estable y una disminución del crecimiento, respectivamente²². Además, el 17% de los MCPT disminuyó su VT durante la vigilancia activa. La incidencia de MCPT con crecimiento rápido y lento estaba inversamente relacionada con la edad de los pacientes; 40% en los pacientes menores de 40 años, 29% en los de 40 a 59 años, y 17% en los de 60 años o más.

En el mismo estudio los autores también calcularon la "hipotética" tasa de duplicación del VT de los MCPT antes de la presentación, suponiendo que una sola célula cancerosa de 10 micrómetros (μm) estuviese presente al nacer y crezca a un ritmo constante. Este valor indica la menor tasa de crecimiento necesaria para que una célula neoplásica crezca hasta el tamaño del tumor en la presentación. Curiosamente, las tasas de duplicación hipotéticas eran mucho más altas que las tasas de duplicación observadas durante la VA después de la pre-

sentación²². Por lo tanto, concluyeron que el crecimiento de las células cancerosas se produce después del nacimiento y no en el momento del nacimiento, que la tasa de duplicación real del tumor debería ser incluso mayor que la tasa de duplicación hipotética, y sus resultados sugieren que un MCPT crecería más rápidamente antes de la presentación clínica, y que después de la presentación, la actividad de crecimiento disminuiría significativamente o se convierte en cero, o incluso menor que cero (contracción del tumor), lo que podría corresponder a un curso natural de MCPT.

Evaluación económica

Dado que los costos médicos y la práctica clínica son diferentes en cada país, es necesario realizar evaluaciones económicas específicas para cada uno. En un estudio en el que se analizó la costo-efectividad de VA para MCPT en Hong Kong se reportó un ahorro de costos durante los primeros 16 años de VA en comparación con la cirugía temprana independientemente de la edad del paciente, después de la cual la VA seguía siendo costo-efectiva a pesar de significar un costo más elevado después de 16 años²³. Los autores concluyeron que la calidad de vida de los pacientes sometidos a VA puede ser lo suficientemente superior como para compensar en caso de presentarse una reducción de su costo-efectividad. En otro estudio realizado en Japón se calcularon los costos médicos de la cirugía inmediata y la VA bajo el Sistema de Seguro de Salud Japonés, reportándose que el costo a 10 años de la cirugía inmediata era 4,1 veces mayor que el de la VA (928.094 frente a 225.695 yenes/paciente)²⁴. El costo de la cirugía de conversión en caso de progresión de enfermedad durante VA fue incluido en este grupo, y los costos de la cirugía para la recidiva y el tratamiento posoperatorio se incluyeron en el grupo de cirugía inmediata. En Estados Unidos, Venkatesh y cols.²⁵ también calcularon la costo-efectividad de la VA utilizando un caso base de un paciente de 40 años con CPT de bajo riesgo tratable mediante lobectomía. Demostraron que la costo-efectividad dependía en gran medida de la disminución de la calidad de vida de cada paciente que se producía al diagnosticar el MCPT y de

la expectativa de vida remanente del paciente. Ellos concluyeron que la lobectomía temprana es más costo-efectiva que la VA en los pacientes con MCPT en los que el diagnóstico se asocia con una disminución de la calidad de vida.

Por lo anteriormente expuesto, debido a que la probabilidad de progresión de la enfermedad a lo largo de la vida durante la VA está relacionada con la década de la vida en la cual se diagnostique, la edad es un factor importante para determinar la costo-efectividad de la VA en CPT de bajo riesgo²⁰. Dado que la tasa estimada de progresión de la enfermedad a lo largo de la vida es del 60% para los pacientes de 20 años, la intervención quirúrgica temprana resultaría más costo-efectiva en estos pacientes.

Calidad de vida

A pesar del relativo éxito del tratamiento del cáncer de tiroides comparado con otros tumores malignos, los sobrevivientes de cáncer de tiroides tratados de manera quirúrgica reportan disminuciones significativas en la calidad de vida durante los primeros 5 años después del diagnóstico, incluso peor que pacientes con otros diagnósticos menos favorables como el cáncer de mama o de colon²⁶. Se desconoce qué parte de esta disminución es atribuible al tratamiento del cáncer de tiroides que incluye cirugía y frecuentemente la necesidad de reemplazo hormonal a largo plazo, y si los pacientes tratados con VA experimentan disminuciones similares.

La ansiedad de los pacientes sobre la progresión de la enfermedad durante la VA de MCPT ha sido reportada como la razón más común para la realización de cirugía de conversión^{7,9,16,27}. Los pacientes bajo VA reportan disminución del deseo sexual en comparación con los que se someten a la cirugía, lo que puede estar relacionado con la ansiedad respecto al diagnóstico de cáncer²⁸, sin embargo, la ansiedad del paciente durante VA puede disminuir con el tiempo, por lo que la ansiedad inicial a la estrategia no constituye una contraindicación absoluta²⁹.

Un estudio conjunto entre el Instituto Dartmouth en Estados Unidos y el Hospital Kuma en Japón, evaluó específicamente la experiencia personal de 249 pacientes some-

tidos a VA²⁹. Mediante una combinación de encuestas y entrevistas a pacientes, revelaron que los pacientes en general se preocupan por la recurrencia del cáncer, las metástasis y la necesidad de una intervención quirúrgica en un grado similar al de los pacientes que se someten a una cirugía. Es importante destacar que el 80% de los pacientes estuvieron de acuerdo o muy de acuerdo en que su decisión de someterse a VA se ajustaba a sus valores personales. Además, el 83% estuvo de acuerdo o muy de acuerdo en que la elección de la VA fue la mejor decisión para ellos²⁹. Concluyeron que estos resultados favorables se debían no sólo al éxito del tratamiento, sino también a la confianza de los médicos en este abordaje terapéutico. Además, una gran proporción de pacientes (77%) no conocían la VA como modalidad de tratamiento antes de que se les ofreciera. Este estudio destacó que la experiencia del paciente con la VA no tiene un impacto perjudicial en el bienestar psicológico y es comparable a la de los pacientes que se someten a una intervención quirúrgica.

La preocupación que un paciente puede experimentar debido a la convivencia con un cáncer activo si bien es comprensible y razonable, no significa una contraindicación de la VA como una alternativa terapéutica. Los autores concluyeron que frecuentemente la explicación respecto a que la cirugía puede realizarse en un futuro con igual efectividad a si hubiese sido realizada inicialmente es útil para que los pacientes consideren sus alternativas adecuadas²⁹.

Además, la ansiedad relacionada a la VA no sólo ocurre entre los pacientes sino también entre los médicos. Dos estudios australianos demostraron que muchos médicos dudan en aceptar y ofrecer la VA^{30,31}, sin embargo, la mayoría de los médicos incluidos en los estudios no tenían experiencia con este manejo. En contraste, en el Hospital Kuma, la incidencia de pacientes que eligieron la VA fue inicialmente de 30% entre 1993 y 1997, sin embargo, la incidencia aumentó con el tiempo alcanzando el 88% en 2014 y más de un 95% en el año 2018³². Las razones de estos resultados son que la efectividad y la seguridad de la VA se han establecido de forma más significativa que antes, y las incidencias de eventos desfavorables como la parálisis de las cuerdas vocales y el

hipoparatiroidismo fueron significativamente mayores en el grupo de cirugía inmediata que en el grupo de vigilancia activa, a pesar de que todas las cirugías fueron realizadas por cirujanos endocrinos experimentados en el Hospital Kuma, un centro de derivación para patologías tiroideas³³. Estos dos factores influyeron fuertemente en la actitud de los médicos que trataban a los pacientes con MCPT para recomendar la vigilancia activa de estos pacientes.

En el Hospital de Kuma en Japón, se entrega un folleto que explica la seguridad y los resultados favorables de la VA a los pacientes que tienen nódulos sospechosos de CPT en la ecografía antes del examen citológico, y un segundo folleto se entrega a los pacientes que han estado bajo VA durante mucho tiempo con objeto de mantener niveles de ansiedad bajos. El equipo de MSKCC y el equipo coreano elaboraron un programa educacional colaborativo denominado "Elección del tratamiento para el cáncer de tiroides" para apoyar la comunicación entre médicos y pacientes³⁴, y reportaron que los pacientes que recibieron dicha ayuda tenían más probabilidades de elegir la VA que los que no la recibieron³⁴.

Como se señaló anteriormente, la calidad de vida relacionada con el temor a la progresión de la enfermedad no parece ser diferente entre los pacientes quirúrgicos y los que se encuentran bajo VA. En un estudio reciente se comparó la calidad de vida de los pacientes con MCPT bajo VA con la de los que se sometieron a una lobectomía utilizando tres cuestionarios diferentes, en el cual el análisis de la ansiedad y el miedo relacionados con la progresión de la enfermedad no mostró diferencias significativas entre los dos grupos. Además, después de ajustar la edad, el sexo y los niveles de TSH en suero, los pacientes que se sometieron a la lobectomía mostraron más problemas de salud que pueden estar relacionados con la cirugía, que los que fueron tratados mediante VA²⁸. Un estudio realizado en Japón también reportó que el nivel de preocupación por el cáncer en los pacientes con VA eran comparables a las de los pacientes tratados activamente²⁹.

Por otro lado, las complicaciones quirúrgicas tienen un gran efecto en la calidad de vida. Se han reportado tasas de incidencia acumulada de complicaciones quirúrgicas más elevadas en pacientes que fueron sometidos a cirugía

temprana que los que fueron tratados mediante VA inicialmente³⁵. Sin embargo, cuando los pacientes que recibieron cirugía tardía fueron considerados como un subgrupo, se reportó que la tasa de complicaciones era más alta entre ellos, que entre los que se sometieron a una cirugía temprana³⁵. La mayoría de los MCPT tienen una probabilidad muy leve de extensión extratiroidea macroscópica y/o metástasis cervical ganglionar clínica, y pueden ser tratados con lobectomía. No obstante, si se desarrolla metástasis linfática durante la VA los pacientes deben recibir un tratamiento quirúrgico más extenso³⁶ que puede resultar en un aumento del riesgo de complicaciones. Por lo tanto, pudiese ser más probable que la cirugía tardía durante la VA de la MCPT resulte en una cirugía más extensa que en la cirugía inmediata y, en consecuencia, resulte en una disminución de la calidad de vida relacionada con el aumento de las complicaciones quirúrgicas³⁶.

Dada la indolencia de los MCPT en los pacientes que son candidatos a VA, la elección entre realizar una cirugía temprana o vigilancia activa es en gran medida una decisión sobre la calidad de vida que debe ser compartida entre el paciente y el médico. A fin de orientar al paciente en esta discusión, el médico tratante debe tener en cuenta la experiencia del paciente y debe ser consciente de los sesgos y supuestos intrínsecos que pueden llevar al médico a favorecer fuertemente una alternativa sobre otra. A pesar de que se evita el riesgo quirúrgico y la falta de un beneficio significativo de supervivencia, el impacto psicológico potencial de vivir con cáncer en el paciente puede impedir que el médico perciba la VA como una alternativa viable. Las investigaciones en curso tratan de definir mejor la experiencia del paciente durante el proceso de VA e identificar los obstáculos para la aplicación de esta modalidad de tratamiento.

Eventos desfavorables de cirugía temprana y vigilancia activa

Griffin y cols. realizaron una revisión retrospectiva de 681 pacientes con cáncer de tiroides tratados quirúrgicamente entre el año 2003 y 2012, con objeto de determinar la proporción de pacientes con CPT que habrían

cumplido criterios para ser sometidos a vigilancia activa, y también determinar el número total de cirugías y complicaciones que podrían haber sido evitadas. En este estudio se identificó un total de 56 pacientes que cumplían criterios para VA y que fueron tratados quirúrgicamente, reportándose 6 casos de hipoparatiroidismo temporal y 1 permanente, 1 caso de parálisis de cuerda vocal (PCV) temporal y 1 caso de PCV permanente³⁷. Si bien las tasas de complicaciones notificadas fueron bajas, en el contexto de pacientes que podrían haber sido tratados mediante VA según su clasificación de riesgo, estas tasas de complicaciones podrían considerarse inaceptablemente altas debido a que podrían haber sido evitadas en su totalidad. Entre los 56 candidatos potenciales a VA, 5 pacientes (8,9%) necesitaron una cirugía de revisión por recidiva local después de la cirugía inicial para el CPT de bajo riesgo³⁷. Por lo tanto, se podrían haber evitado procedimientos quirúrgicos múltiples en estos pacientes de haber sido tratados inicialmente mediante VA³⁷.

De manera similar, Oda y cols. compararon las incidencias de eventos desfavorables entre 2.153 pacientes con MCPT, entre los cuales 974 fueron tratados mediante cirugía inmediata y 1.179 se sometieron a VA³⁵. El grupo de cirugía inmediata tuvo incidencias significativamente mayores de parálisis transitoria de las cuerdas vocales (4,1% vs. 0,6%, $p < 0,0001$), hipoparatiroidismo transitorio (16,7% vs. 2,8%, $p < 0,0001$), e hipoparatiroidismo permanente (1,6% vs. 0,08%, $p < 0,0001$). Dos pacientes (0,2%) en el grupo de cirugía inmediata desarrollaron parálisis permanente de las cuerdas vocales, mientras que ninguno en el grupo de VA presentó esta condición. Además, 5 (0,051%) de los pacientes del grupo quirúrgico requirieron un segundo procedimiento quirúrgico debido al desarrollo de recurrencia loco-regional. En contraste, 94 pacientes de 1.179 del grupo de VA fueron sometidos a cirugía por diversas razones después de iniciar la VA y sólo 1 paciente (0,08%) requirió un segundo procedimiento quirúrgico debido a recurrencia local. Los autores concluyeron que el riesgo de desarrollar metástasis ganglionares en los pacientes sometidos a VA es similar al de los tratados con cirugía inmediata y con este último abordaje es posible evitar cirugías múltiples³⁵.

Jeon y cols. reportaron una serie de 8.808 pacientes con MCPT entre los cuales 12 de ellos (0,14%) presentaban metástasis a distancia y 4 fallecieron debido a cáncer de tiroides³⁸. Sin embargo, todos los pacientes que desarrollaron metástasis distantes tenían metástasis ganglionares cervicales clínicas (que en su mayoría involucraban el área cervical lateral) y un paciente tenía metástasis distantes clínicamente evidentes antes de la cirugía inicial. Por lo tanto, los que desarrollaron metástasis a distancia de la MCPT primaria ya tenían una enfermedad clínica avanzada y no estaban calificados como CPT de bajo riesgo. Además, en estos pacientes los retrasos en la cirugía mayor a 18 meses no se asoció con un mayor riesgo de recurrencia en comparación con los que se sometieron a una cirugía inmediata³⁹. De la misma manera los pacientes tratados quirúrgicamente mediante hemitiroidectomía no presentaron mayor tasa de recurrencia (3,8%) que los tratados mediante tiroidectomía total (1,6%) durante los 8,5 años de seguimiento⁴⁰, y el desarrollo de recidiva ganglionar cervical lateral fue poco frecuente en ambos grupos (0,6% en el grupo tratado mediante hemitiroidectomía y 1,5% en el grupo de tiroidectomía total). Además, los pacientes con MCPT que se habían sometido a una tiroidectomía total presentaron excelentes resultados clínicos independientes de asociarse a RAI⁴¹ o de la terapia de supresión de tirotrópina (TSH) posoperatoria⁴².

Biomarcadores

Actualmente no hay datos que indiquen que algún hallazgo molecular impacte en la idoneidad de CPT de bajo riesgo para ser tratado mediante VA. Las mutaciones promotoras de BRAF y/o TERT son marcadores moleculares pronósticos conocidos en cáncer de tiroides, pero su rol en la progresión de la MCPT no ha sido establecido^{43,44}. Aunque las mutaciones BRAF y TERT en general predicen fuertemente un mal pronóstico de los CPT de mayor tamaño, ninguno de los MCPT incluyendo los que mostraron crecimiento durante la VA han evidenciado tales mutaciones⁴⁴.

Hirokawa y cols.⁴⁵ reportaron que el índice Ki-67 en los MCPT que mostraban crecimen-

to fue significativamente mayor que el de los MCPT que no crecieron. Este resultado es esperable ya que el índice puede evaluarse en muestras patológicas, pero no en las citológicas, por lo tanto, no puede utilizarse como biomarcador de la progresión durante la VA. Hasta la fecha no se han identificado marcadores útiles para predecir la progresión de la MCPT utilizando muestras citológicas.

La relación entre la supresión de la TSH y la progresión de los MCPT es controvertida. En un estudio se reportó que la TSH no era un marcador pronóstico de la progresión de los MCPT⁴⁶, mientras que Kim y cols.⁴⁷ reportaron que una elevación sostenida de la TSH plasmática sí se relaciona con la progresión del MCPT. En el primer estudio, los pacientes eran mayores y los investigadores utilizaron el aumento del diámetro máximo como criterio de progresión⁴⁶. En el segundo, los pacientes eran más jóvenes y los autores utilizaron el aumento del VT mayor a 50% como criterio de crecimiento tumoral⁴⁷. Dado que los MCPT en el grupo de mayor edad rara vez progresa y el aumento del diámetro máximo aparentemente no es la medida más sensible, estas diferencias en la población y el diseño del estudio podrían explicar los diferentes resultados. Además, Ito y cols.⁹ reportaron que los niveles de TSH no fueron suprimidos a niveles normales bajos por administración de levotiroxina entre los pacientes más jóvenes, a pesar de que los MCPT en pacientes más jóvenes eran más propensos a crecer que en pacientes de mediana edad y mayores. Por lo tanto, es necesario realizar estudios con mayor número de pacientes y metodologías comparables para obtener conclusiones más definitivas.

Las extensas experiencias japonesas, coreanas y norteamericanas más recientes no han utilizado ningún marcador molecular como criterio de inclusión o exclusión, y se sospecha que probablemente una parte sustancial de los CPT sometidos a VA en cada una de estas series habrían albergado mutaciones BRAF. Un reciente análisis mutacional reveló que no hay diferencias mutacionales claras entre los microcarcinomas papilares indolentes y los que desarrollan metástasis ganglionares⁴⁷, sin embargo, es posible que en el futuro se identifiquen mejores discriminadores moleculares del comportamiento clínico.

Aceptación de vigilancia activa

La detección precoz de ciertos cánceres ha sido un objetivo importante de la atención oncológica moderna. Esta mentalidad se ha difundido entre el público de tal manera que la preferencia por el diagnóstico y el tratamiento temprano es difícil de superar. Esta constituye una barrera importante que debe ser superada cuando se aboga por una estrategia como la VA. El cáncer de próstata es una malignidad análoga que ha tenido que superar el doble reto del sobrediagnóstico y el sobretratamiento⁴⁸ y la detección temprana en los cánceres de próstata de bajo riesgo se convirtió en un problema después del uso generalizado del antígeno prostático específico⁴⁸.

Las guías sobre el cáncer de próstata mencionan ahora explícitamente los efectos perjudiciales de la detección de esta malignidad en la población general y destacan la importancia de la sensibilización de la salud pública sobre los posibles daños de la identificación de los cánceres indolentes de etapa temprana⁴⁹. Se debe hacer hincapié en la importancia de la adopción de decisiones compartidas para los pacientes a los que se les diagnostica un cáncer indolente, ya que la cirugía puede generar un daño innecesario. El cáncer de próstata ha demostrado que la VA es una estrategia esencial para una enfermedad con un gran reservorio subclínico de enfermedad, una larga historia natural, y excelentes tasas de supervivencia⁴⁸. De esta manera es un modelo de cómo manejar las expectativas de los pacientes y del público en relación con el diagnóstico de un tumor indolente. En muchos sentidos, la VA del cáncer de próstata fue adoptada más fácilmente debido a que los riesgos de la cirugía superaban los riesgos del cáncer, sin embargo, lo contrario puede influir en el cáncer de tiroides; los pacientes son más jóvenes, la tiroidectomía tiene efectos adversos menos notorios y, por lo tanto, la aceptación de la VA es comprensiblemente más compleja. No todos los pacientes se sienten cómodos con el tratamiento de observación cuando se les presenta un diagnóstico de cáncer y, en consecuencia, muchos rechazarán la VA como una opción de tratamiento aceptable.

No obstante, debido a los nuevos datos respecto a los resultados de la VA tales como,

la seguridad, las bajas tasas de recurrencia, el éxito de la cirugía tardía y, por último, la falta de mortalidad asociada a la vigilancia, la guía ATA 2015 incluye a la VA como una alternativa para el manejo de CPT⁵⁰. Es importante señalar que la cirugía puede ofrecerse en cualquier momento del período de vigilancia y que las guías no limitan esta alternativa solo para pacientes con tumores menores de 1 cm, sino a una lesión de bajo riesgo.

Según los estudios existentes, menos de la mitad de los pacientes elegibles para la VA elegirán esta estrategia en lugar de una cirugía inmediata⁵¹. Los pacientes declaran que el potencial de diseminación metastásica del cáncer constituye una preocupación clave cuando se enfrentan a un diagnóstico de CPT de bajo riesgo y, aunque la aversión a la terapia de reemplazo hormonal de por vida es un factor importante, generalmente no preferirán la VA³⁰. La incomodidad con la idea de la VA se extiende a los clínicos debido a la falta de confianza en la calidad de la literatura, la creencia de que los pacientes estarán más satisfechos con la terapia quirúrgica y también el temor a un potencial desarrollo de metástasis³¹. Una reciente revisión sistemática de casos tratados mediante VA reconoció bajos niveles de progresión tumoral (5,3%) y metástasis en los ganglios linfáticos (1,6%) a 5 años de seguimiento, pero informó que el número de cirugías que se realizaron a los pacientes en VA fue mucho más alto de lo que se esperaba en vista de las bajas cifras⁵².

En Estados Unidos, en vista de la dificultad de evitar el tratamiento excesivo para cáncer de tiroides de bajo riesgo, se han hecho esfuerzos por reducir el número de diagnósticos de tumores de bajo riesgo que incluso ha conllevado a que el grupo de trabajo de servicios preventivos de los Estados Unidos considere que la detección temprana del cáncer de tiroides tiene un efecto negativo neto (Recomendación D)⁵³. En la misma línea, la ATA recomienda no realizar biopsias de nódulos tiroideos de menos de 1 cm de tamaño, incluso a pesar de que las características del nódulo sean sospechosas de CPT²⁹. Del mismo modo, el sistema de clasificación ecográfica de nódulos tiroideos TIRADS (*Thyroid Imaging Reporting and Data System*) desaconseja la PAAF para nódulos menores a 1 centímetro no sospechosos⁵⁴.

Por otro lado, aunque la selección apropiada de los pacientes es invariablemente crítica para realizar la VA, deben tenerse en cuenta otros aspectos al instituir esta modalidad de tratamiento. La experiencia y la comodidad del equipo clínico es primordial y lo ideal sería que incluyera miembros con experiencia en cuidados multidisciplinarios tanto cirujanos como endocrinólogos. La disponibilidad y el uso de la ecografía de cuello de alta calidad para las evaluaciones basales y de seguimiento, y la comprensión de la cinética tumoral son factores invaluable para tomar decisiones terapéuticas. También es importante la planificación apropiada para el seguimiento de los pacientes.

La guía ATA acepta a la VA como una alternativa terapéutica dentro del estándar de cuidado no considerándose como tratamiento experimental. No obstante, la VA es un abordaje novedoso en muchos centros y las experiencias pueden variar entre las diversas instituciones y poblaciones. Por este motivo es importante formalizar la manera en que se vigila a los pacientes con VA a través de la elaboración de protocolos clínicos institucionales que definan los criterios estrictos bajo los cuales los pacientes serán vigilados periódicamente, como también para hacer un seguimiento prospectivo de los datos clínicos e imagenológicos de los pacientes y de reuniones multidisciplinarias recurrentes para evaluar a los pacientes^{32,52}.

Una parte importante de los protocolos clínicos institucionales de VA es la discusión que debe tener lugar entre el médico y el paciente. Como implica la terminología “vigilancia activa”, ésta trata de un manejo que requiere que el paciente participe activamente. La decisión de llevar a cabo la VA en lugar de una cirugía inmediata debe tomarse después de un proceso de toma de decisiones compartida, una discusión franca y honesta de las opciones y una confianza mutua en la que participen tanto el paciente como el médico. Es imperativo que los pacientes entiendan las pruebas y el razonamiento que hay detrás de la VA, es decir, evitar la cirugía innecesaria y los tratamientos adyuvantes que no es probable que tengan un impacto significativo en la supervivencia y en los resultados específicos de la enfermedad, y evitar la posible morbilidad asociada a esos tratamientos³².

Dada la naturaleza de la VA los pacientes deben estar totalmente comprometidos con el proceso y confiar en sus opciones de tratamiento. Es en esta coyuntura que el cirujano juega un papel crítico para ayudar a los pacientes a entender sus opciones. Muchos pacientes pueden llegar a la conclusión de que los riesgos de la cirugía, aunque son bajos, superan sus beneficios, y en particular al tener en cuenta que es posible realizar cirugías igualmente curativas en una fecha posterior si el cáncer de tiroides muestra signos de crecimiento o progresión. Al contrario, otros pacientes pueden concluir que los riesgos de la cirugía son aceptables y preferibles a someterse a un proceso de VA.

Conclusión

La sólida evidencia acumulada en los estudios realizados hasta la fecha, inicialmente en Japón y más tarde en diversos países con situaciones socioeconómicas y culturales distintas, han permitido conocer la historia natural y el comportamiento biológico de estos tumores. Mediante las extensas experiencias, se ha evidenciado que la gran mayoría de estos tumores no presentan una variación significativa de su tamaño e incluso algunos disminuyen.

La incidencia de eventos adversos es mayor en los pacientes tratados mediante un abordaje quirúrgico temprano que en los pacientes sometidos a VA a pesar de que sean realizadas por cirujanos expertos en patología tiroidea en un centro de alto volumen. Además, se ha reportado en distintas regiones geográficas que los costos médicos del tratamiento quirúrgico resultan muy superiores a los de la VA.

Los criterios de selección inicial de los pacientes para VA deben incluir las características tumorales y de los pacientes, como también la disponibilidad de equipos médicos especializados. Los estudios imagenológicos, las mediciones de biomarcadores fiables y el estudio de la cinética tumoral pueden ser útiles para predecir tempranamente cuáles CPT presentarán mayor riesgo de progresar en el futuro. De esta manera, los pacientes con alto riesgo de progresión podrían ser sometidos a una cirugía inmediata en lugar de VA y los que presenten baja probabilidad de progresión ser tratados mediante VA con una menor fre-

cuencia de seguimiento ajustada al riesgo. En consecuencia, las investigaciones futuras deben centrarse en el desarrollo de nuevos marcadores tempranos de predicción de la progresión del CPT durante la VA.

A pesar de los resultados alentadores la aceptación de la VA en la práctica clínica sigue siendo limitada. En los países emergentes, los fenómenos socioeconómicos y culturales tales como el menor acceso a equipos especializados de salud, ultrasonido de cuello de alta calidad, y resistencia al cambio por parte de algunos médicos, podrían significar mayor dificultad para el desarrollo y práctica de la VA, mas no su imposibilidad. Los pacientes están fuertemente influenciados por la familia, amigos y sus propios valores. En este sentido, la comunicación eficaz entre el equipo médico y el paciente, conocer las ventajas y desventajas de ambas alternativas terapéuticas y comprender que existe más de un tratamiento correcto, constituye un instrumento esencial para mejorar la aceptación de este abordaje.

Bibliografía

1. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974–2013. *JAMA*. 2017; 317:1338-1348.
2. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid cancer "epidemic" - screening and overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2014; 371:1765-1767.
3. Lee JH, Shin SW. Overdiagnosis and screening for thyroid cancer in Korea. *Lancet*. 2014; 384:1848.
4. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295(18):2164-2167. doi:10.1001/jama.295.18.2164
5. Davies L, Ouellette M, Hunter M, Welch HG. The increasing incidence of small thyroid cancers: where are the cases coming from? *Laryngoscope*. 2010; 120:2446-2451.
6. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer*. 1985; 56(3):531-538.
7. Ito Y, Uruno T, Nakano K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003; 13(4): 381-7.
8. Shaha AR, Tuttle RM. Editorial: Risk of disease progression during active surveillance of papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2018; 163:53-54.
9. Ito Y, Miyauchi A, Kobayashi K, Miya A. Prognosis and growth activity depend on patient age in clinical and subclinical papillary thyroid carcinoma. *Endocr J*. 2014; 61(3):205-213.
10. Lubitz CC, Kong CY, McMahon PM, et al. Annual financial impact of well differentiated thyroid cancer care in the United States. *Cancer*. 2014; 120:1345-1352.
11. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, et al. Ultrasonography guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol*. 2004; 60(1):21-8.
12. Kang HW, No JH, Chung JH, et al. Prevalence, clinical and ultrasonographic characteristics of thyroid incidentalomas. *Thyroid*. 2004; 14(1):29-33.
13. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016; 26(1):1-133.
14. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid*. 2014; 24(1):27-34.
15. Smulever A, Pitoia F. Active surveillance in papillary thyroid carcinoma: not easily accepted but possible in Latin America. *Arch Endocrinol Metab*. 2019; 63:462-469.
16. Kwon H, Oh HS, Kim M, et al. Active surveillance for patients with papillary thyroid microcarcinoma: a single center's experience in Korea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(6):1917-1925.
17. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, et al. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 143(10):1015-20.
18. Oh HS, Ha J, Kim HI, et al. Active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a multi-center cohort study in Korea. *Thyroid*. 2018; 28:1587-1594.
19. Oh HS, Kwon H, Song E, et al. Tumor volume doubling time in active surveillance of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2019; 29(5):642-9.
20. Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, et al. Estimation of the lifetime probability of disease progression of papillary microcarcinoma of the thyroid during active surveillance. *Surgery*. 2018; 163(1):48-52.
21. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid*. 2011; 21:707-716.
22. Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, et al. Natural history of papillary thyroid microcarcinoma: kinetic analyses on

- tumor volume during active surveillance and before presentation. *Surgery*. 2019; 165:25-30.
23. Lang BH, Wong CK. A cost-effectiveness comparison between early surgery and nonsurgical approach for incidental papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173:367-375.
 24. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, et al. Comparison of the costs of active surveillance and immediate surgery in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid. *Endocr J*. 2017;64(1):59-64.
 25. Venkatesh S, Pasternak JD, Beninato T, et al. Cost-effectiveness of active surveillance versus hemithyroidectomy for micropapillary thyroid cancer. *Surgery*. 2017; 161:116-126.
 26. Aschebrook-Kilfoy B, James B, Nagar S, et al. Risk factors for decreased quality of life in thyroid cancer survivors: initial findings from the North American thyroid cancer survivorship study. *Thyroid*. 2015; 25:1313-1321.
 27. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg*. 2010; 34(1):28-35.
 28. Jeon MJ, Lee YM, Sung TY, et al. Quality of life in patients with papillary thyroid microcarcinoma managed by active surveillance or lobectomy: a cross-sectional study. *Thyroid*. 2019; 29:956-962.
 29. Davies L, Roman BR, Fukushima M, et al. Patient experience of thyroid cancer active surveillance in Japan. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019; 145:363-370.
 30. Nickel B, Brito JP, Moynihan R, et al. Patients' experiences of diagnosis and management of papillary thyroid microcarcinoma: a qualitative study. *BMC Cancer*. 2018; 18:242.
 31. Nickel B, Brito JP, Barratt A, et al. Clinicians' views on management and terminology for papillary thyroid microcarcinoma: a qualitative study. *Thyroid*. 2017; 27: 661-671.
 32. Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, et al. Trends in the implementation of active surveillance for low-risk papillary thyroid microcarcinomas at Kuma Hospital: gradual increase and heterogeneity in the acceptance of this new management option. *Thyroid*. 2018; 28:488-495.
 33. Sugitani I, Toda K, Yamada K, et al. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg*. 2010; 34:1222-1231.
 34. Brito JP, Moon JH, Zeuren R, et al. Thyroid cancer treatment choice: a pilot study of a tool to facilitate conversations with patients with papillary microcarcinomas considering treatment options. *Thyroid*. 2018; 28:1325-1331.
 35. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, et al. Incidences of unfavorable events in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid by active surveillance versus immediate surgery. *Thyroid*. 2016; 26:150-155.
 36. Youngwirth LM, Adam MA, Scheri RP, Roman SA, Sosa JA. Patients treated at low-volume centers have higher rates of incomplete resection and compromised outcomes: analysis of 31,129 patients with papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(2):403-9.
 37. Griffin A, Brito JP, Bahl M, Hoang JK. Applying criteria of active surveillance to low-risk papillary thyroid cancer over a decade: how many surgeries and complications can be avoided? *Thyroid*. 2017; 27(4):518-523.
 38. Jeon MJ, Kim WG, Choi YM, et al. Features predictive of distant metastasis in papillary thyroid microcarcinomas. *Thyroid*. 2016; 26(1):161-168.
 39. Jeon MJ, Kim WG, Kwon H, et al. Clinical outcomes after delayed thyroid surgery in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2017; 177(1):25-31.
 40. Kwon H, Jeon MJ, Kim WG, et al. A comparison of lobectomy and total thyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective individual risk factor-matched cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2017; 176(4):371-8.
 41. Kwon H, Jeon MJ, Kim WG, et al. Lack of efficacy of radioiodine remnant ablation for papillary thyroid microcarcinoma: verification using inverse probability of treatment weighting. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(9):2596-602.
 42. Park S, Kim WG, Han M, et al. Thyrotropin suppressive therapy for low-risk small thyroid cancer: a propensity score-matched cohort study. *Thyroid*. 2017; 27(9):1164-70.
 43. Kim TY, Kim WB, Song JY, et al. The BRAF mutation is not associated with poor prognostic factors in Korean patients with conventional papillary thyroid microcarcinoma. *Horumon To Rinsho*. 2005; 63(5):588-93.
 44. Yabuta T, Matsuse M, Hirokawa M, Yamashita S, Mitsutake N, Miyauchi A. TERT promoter mutations were not found in papillary thyroid microcarcinomas that showed disease progression on active surveillance. *Thyroid*. 2017; 27(9):1206-7.
 45. Hirokawa M, Kudo T, Ota H, et al. Pathological characteristics of low-risk papillary thyroid microcarcinoma with progression during active surveillance. *Endocr J*. 2016; 63:805-810.
 46. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K. Association between serum thyrotropin concentration and growth of asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma. *World J Surg*. 2014; 38:673-678.
 47. Kim HI, Jang HW, Ahn HS, et al. High serum TSH level is associated with progression of papillary thyroid microcarcinoma during active surveillance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103: 446-451.
 48. Ho AS, Daskivich TJ, Sacks WL, Zumsteg ZS. Parallels

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- between low-risk prostate cancer and thyroid cancer: a review. *JAMA Oncol.* 2019; 5:556-564.
49. Lowenstein LM, Basourakos SP, Williams MD, et al. Active surveillance for prostate and thyroid cancers: evolution in clinical paradigms and lessons learned. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019; 16(3):168-84.
 50. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016; 26(1):1-133.
 51. Ho AS, Chen I, Melany M, Sacks WL. Evolving management considerations in active surveillance for micropapillary thyroid carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018; 25:353-359.
 52. Cho SJ, Suh CH, Baik JH, et al. Active surveillance for small papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2019; doi: 10.1089/thy.2019.0159.
 53. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for thyroid cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA.* 2017; 317:1882-1887.
 54. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, et al. Thyroid ultrasound reporting lexicon: white paper of the ACR thyroid imaging, reporting and data system (TIRADS) committee. *J Am Coll Radiol.* 2015; 12:1272-1279.

Tiroidectomía endoscópica transoral por abordaje vestibular

Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach

Francisca Fernández A.^{1,2}

Resumen

En las últimas dos décadas, distintos tipos de abordajes extracervicales se han ido desarrollando en la cirugía endocrinológica, y principalmente en la tiroidectomía, con el fin de obtener mejores resultados cosméticos. Estos abordajes transfieren la incisión clásica descrita por Kocher, a puntos de acceso más discretos, sin embargo, requieren de disecciones extensas. Fue el desarrollo del abordaje vía vestibular el que cambió el paradigma terapéutico, ya que es el único potencialmente libre de cicatrices cutáneas, que ofrece la seguridad y resultados comparables con técnicas tradicionales. Además, la menor distancia entre el sitio de abordaje y la glándula tiroides, obvia la necesidad de extensas disecciones asociadas a otros tipos de abordajes remotos. La tiroidectomía endoscópica transoral por vía vestibular utiliza un instrumento laparoscópico convencional, vía vestibulo oral, a través del espacio premandibular insuflado con CO₂. Esta técnica se considera segura y reproducible. El presente artículo de revisión pretende describir la técnica quirúrgica, con la finalidad de aportar información que resulte relevante para la práctica clínica diaria.

Palabras clave: Tiroidectomía endoscópica, TOETVA, tiroidectomía transoral endoscópica.

Abstract

In the last two decades, different types of extra-cervical approaches have been described in endocrine surgery, mainly for thyroidectomy, to achieve better cosmetic outcomes. These approaches transfer the classic incision described by Kocher, to inconspicuous locations, yet they necessitate of extensive surgical dissections. It was the development of the vestibular approach that changed the treatment paradigm, as it is the only approach free of visible scars, with a safety profile and overall outcomes comparable to traditional techniques. Furthermore, the shorter distance between the access point and the thyroid gland, obviates the need for extensive dissections, such as those used in other remote approaches. The vestibular transoral endoscopic thyroidectomy uses a conventional laparoscopic instrument via the oral vestibule, through the premandibular space, which is insufflated with CO₂. This technique is considered safe and reproducible. This review article aims to describe the surgical technique, in order to provide information relevant to routine clinical practice.

Keywords: Endoscopic thyroidectomy, TOETVA, transoral endoscopic thyroidectomy.

Introducción

En las últimas dos décadas, distintos tipos de abordajes se han ido desarrollando en la cirugía endocrinológica y principalmente en la tiroidectomía, con el fin de obtener resultados más cosméticos¹. Considerando que la patología tiroidea afecta predominantemente

a mujeres, los beneficios de una cirugía endoscópica podrían ser superiores a los de la cirugía convencional desde el punto de vista estético². En 1999, Miccoli describe la técnica de tiroidectomía mínimamente invasiva video-asistida (MIVAT) realizada a través de una incisión única de 15 mm localizada en la región anterior del cuello, a dos centímetros

¹Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

²Departamento de Especialidades, Cátedra de Otorrinolaringología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. Viña del Mar, Chile.

La autora declara no tener conflictos de interés.

Recibido el 6 de agosto de 2020. Aceptado el 17 de enero de 2021.

Correspondencia:
Francisca Fernández A.
Dirección: cuatro ½ poniente 472
Viña del Mar, Chile.
Email: francisca.fernandez@uv.cl

de la escotadura esternal y sin insuflación³. Sin embargo, tres años antes ya se había descrito la primera paratiroidectomía usando insuflación con CO₂⁴. Por otro lado, un número significativo de abordajes remotos en la glándula tiroides fueron desarrollados en forma endoscópica y vía robótica⁵; estos incluyen el acceso cervical lateral⁶, torácico^{7,8}, axilar o combinado bilateral mamario-axilar⁹⁻¹¹ y retroauricular¹². Existen, además, técnicas con las cuales se consigue hacer disecciones en los niveles cervicales II, III y IV por abordaje endoscópico¹³. Si bien, todas estas técnicas han demostrado ser seguras, clínicamente efectivas y reproducibles en múltiples centros a nivel mundial, en todas persiste una cicatriz cutánea dependiente del sitio de abordaje¹⁴. Otra de las grandes críticas a estos abordajes extra-cervicales, son las extensas disecciones necesarias de realizar para acceder a la glándula tiroides, lo cual contradice la noción de una cirugía mínimamente invasiva. Por otro lado, la MIVAT no respetaría los planos anatómicos, contribuyendo a trastornos deglutorios y cicatrices visibles¹⁵. Se desarrolla entonces, como alternativa a este tipo de abordajes, la tiroidectomía transoral “*Natural orifice transluminal endoscopic surgery*” (NOTES), inicialmente descrita por vía sublingual. Ésta evita cicatrices cutáneas visibles, y se caracteriza por una menor distancia entre el punto de acceso y la glándula tiroides, obviando las extensas disecciones necesarias en otras técnicas quirúrgicas^{15,16}. Sin embargo, el acceso sublingual es abandonado por el significativo daño tisular asociado a la apertura del piso de boca. Se observan complicaciones tales como embolia por dióxido de carbono, enfisema mediastínico, infección de espacios cervicales profundos, alta tasa de conversión a cirugía abierta, y dificultades técnicas debido a la limitación en el movimiento^{1,17-19}. Además, la subsecuente descripción de un abordaje transoral vestibular de menor complicación contribuye al abandono de la técnica. El abordaje por vía vestibular o “*Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach*” (TOE-TVA), utiliza un instrumento laparoscópico convencional, vía vestíbulo oral, a través del espacio premandibular insuflado con CO₂. Esta técnica se considera segura y más fácil de practicar en comparación a otras técnicas¹.

Técnica quirúrgica²⁰

Paciente en decúbito supino, con hombros alzados y cuello ligeramente extendido. Anestesia general con intubación nasotraqueal y administración de antibiótico endovenoso 30 minutos previo a la incisión de la piel. Desinfección habitual de la piel, en caso del vestíbulo se utiliza clorhexidina al 0,05%. Se debe realizar la cirugía con 3 cirujanos, el primer cirujano justo encima de la cabeza y el asistente junto al operador de la cámara a cada lado. Se inicia el procedimiento mediante una incisión en un plano horizontal de 10 mm en el centro del vestíbulo oral, en la mitad del labio inferior o incluso en un plano más anterior. Con monopolar se disecciona el músculo mentalis hasta la protuberancia mentoniana. Con una aguja de Veress (instrumento utilizado para establecer el neumoperitoneo en la práctica de la cirugía laparoscópica) se infiltran 30 ml de solución salina con adrenalina al 1:500.000 en el área cervical anterior. Con una pinza Kelly se debe disecar a través de la incisión hasta la altura del cartílago tiroides, generando así el espacio de trabajo. La hidrodisección y la pinza Kelly permitirá separar el plano subplatismal de los músculos pretiroideos. Se completa el espacio de trabajo con un disector de punta roma desplazado en forma de abanico. Se procede a la inserción de trocar de laparoscopia de 10 mm e insuflación de CO₂ hasta 6 mmHg, con un flujo de 15 lt/min. Dos incisiones verticales de 5 mm y paralelas a la incisión horizontal se realizan con bisturí. Esta incisión debe ser lateral a los incisivos, ya que una incisión más medial conlleva un alto riesgo de lesión del nervio mentoniano, lo que se manifiesta con parestesias alrededor del labio inferior y del mentón en el período posoperatorio. Dos trocates de 5 mm son introducidos por las incisiones laterales. Por el puerto central se introduce una óptica de 10 mm y 30° y por los puertos laterales el instrumental de trabajo, que incluye: electrocauterio monopolar L-hook, dispositivo ultrasónico, aspiración y pinzas *grasper*. Con cauterio monopolar L-hook y un dispositivo ultrasónico se completa el espacio de trabajo, estableciendo como límites: a) hacia superior el cartílago tiroides; b) hacia lateral los bordes libres del músculo esternocleidomastoideo y

c) hacia inferior la escotadura esternal. Luego, se realiza apertura de la musculatura pretiroidea en línea media para exponer la cápsula tiroidea a nivel del istmo, tráquea y disección respecto del lóbulo a trabajar. Con una seda 2/0 se retraen los músculos pretiroideos en forma transcutánea.

La disección del lóbulo tiroideo se inicia con el lóbulo piramidal, extendiéndose inferiormente para dividir el istmo cerca del lóbulo contralateral. En un plano avascular entre el polo superior y el cartílago tiroideos (espacio de Joll's) se debe exponer el pedículo tiroideo superior. Éste se debe seccionar lo más cercano posible a la cápsula tiroidea, con el objetivo de preservar la glándula paratiroides superior. En algunos casos es posible visualizar la rama externa del nervio tiroideo superior insertándose en el músculo cricotiroideo. Una vez seccionado el pedículo, se debe continuar la disección del polo superior, traccionando con las pinzas grasper hacia el lado contralateral. Este movimiento de medialización permite exponer mejor el surco traqueoesofágico, y disecar el nervio laríngeo recurrente en todo su recorrido en dirección cefalo-caudal. La neuromonitorización del nervio laríngeo recurrente es posible bajo este abordaje, sin embargo, presenta sus limitaciones en cuanto al número de puertos presentes y área en la cual se puede utilizar²¹. Nuevamente, el plano de disección debe ser lo más cercano a la cápsula tiroidea. El ligamento de Berry será cuidadosamente dividido. Una vez completada la lobectomía, remover la cámara e introducir una bolsa de extracción por el trocar de 10 mm. Reposicionada la cámara, se introduce el lóbulo dentro de la bolsa. Es necesario el retiro de los tres trocares para retirar con mayor facilidad el espécimen por la incisión del vestíbulo con la ayuda de un fórceps. En caso de tumores > 4 cm, será necesario fragmentar el lóbulo previamente en el interior de la bolsa, teniendo cuidado de no destruir el nódulo. Cierre de la musculatura pretiroidea con Vycril 3/0 y vestíbulo oral con Vycril 4/0. Colocar un drenaje cervical sólo en caso de tiroidectomía total; en ese caso se coloca otro trocar de 5 mm bajo visión directa en la fosa supraclavicular, y a través de él se aboca un drenaje aspirativo de tipo Jackson Pratt.

Comparación con la técnica tradicional

En una serie de Anuwong y cols.²², que compara 422 pacientes sometidos a TOETVA y 216 a cirugía convencional, sólo 3 pacientes debieron convertirse a técnica abierta, siendo incluidos en el grupo de cirugía convencional. Ambos grupos eran comparables, excepto en el tamaño del tumor, siendo en promedio de 3,8 cm y 4,7 cm para los grupos de TOETVA y tradicional respectivamente. La decisión de cuál abordaje utilizar fue basada en las preferencias del paciente, tamaño tumoral y naturaleza de la enfermedad. En el grupo TOETVA se observó un significativo aumento del tiempo operatorio, lo que es consistente con otras series. Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en relación con las pérdidas sanguíneas o incidencia de complicaciones, con una tasa de parálisis temporal del nervio laríngeo recurrente e hipoparatiroidismo de 5,9% y 10,9% respectivamente, similar a los observado en otros abordajes^{21,22}. Ningún paciente sometido a TOETVA sufrió parálisis del nervio laríngeo recurrente o hipoparatiroidismo en forma permanente. Otras complicaciones observadas, propias de este tipo de abordaje, son la parálisis del nervio mentoniano (1,5%-4,13%)^{23,24}, que disminuye al lateralizar las incisiones verticales ubicándolas lateral al canino²⁰, equimosis, enfisema, hematoma, perforación o quemaduras de la piel, e infección de la herida operatoria¹⁹.

En cuanto a la curva de aprendizaje, Razavi y cols.²⁵ lograron demostrar una curva de aprendizaje menor a la observada en otros accesos remotos. Mientras las técnicas asistidas por robot requieren entre 35 a 50 casos para lograr la competencia del cirujano²⁶⁻²⁸, la tiroidectomía endoscópica transoral por vía vestibular requiere sólo de 11 casos²⁵. Se presentan los criterios de inclusión y exclusión actualizados en la 1^o Conferencia Internacional *Thyroides* NOTES (Tabla 1).

Conclusión

La técnica TOETVA parece ser segura y reproducible. El instrumental a utilizar suele estar presente en cualquier servicio de cirugía y por lo tanto, no requiere equipamiento especial

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión en TOETVA

Criterios de inclusión

Glándula tiroidea con un diámetro que no exceda los 10 cm
Nódulo tiroideo benigno
Microcarcinoma papilar sin evidencia de metástasis
Neoplasia folicular
Enfermedad de Graves controlada
Bocios subesternales grado 1

Criterios de exclusión

No apto para cirugía
Incapaz de tolerar anestesia

para su realización. Es necesario seleccionar los casos en forma adecuada y considerar la curva de aprendizaje para lograr obtener resultados comparables a los obtenidos en un abordaje tradicional. Si bien la TOETVA no reemplaza el abordaje abierto, es una alternativa para aquellos pacientes que deseen resultados más favorables desde el punto de vista cosmético.

Bibliografía

- Anuwong A. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach: a series of the first 60 human cases. *World J Surg.* 2016;40:491-7.
- Shimizu K, Tanaka S. Asian perspective on endoscopic thyroidectomy - a review of 193 cases. *Asian J Surg.* 2003;26:92-100. doi: 10.1016/S1015-9584(09)60228-1.
- Miccoli P, Berti P, Coute M, Bendinelli C, Marcocci C. Minimally invasive surgery for thyroid small nodules: preliminary report. *J Endocrinol Invest.* 1999;22:849-851.
- Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 1996;83:875.
- Singer MC, Seybt MW, Terris DJ. Robotic facelift thyroidectomy: I. Preclinical simulation and morphometric assessment. *Laryngoscope.* 2011;121:1631-5. doi: 10.1002/lary.21831.
- Sebag F, Palazzo FF, Harding J, Sierra M, Ippolito G, Henry JF. Endoscopic lateral approach thyroid lobectomy: safe evolution from endoscopic parathyroidectomy. *World J Surg.* 2006;30:802-805.
- Shimizu K. Minimally invasive thyroid surgery. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2001;15:123-137.
- Takami H, Ikeda Y. Total endoscopic thyroidectomy. *Asian J Surg.* 2003;26:82-85.
- Benhidjeb T, Anders S, Bärlehner E. Total videoendoscopic thyroidectomy via Axillo-Bilateral-Breast-Approach (ABBA). *Langenbeck's Arch Surg.* 2006;391:48-49.
- Bärlehner E, Benhidjeb T. Cervical scarless endoscopic thyroidectomy: Axillo-Bilateral-Breast Approach (ABBA). *Surg Endosc.* 2008; 22:154-157.
- Shimazu K, Shiba E, Tamaki Y, Takiguchi S, Taniguchi E, Ohashi S, Noguchi S. Endoscopic thyroid surgery through the axillo-bilateral-breast approach. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2003;13:196-201.
- Singer MC, Seybt MW, Terris DJ. Robotic facelift thyroidectomy: I. Preclinical simulation and morphometric assessment. *Laryngoscope.* 2011;121:1631-5. doi: 10.1002/lary.21831.
- Yan H, Wang Y, Wang P, Xie Q, Zhao Q. "Scarless" (in the neck) endoscopic thyroidectomy (SET) with ipsilateral levels II, III, and IV dissection via breast approach for papillary thyroid carcinoma: a preliminary report. *Surg Endosc.* 2015;29(8):2158-2163.
- Shen X, Miao ZM, Lu W, et al. Clinical experience with modified Miccoli's endoscopic thyroidectomy for treatment of thyroid carcinoma in 86 cases. *Eur J Med Res.* 2013;18(1):51. doi:10.1186/2047-783X-18-51.
- Benhidjeb T, Wilhelm T, Harlaar J, Kleinrensink GJ, Schneider TA, Stark M. Natural orifice surgery on thyroid gland: totally transoral video-assisted thyroidectomy (TOVAT): report of first experimental results of a new surgical method. *Surg Endosc.* 2009;23(5):1119-1120. doi:10.1007/s00464-009-0347-0.
- Witzel K, Von Rahden BH, Kaminski C, Stein HJ. Transoral access for endoscopic thyroid resection. *Surg Endosc.* 2008;22: 1871-5.
- Karakas E, Steinfeldt T, Gockel A, Westermann R, Kiefer A, Bartsch DK. Transoral thyroid and parathyroid surgery. *Surg Endosc.* 2010;24:1261-1267.
- Wilhelm T, Metzger A. Endoscopic minimally invasive thyroidectomy (eMIT): a prospective proof-of-concept study in humans. *World J Surg.* 2011;35:543-551.
- Woo SH. Endoscope-assisted transoral thyroidectomy using a frenotomy incision. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2014;24:345-349.
- Anuwong A, Sasanakietkul T, Jitratoom P, Ketwong K, Kim HY, Dionigi G, Richmon JD. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA): indications, techniques and results. *Surg Endosc.* 2018;32(1):456-465.
- Erol V, Dionigi G, Barczyński M, Zhang D, Makay Ö. Intraoperative neuromonitoring of the RLNs during TOETVA procedures. *Gland Surg.* 2020;9:S129-S135. doi: 10.21037/gs.2019.11.21.

22. Anuwong A, Ketwong K, Jitpratoom P, Sasanakietkul T, Duh QY. Safety and Outcomes of the Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach. *JAMA Surg.* 2018;153(1):21-27. doi: 10.1001/jamasurg.2017.3366.
23. Chen S, Zhao M, Qiu J. Transoral vestibule approach for thyroid disease: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276:297-304.
24. Shan L, Liu J. A Systemic Review of Transoral Thyroidectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2018;28:135-8.
25. Razavi CR, Vasiliou E, Tufano RP, Russell JO. Learning Curve for Transoral Endoscopic Thyroid Lobectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;159(4):625-629. doi: 10.1177/0194599818795881.
26. Kandil EH, Noureldine SI, Yao L, Slakey DP. Robotic transaxillary thyroidectomy: an examination of the first one hundred cases. *J Am Coll Surg.* 2012;214:558-564.
27. Lee J, Yun JH, Nam KH, Soh EY, Chung WY. The learning curve for robotic thyroidectomy: a multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:226-232.
28. Lee J, Yun JH, Choi UJ, Kang SW, Jeong JJ, Chung WY. Robotic versus endoscopic thyroidectomy for thyroid cancers: a multi-institutional analysis of early postoperative outcomes and surgical learning curves. *J Oncol.* 2012;2012:734541.

Fisiología del esfínter velofaríngeo durante la deglución. Revisión sistemática de literatura

Physiology of the velopharyngeal sphincter during swallowing. Systematic review of the literature

Felipe Inostroza-Allende^{1,2}, Mirta Palomares-Aguilera^{1,3}, Felipe Garrido Figueroa¹,
Carlos Giugliano-Villarreal^{1,3,4}

¹Fundación Dr. Alfredo Gantz Mann. Santiago, Chile.

²Departamento de Fonoaudiología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Smile Train - South American Medical Advisory Council (SAMAC). Santiago, Chile.

⁴Unidad de Cirugía Plástica, Departamento de Cirugía, Clínica Alemana. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 10 de noviembre de 2020. Aceptado el 16 de diciembre de 2020.

Correspondencia:
Felipe Inostroza-Allende
Av. Independencia 1027,
Independencia
Santiago, Chile.
Email: f.inostrozar@gmail.com

Resumen

El objetivo de este artículo es describir el funcionamiento del esfínter velofaríngeo (EVF) durante la deglución, mediante una revisión de literatura. En febrero de 2020, las bases de datos electrónicas Medline, LILACS, SciELO e IBECs, fueron consultadas retrospectivamente, usando las palabras claves en inglés: “*velopharyngeal sphincter*” o “*pharyngeal muscles*”. Fueron seleccionados artículos originales que describen la fisiología del EVF en la deglución de adultos sanos. Para este estudio fue creado un protocolo que contempla lo siguiente: autor, año, país, número y características de los participantes, actividades evaluadas, metodologías e instrumentos utilizados y principales resultados. Fueron encontrados 4.124 artículos. 3.863 fueron excluidos luego de la lectura de los títulos, 239 luego de lectura de los resúmenes y 8 luego de la revisión de los textos completos. Finalmente, 14 artículos fueron analizados en esta revisión. Se discuten eventos espaciales y temporales del EVF, la actividad electromiográfica de la musculatura del EVF y la presión velofaríngea durante la deglución en adultos sanos. Se concluye que el esfínter velofaríngeo cumple un rol importante en la fase faríngea de la deglución, que debe ser profundizado en futuras investigaciones.

Palabras clave: Esfínter velofaríngeo, músculos faríngeos, deglución, fisiología.

Abstract

The aim of this article is to describe the functioning of the velopharyngeal sphincter (VPS) during swallowing, through a literature review. In February 2020, the electronic databases Medline, LILACS, SciELO and IBECs were retrospectively consulted, using the key words in English: “velopharyngeal sphincter” or “pharyngeal muscles”. Original articles were selected that describe the physiology of VPS in healthy adult swallowing. For this study it was created a protocol that includes the following items: author, year, country, number and characteristics of the participants, evaluated activities, methodologies and instruments used, and main results. 4124 articles were found. 3,863 were excluded after reading the titles, 239 after reading the abstracts and 8 after reviewing the full texts. Finally, 14 articles were analyzed in this review. Spatial and temporal events of the VPS, the electromyographic activity of the VPS musculature, and velopharyngeal pressure during swallowing in healthy adults are discussed. We conclude that the velopharyngeal sphincter plays an important role in the pharyngeal phase of swallowing, which should be studied in depth in future research.

Keywords: Velopharyngeal sphincter, pharyngeal muscles, deglutition, physiology.

Introducción

El esfínter velofaríngeo (EVF) corresponde a un grupo de músculos unidos al paladar blando (o velo del paladar) y a la faringe, que

constituyen una válvula muscular situada entre las cavidades oral y nasal. Su función es crear un sello hermético entre el velo y las paredes faríngeas para separar las cavidades oral y nasal. Un esfínter velofaríngeo competente es

esencial para una respiración, habla, succión y deglución adecuadas^{1,2}.

El EVF está delimitado anteriormente por el paladar blando, o velo del paladar; por las paredes laterales de la faringe y, posteriormente, por la pared posterior de la faringe. Este esfínter está compuesto por seis tipos de músculos: el elevador del velo del paladar, el tensor del velo del paladar, el músculo de la úvula, el palatogloso, el palatofaríngeo y el constrictor superior de la faringe³.

En la respiración nasal, la superficie oral del velo del paladar está descendida y descansa sobre la parte posterior de la base de la lengua¹. El estudio del EVF en la respiración, se ha orientado principalmente al síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Al respecto, diversos autores han descrito cambios del EVF en sujetos con SAOS, mediante análisis histológico de los músculos⁴, inmunohistoquímicos e histomorfométricos de su inervación⁵.

Durante el habla y la deglución, el velo del paladar y las paredes de la faringe se aproximan para tener un cierre completo. En el habla, mediante la visualización directa del EVF con nasofaringoscopia y videofluoroscopia durante la producción de sonidos orales, se pueden observar múltiples patrones de cierres (coronal, sagital, circular y circular con rodete de *Passavant*), en donde cada pared del EVF tiene diferentes grados de participación⁶. El estudio funcional del mecanismo velofaríngeo durante el habla ha sido de gran interés debido a sus implicancias clínicas en la insuficiencia velofaríngea congénita o adquirida. En la literatura destacan evaluaciones aerodinámicas⁷ y estudios electromiográficos durante el habla, principalmente del músculo elevador del velo del paladar⁸. Menos utilizada, la resonancia magnética tridimensional se ha empleado en la descripción de la fisiología del EVF en el habla⁹.

La función del esfínter velofaríngeo durante la alimentación aún no está totalmente esclarecida. Los movimientos rítmicos del paladar blando durante la masticación están vinculados temporalmente al movimiento de la mandíbula, mientras que durante la fase faríngea de la deglución ocurre un cierre completo del EVF, lo cual evita la regurgitación nasal de los alimentos¹⁰. Sin embargo, se desconoce qué otras actividades desarrolla el EVF durante la deglución. Debido a esto, nace el interés de

describir la fisiología del esfínter velofaríngeo durante la deglución, mediante una revisión sistemática de literatura. Esta revisión se desarrolló de acuerdo con la lista de verificación de la declaración PRISMA (elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis)¹¹.

Estrategia de búsqueda

Este estudio trata de una revisión con la finalidad de reunir y sintetizar resultados de investigaciones sobre el tema, de modo sistemático y ordenado. La elaboración de ésta se basó en la pregunta: ¿qué sabemos sobre la fisiología del esfínter velofaríngeo durante la deglución?

En febrero de 2020, se realizó una búsqueda electrónica sin límite de tiempo en las siguientes bases de datos: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS). Para la búsqueda de los artículos se utilizaron términos claves en inglés, disponibles en *Medical Subject Headings* (MeSH), una plataforma con vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia. Se utilizaron independientemente los conceptos MeSH: “*velopharyngeal sphincter*” OR “*pharyngeal muscles*”.

Criterios de selección

Los criterios de elegibilidad definidos para la selección de los artículos fueron: serie de casos, estudio de cohorte, estudio de casos y controles, ensayo clínico sin asignación aleatoria y aleatorizados, que reportan y describen la fisiología del esfínter velofaríngeo durante la deglución mediante electromiografía y manometría de alta resolución, entre otros, en adultos sanos mayores de 18 años. Se excluyeron trabajos en niños y adolescentes, estudios en sujetos con disfagia o fisura de paladar, revisiones de literatura, presentaciones en congresos, resúmenes, tesis, capítulos de libro y artículos de estudio de caso único.

Extracción y análisis de los datos

Para la selección de los estudios, dos de los investigadores realizaron de manera independiente y paralela, la búsqueda, lectura y selección por los títulos y resúmenes de las publicaciones localizadas en las bases de datos electrónicas, en los casos de discrepancia fue consultado un tercer investigador. En seguida, se procedió a la lectura de los artículos seleccionados, que cumplieron los criterios de selección y que permiten responder a la pregunta de esta investigación. En esta etapa, cada artículo fue evaluado por dos de los autores y, en caso de duda, hubo consenso entre todos los autores. Por último, la información descriptiva de los artículos seleccionados fue sistemáticamente extraída y analizada, a través de un protocolo diseñado antes de la revisión, el cual contempla los siguientes puntos: autor, año, país, número, edad y sexo biológico de los participantes, equipamientos, procedimientos de evaluación, análisis estadístico y principales resultados.

Revisión de la literatura

Utilizando el algoritmo de búsqueda fueron encontrados 4.124 artículos. Se excluyeron 3.863 por el título debido a que el contenido no se refería al funcionamiento del esfínter velofaríngeo durante la deglución, 239 luego de lectura de los resúmenes porque los parti-

cipantes y las metodologías de evaluación no cumplieron con los criterios de selección y 8 posterior a la revisión de los textos completos, ya que los diseños y resultados no permitían responder a la pregunta de investigación. Finalmente, 14 artículos fueron analizados en esta revisión. La Figura 1 resume el proceso de selección de los estudios. La Tabla 1 presenta el primer autor, año de publicación, país, número, sexo biológico y edad de los participantes. En un análisis descriptivo de los artículos, se aprecia que la mayoría de los estudios incluidos corresponden al siglo XXI¹⁴⁻²⁵.

Las investigaciones fueron en su mayoría realizadas en Japón^{15,16,20-22,25} y Estados Unidos^{12,13,18,19,23,24}. El número de muestra mínimo fue de 2 individuos^{12,23} y el máximo de 67²⁵. Los instrumentos de evaluación consistieron en rayos X, videofluoroscopia, electromiografía intramuscular, electromiografía de superficie, tomografía computacional tridimensional y manometría de alta resolución. A continuación, los resultados de la búsqueda son clasificados en estudios sobre: el movimiento del EVF durante la deglución, la actividad electromiográfica de los músculos del EVF durante la deglución y la presión velofaríngea durante la deglución.

Movimiento del esfínter velofaríngeo durante la deglución

En relación con el análisis temporal y espacial del movimiento de las estructuras velofaríngeas durante la deglución, Hamlet y Momiyama (1992) evaluaron a 2 sujetos adultos sanos de 25 y 49 años. Los investigadores registraron el movimiento velar mediante el seguimiento radiográfico de un sedimento de oro de 2,5 milímetros (mm) suturado a la superficie lingual del paladar blando, y midieron la actividad electromiográfica (EMG) de los músculos elevador del velo del paladar (EVP) y tensor del velo del paladar (TVP), durante tareas de: deglución en seco y de 10 milímetros (ml) de agua; y habla (repetición de una frase) de forma pseudoaleatoria. Entre los principales resultados destaca que las trayectorias del movimiento velar en el habla y la deglución son diferentes, tanto en extensión como en forma. En el habla, los movimientos fueron casi lineales,

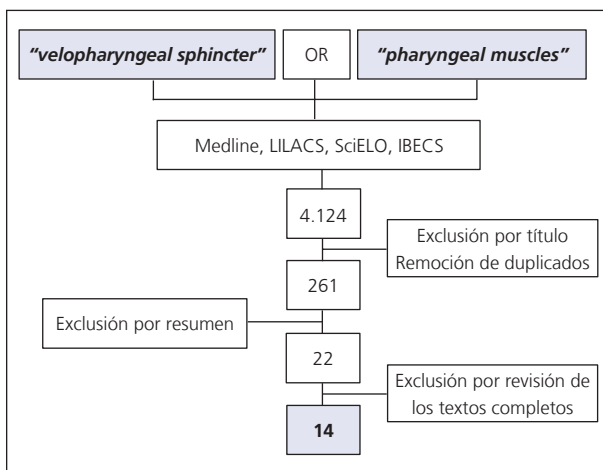


Figura 1. Proceso de selección de estudios.

Tabla 1. Estudios incluidos

Primer autor	Año	País	N	Sexo	Edad
Hamlet ¹²	1992	USA	2	NE	25 y 49 a
Kahrilas ¹³	1996	USA	8	8 M	22 - 37 a
Picciotti ¹⁴	2005	Italia	10	5 M - 5 F	27 - 37 a
Tachimura ¹⁵	2005	Japón	7	3 M - 4 F	26,9 ± 2,9 a
Tachimura ¹⁶	2006	Japón	8	4 M - 4 F	26,1 ± 3,13 a
Takasaki ¹⁷	2008	Japón	33	19 M - 14 F	22 - 29 a
Hoffman ¹⁸	2010	USA	12	5 M - 7 F	20,9 ± 1,8 a
Hoffman ¹⁹	2012	USA	14	7 M - 7 F	21,2 ± 2,0 a
Okuno ²⁰	2013	Japón	9	5 M - 4 F	25,3 ± 2,2 a
Matsubara ²¹	2014	Japón	30	15 M - 15 F	25,3 ± 3,6 a
Matsubara ²²	2015	Japón	26	10 M - 16 F	21 - 35 a
Hutcheson ²³	2017	USA	2	2 F	22 y 24 a
Rosen ²⁴	2017	USA	10	3 M - 7 F	20 - 51 a
Pongpipatpaiboon ²⁵	2018	Japón	67	NE	20 - 74

Abreviaciones: N = número de participantes; M = masculino; F = femenino; NE = no especificado; a = años.

con cambios predominantemente verticales; mientras que para la deglución se identificaron dos tipos de patrón en las trayectorias velares. La velocidad máxima promedio asociada con el movimiento de deglución fue mayor que la encontrada para la elevación velar en el habla. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la duración de la contracción de ninguno de los músculos durante la deglución en seco y de líquidos¹².

Kahrilas y cols. (1996) evaluaron ocho sujetos masculinos sanos (edad entre 22 a 37 años). Los investigadores utilizaron imágenes fluorográficas, en los planos anteroposterior y lateral para realizar un análisis temporal y espacial del movimiento de las estructuras velofaríngeas durante la deglución de una mezcla de bario líquido y agua en dos volúmenes: 1 y 20 ml. Para realizar el análisis temporal se utilizó un videotímero (modelo VC 436; *Thalner Electronics Laboratories*, Ann Arbor, MI), que codificó las cintas de video en una señal de temporización numérica en centésimas de segundo. El análisis espacial se llevó a cabo mediante el seguimiento de coordenadas (x,y) de las estructuras seleccionadas en los planos anteroposterior y lateral. En los resul-

tados se observa un aumento en el tiempo de cierre del EVF durante la deglución de 20 ml (1,13 ± 0,04 segundos), frente a la deglución de 1 ml (0,93 ± 0,03 segundos). Destaca que la reconfiguración faríngea es 0,2 segundos más larga en la deglución de 20 ml en comparación con la deglución de 1 ml, sin embargo, la sincronía entre las válvulas con respecto al inicio y al final de la reconfiguración no cambia¹³.

Por último, el tercer estudio incluido fue el de trabajo de Pongpipatpaiboon y cols. (2018). Los investigadores evaluaron la deglución faríngea de un líquido espeso tipo miel gruesa (1700 mPa) de 10 ml utilizando una tomografía computarizada tridimensional mediante scanner 320-ADCT. Los participantes fueron adultos divididos en tres grupos etarios: adultos jóvenes (20 a 39 años), adultos de mediana edad (40 a 59 años) y adultos mayores (60 a 74 años). En los resultados observaron que, en adultos jóvenes, la apertura velofaríngea ocurrió antes de la apertura completa del esfínter esofágico superior. En los adultos mayores el cierre velofaríngeo tuvo una duración prolongada, que los autores asocian a un mecanismo compensatorio de la debilidad relacionada con la edad²⁵.

Actividad electromiográfica de la musculatura velofaríngea durante la deglución

Las señales electromiográficas de diferentes músculos del EVF durante la deglución fueron descritas en 4 estudios. Picciotti y cols. (2005) analizaron la actividad electromiográfica bilateral del músculo elevador del velo del paladar durante la deglución en 10 sujetos sanos, de entre 27 a 37 años. En cada sujeto se registraron y analizaron al menos cuatro activaciones EMG inducidas por degluciones consecutivas. La captación de la señal se obtuvo utilizando un electrodo nasofaríngeo metálico casero (largo de 16 cm y diámetro de 1,5 mm) acoplado a un polígrafo digital (*Micromed System 98*). Los resultados obtenidos muestran que la deglución siempre induce una activación EMG repetitiva y polifásica, que dura de 2 a 4,5 segundos, con una amplitud máxima de 250 microvoltios (μV). El análisis frecuencial realizado por *fast Fourier transformed*, mostró un pico de frecuencia de 180 Hz en la actividad basal y un pico de frecuencia de 240 Hz durante la deglución¹⁴.

Ese mismo año, Tachimura y cols. (2005), evaluaron señales electromiográficas de los músculos palatogloso (PG) y elevador del velo del paladar (EVP) en siete adultos sanos (edad = $26,9 \pm 2,9$ años), durante la deglución de 5 diferentes volúmenes de agua: 12,5%, 25%, 50%, 100% y 150% (o 200%) del volumen óptimo para deglutir, determinado para cada sujeto. La actividad electromiográfica se monitoreó utilizando electrodos bipolares. Para ello, se insertaron dos agujas en el músculo PG izquierdo en el punto medio vertical del pilar anterior, y dos agujas en el músculo EVP izquierdo. Se realizó un análisis temporal de la forma de onda EMG del músculo PG en relación con la actividad muscular del EVP, y se evaluó la amplitud de los picos de la curva EMG del músculo PG. A nivel temporal, las formas de ondas del músculo PG para una sola deglución tenían uno o dos picos para todos los sujetos. En el caso de un pico único, este usualmente apareció simultáneamente con el músculo EVP. En el caso de dos picos, el segundo apareció de una manera similar a la del pico único, mientras que el primer pico aparece antes de que el músculo EVP se acti-

vara. La actividad del músculo PG en el primer pico fue variable en todos los sujetos. Mientras que la actividad muscular del PG observada en el segundo pico fue significativamente mayor que en el primero, independientemente del volumen deglutido¹⁵.

Al año siguiente, Tachimura y cols. (2006), presentaron los resultados de ocho adultos sanos (edad = $26,1 \pm 3,13$ años). En esta oportunidad, nuevamente reportaron las señales electromiográficas de los músculos PG y EVP durante la deglución de los mismos volúmenes de agua del estudio anterior. En el análisis, las amplitudes del EVP y PG se expresaron como porcentajes relativos al valor máximo de la actividad EMG observada a lo largo del experimento. La actividad del PG también se controló para evaluar si había coordinación entre la actividad muscular del EVP y el PG. Los resultados presentados se refieren principalmente a la actividad EMG del músculo EVP. Entre los hallazgos destaca que los cambios en la actividad muscular del EVP se correlacionan positivamente y de forma significativa con el aumento del volumen ingerido. Además, algunos adultos mostraron correlaciones significativas entre las actividades musculares del PG y el EVP¹⁶.

Más recientemente, Okuno, Tachimura y Sakai (2013) evaluaron señales electromiográficas del músculo elevador del velo del paladar (EVP) en nueve adultos sanos (edad = $25,3 \pm 2,2$ años), durante la deglución de nueve alimentos variados en volumen y viscosidad. Se utilizaron tres volúmenes de té verde: 1/4, 1/2 y 1 del volumen óptimo para deglutir, determinado para cada sujeto. La viscosidad fue ajustada a 0,0, 2,0 y 4,6 Pa/s mediante la mezcla con espesante. Cada sujeto realizó al azar 4 a 5 ensayos para cada alimento de prueba. Al igual que en sus estudios anteriores, los autores monitorearon la actividad electromiográfica del músculo EVP utilizando electrodos bipolares. Se determinó la media del nivel de actividad muscular durante la ingesta de cada alimento de prueba. Sus resultados muestran que la actividad del músculo EVP aumenta con el volumen deglutido para todos los sujetos y disminuye inversamente con la viscosidad para seis de los sujetos, pero no cambia con el incremento de la viscosidad para tres de los sujetos²⁰.

Presión velofaríngea durante la deglución

La introducción del manómetro de alta resolución (MAR) durante la deglución, ha permitido el estudio de la presión a nivel de la velofaringe, la base de lengua o mesofaringe, la hipofaringe y del esfínter esofágico superior (EES). Takasaki y cols. (2008) estudiaron los valores de presiones deglutorias desde la velofaringe hasta la parte superior del esófago en 33 japoneses (19 hombres y 14 mujeres, con rango de edad entre 22 a 29 años) sin historia de alteraciones deglutorias y/o gástricas. En su estudio utilizaron un MAR (*Sierra Scientific Instruments*, Los Ángeles, CA) durante degluciones en seco y de 5 ml de agua fría (0 °C). Los resultados mostraron que al deglutir 5 ml de agua fría la presión velofaríngea fue mayor que al tragar en seco. En tanto, la presión máxima (mm Hg) de la velofaringe no se diferenció entre hombres y mujeres¹⁷.

En otro estudio, Hoffman y cols. (2010) evaluaron a 5 hombres y 7 mujeres (edad = 20,9 ± 1,8 años) sin alteraciones de la deglución. Se utilizó un MAR (*ManoScan360 High Resolution Manometry System*, *Sierra Scientific Instruments*, Los Ángeles, CA) durante la deglución de cuatro volúmenes de bolos: saliva, 5, 10 y 20 ml de agua. Los resultados evidenciaron que la duración del tránsito faríngeo y la presión máxima de la velofaringe aumentan de manera directa con el volumen del bolo. Por su parte, el sexo no tuvo ningún efecto sobre las presiones¹⁸.

En la misma línea de investigación, Hoffman y cols. (2012) evaluaron a 7 hombres y 7 mujeres sanos (edad = 21,2 ± 2,0 años). Los investigadores utilizaron el mismo equipo de MAR para determinar las presiones de la velofaringe, la base de lengua y el EES, durante la deglución de cinco bolos de agua de 5 ml, en cada una de las siguientes tareas: deglución normal, deglución con esfuerzo y la maniobra de Mendelsohn. En los resultados observaron que la deglución con esfuerzo aumentó la presión máxima de la velofaringe ($p = 0,020$). La maniobra de Mendelsohn disminuyó la tasa de aumento de la presión velofaríngea ($p = 0,027$) y aumentó significativamente ($p < 0,001$) la duración de la presión velofaríngea por encima de la línea de base¹⁹.

Con el mismo sistema de MAR (*ManoScan 360*; *Given/Sierra Scientific Instruments*, Mountain View, CA), Matsubara y cols. (2014) obtuvieron valores de presión deglutoria máxima de la velofaringe, mesofaringe, hipofaringe, EES y esófago cervical, en 30 adultos jóvenes sanos (edad = 25,3 ± 3,6 años), durante la deglución de saliva, agua fría y agua caliente en cantidades de 2, 5 y 10 ml. Los resultados indican que estas variantes no alteran los valores de presión en la velofaringe. Por otra parte, la presión velofaríngea fue mayor en hombres *versus* mujeres, para la deglución de saliva ($p = 0,0029$); de agua caliente: 2 ml ($p = 0,0148$), 5 ml ($p = 0,0352$) y 10 ml ($p = 0,1175$); y de agua fría: 5 ml ($p = 0,0329$) y 10 ml ($p = 0,0259$)²¹.

A continuación, Matsubara y cols. (2016) determinaron los valores de presión máxima en la región velofaríngea, mesofaringe, hipofaringe y el EES, durante la deglución de 5 ml de agua fría, en una posición neutra como control y en 3 diferentes maniobras de *chin-down*: 1) flexión de la cabeza; 2) flexión del cuello; y 3) flexión combinada de cabeza y cuello. En el estudio participaron 26 adultos jóvenes sanos (edad entre 21 y 35 años) y utilizaron el mismo equipo de MAR de su estudio anterior. Al respecto, la presión velofaríngea no se diferenció entre la posición neutra y las 3 diferentes maniobras de *chin-down*²².

Similar al artículo anterior, Rosen y cols. (2017) realizaron un estudio sobre los efectos de cambios de posición corporal en la presión deglutoria mediante uso de MAR (*ManoScan360 High-Resolution Manometry System*, *Medtronic*, MN). Participaron 10 sujetos, 3 hombres y 7 mujeres con edad promedio de 27 años. Los sujetos ingirieron 3 bolos de agua de 5 ml cada uno, mientras se sometían a grados de inclinación corporal: 0° (vertical), 45°, 90° (supino), 110°, 135° y 180° (completamente invertido). Los resultados mostraron que la presión velofaríngea aumenta significativamente ($p < 0,001$) con una inclinación mayor o igual a 90°, mientras que la duración de la presión no se vio afectada por la posición. La presión velofaríngea aumenta durante la posición en 180° para lograr el cierre nasofaríngeo y prevenir la regurgitación nasal²⁴.

Finalmente, Hutcheson y cols. (2017) obtuvieron datos de manometría faríngea de

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tabla 2. Movimiento del esfínter velofaríngeo durante la deglución

Primer autor	Actividades evaluadas	Principales resultados
Hamlet ¹²	Análisis temporal y espacial del movimiento velar y la actividad EMG de los músculos EVP y TVP durante tareas de deglución y habla	Se identificaron dos tipos de patrón en las trayectorias velares durante la deglución. La velocidad durante la deglución fue mayor que la encontrada para la elevación velar en el habla
Kahrilas ¹³	Análisis fluorográfico del movimiento de las estructuras velofaríngeas durante tareas de deglución con 1 y 20 ml	El tiempo de cierre VF fue mayor durante la deglución de 20 ml. En tanto, existió una sincronía entre las válvulas con respecto al inicio y final de la reconfiguración
Pongpipatpaiboon ²⁵	Análisis por TC 3D de la función faríngea durante la deglución de líquido espeso tipo miel gruesa en 3 rangos etarios	Los tiempos de apertura y cierre del EVF y EES variaron a medida que aumentó la edad. La apertura VF ocurrió en menor tiempo en adultos jóvenes y con mayor desfase en los adultos mayores

Abreviaciones: EVP = elevador del velo del paladar; TVP = tensor del velo del paladar; EMG = electromiográfica; ml = mililitros; EVF = esfínter velofaríngeo; EES = esfínter esofágico superior; TC 3D = tomografía computarizada tridimensional; VF = velofaríngeo.

alta resolución (*ManoScan360 High-Resolution Manometry System, Given Imaging, Atlanta, GA*) y EMG intramuscular (palatal, laríngea y faríngea) en 2 mujeres jóvenes sanas (edad = 22 y 24 años), durante cinco tareas: deglución de 10 centímetros cúbicos (cc) de agua, prueba de presión espiratoria máxima, y entrenamiento de fuerza muscular espiratoria en tres niveles de presión (50%, 75% y simulado). Se registraron y analizaron veinticinco ensayos (cinco por cada tarea), con interés en la presión velofaríngea. La actividad electromiográfica en el músculo elevador del paladar (EVP), los músculos faríngeos y el músculo tiroaritenoido fue adquirida con electrodos intramusculares bipolares de alambre. Las señales EMG se amplificaron, filtraron y digitalizaron. El dispositivo de entrenamiento respiratorio fue el EMST (*EMST150, Aspire Products, Gainesville, FL*). En los resultados destaca que, para todas las tareas, hubo un aumento en la actividad EMG de cada músculo, en comparación con el valor inicial. La actividad EMG del músculo EVP generalmente aumentó de una manera dependiente de la carga espiratoria. El patrón de actividad EMG del músculo EVP fue paralelo al aumento de la presión de cierre en la velofaríngea, detectada en la manometría. Las tareas espiratorias de alta intensidad generaron amplitudes máximas en la señal EMG del músculo EVP, equivalentes o superiores a las

generadas durante las tareas de deglución. Por el contrario, la presión velofaríngea durante tareas espiratorias simuladas se encontró en niveles inferiores a los observados durante la deglución de 10 cc. Por su parte, la actividad EMG del músculo faríngeo aumentó con la carga del esfuerzo espiratorio²³. Las Tablas 2, 3 y 4 resumen las actividades evaluadas y los principales resultados de los 14 estudios analizados en esta revisión.

Discusión

El conocimiento respecto al funcionamiento del esfínter velofaríngeo es fundamental para la evaluación y rehabilitación de sus alteraciones. Al respecto, esta revisión tuvo el objetivo de describir la fisiología del esfínter velofaríngeo durante la deglución, mediante una revisión sistemática de literatura. La preocupación por el estudio de la fisiología del EVF durante la deglución inicia en la década del 1990^{12,13}, con una mayor intensificación a partir del año 2005^{14,15}. Lo cual está relacionado con el desarrollo y acceso de nuevos equipos tecnológicos y sistemas computacionales.

Respecto al análisis temporal y espacial del movimiento de las estructuras velofaríngeas durante la deglución, el estudio videofluoroscópico de la deglución (*videofluorographic swa-*

Tabla 3. Actividad electromiográfica de la musculatura velofaríngea durante la deglución

Primer autor	Actividades evaluadas	Principales resultados
Picciotti ¹⁴	Actividad EMG bilateral del músculo EVP durante degluciones consecutivas	La deglución indujo una activación EMG que dura de 2 a 4,5 s, con una amplitud máxima de 250 μ V. El análisis frecuencial, mostró una diferencia pico de 60 Hz entre la actividad basal y la deglución
Tachimura ¹⁵	Análisis EMG de los músculos PG y EVP durante la deglución de 5 diferentes volúmenes de agua, del volumen óptimo para deglutir	La forma de onda del músculo PG se caracterizó por la presencia de uno o dos picos durante la deglución. La amplitud del primer pico fue variable, mientras que la del segundo fue mayor que el primero independientemente del volumen de deglución
Tachimura ¹⁶	Misma actividad que Tachimura (2006) ¹⁵	La actividad muscular del EVP se correlacionó positivamente con el aumento del volumen ingerido. La actividad EMG del PG y EVP se correlacionó en algunos adultos
Okuno ²⁰	Análisis EMG del músculo EVP durante la deglución de 9 alimentos variados en volumen y viscosidad	La actividad del músculo EVP aumenta con el volumen deglutido para todos los sujetos y disminuye inversamente con la viscosidad para seis de los sujetos

Abreviaciones: EMG = electromiográfico(a); EVP = elevador del velo del paladar; PG = palatogloso; s = segundos; μ V = microvoltios.

Tabla 4. Presión velofaríngea durante la deglución

Primer autor	Actividades evaluadas	Principales resultados
Takasaki ¹⁷	Análisis con MAR durante la deglución en seco y de 5 ml de agua fría (0°)	La presión VF fue mayor en la deglución de agua fría. En tanto, la presión VF máxima no se diferenció entre hombres y mujeres
Hoffman ¹⁸	Análisis con MAR durante la deglución en seco, 5, 10 y 20 ml de agua	La duración del tránsito faríngeo y la presión VF máxima aumentó directamente con el volumen del bolo alimenticio. El sexo no tuvo efecto en las variables
Hoffman ¹⁹	Análisis con MAR durante la deglución de bolos de agua de 5 ml, de forma normal, con esfuerzo y la maniobra de Mendelsohn	La deglución con esfuerzo aumentó la presión VF máxima. La maniobra de Mendelsohn disminuyó la tasa de aumento de la presión VF y aumentó la duración de la misma
Matsubara ²¹	Análisis con MAR durante la deglución en seco y de agua, a diferentes volúmenes y temperaturas	Las diferencias de volumen y temperatura del bolo no modificaron la presión VF. En tanto, ésta fue mayor en hombres que en mujeres para la deglución en seco, de agua caliente a 2, 5 y 10 ml, y en el agua fría a 5 y 10 ml
Matsubara ²²	Análisis con MAR durante la deglución de 5 ml de agua fría, utilizando una posición neutra y tres posturas de <i>chin down</i>	La presión VF no se diferenció entre la posición neutra y las tres maniobras de <i>chin down</i> evaluadas
Rosen ²⁴	Análisis con MAR durante la deglución de 5 ml de agua, utilizando distintos grados de inclinación	La presión VF aumentó en inclinaciones iguales o mayor a 90°. En tanto, a más de 180° ésta aumentó para prevenir la regurgitación nasal. La duración no se afectó con los cambios de inclinación
Hutcheson ²³	Análisis con MAR y EMG intramuscular (palatal, laríngea y faríngea) durante tareas de deglución y entrenamiento respiratorio	En todas las tareas aumentó la actividad EMG de cada músculo. La actividad EMG del EVP y la presión VF se relacionaron directamente. Las tareas espiratorias de alta intensidad aumentaron la señal EMG del EVP y del músculo faríngeo

Abreviaciones: MAR = manómetro de alta resolución; VF = velofaríngea; ml = mililitros; EMG = electromiográfica; EVP = elevador del velo del paladar.

llowing study, VFSS) es una de las herramientas de evaluación instrumental más utilizadas para determinar la naturaleza y extensión de un trastorno de la deglución orofaríngea. El VFSS determina los detalles de la disfunción de la deglución orofaríngea y ayuda a orientar las decisiones con respecto a la terapia de la deglución según estos hallazgos. La elevación del paladar blando para el sello nasofaríngeo está incluida en los protocolos para el VFSS, por lo que su estudio en adultos sanos es fundamental para la comparación con los trastornos de la deglución orofaríngea²⁶. En esta revisión, los estudios incluidos describen la trayectoria, velocidad y sincronía del movimiento velar, así como el efecto del volumen ingerido en el tiempo de cierre del EVF.

En relación a las señales electromiográficas del EVF durante la deglución, podemos señalar que la actividad electromiográfica también ha sido utilizada para contrastar la función muscular de adultos sanos y adultos con disfagia. En el año 2016, un estudio realizado en 70 sujetos, 50 clasificados con disfagia y 20 sanos (edad = $67,30 \pm 13,1$ años), registró y analizó señales EMG de superficie nasofaríngeas, inducidas por degluciones consecutivas. En los resultados se observó que la duración de la señal EMG aumentó en los pacientes con disfagia con una diferencia estadísticamente significativa en comparación con los pacientes sin disfagia ($p < 0,001$). La amplitud se redujo ligeramente en el grupo de disfágicos, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,775$). Sin embargo, la amplitud de la ráfaga mostró una correlación inversa significativa con la gravedad clínica y la extensión topográfica de las lesiones cerebrales en la tomografía computarizada²⁷.

Al respecto, los estudios de la señal EMG de la musculatura velofaríngea en individuos con deglución normal entregan información importante sobre la fisiología de la deglución. Estos resultados podrían ser útiles para el manejo clínico de la disfagia orofaríngea. En tanto, el sistema de manometría de alta resolución también ha sido utilizado en sujetos con disfagia. Un estudio evaluó 12 sujetos sanos (edad = $20,9 \pm 1,8$ años) y 3 sujetos con disfagia (edad = $68,7 \pm 20,2$ años). En su investigación utilizaron MAR para el análisis de la presión máxima, la tasa de aumento de

presión y la duración de la presión por encima del valor inicial para la velofaríngea y la base de la lengua, durante la deglución de 5 ml de agua. Un hallazgo interesante presente en los controles sanos y ausente en los participantes con disfagia es un patrón lineal dentro de la deglución, que conecta los picos de presión creados por la velofaríngea, la base de la lengua y el EES²⁸. El mismo año, otro grupo registró presiones faríngeas con MAR, en 6 sujetos laringectomizados (LT) con disfagia (edad = $61,2 \pm 13,3$ años) y 6 sujetos controles sanos (edad = $1,8 \pm 3,3$ años). Compararon las variables de tiempo y presión para la velofaríngea, la mesofaríngea y el EES. Todos los participantes deglutieron 10 cc de agua. Los sujetos LT fueron evaluados además con bolos líquidos de 5 y 20 cc. A nivel velofaríngeo, los resultados evidenciaron que los sujetos TL comparados con los controles, exhibieron una mayor duración de la presión velofaríngea ($p = 0,012$) y una tasa de aumento de la presión velofaríngea más lenta ($p = 0,005$); mientras que no hubo diferencias en la presión velofaríngea máxima ($p = 0,821$) y la presión total generada en la velofaríngea ($p = 0,163$). La presión velofaríngea y la duración total de la deglución reflejan la separación de la faríngea en conductos distintos para el aire y los alimentos, lo que garantiza el paso exitoso del bolo sin la necesidad de respiración²⁹.

La heterogeneidad (edad, sexo, raza) de las poblaciones evaluadas en las investigaciones dificultó el desarrollo de un diseño metodológico conciso que permitiera realizar un análisis comparativo de los estudios. Además, las diferentes metodologías imposibilitaron un metaanálisis entre los estudios.

Con relación a los instrumentos utilizados para la evaluación de la fisiología del esfínter velofaríngeo durante la deglución, algunos estudios utilizan métodos más precisos como la electromiografía intramuscular^{14-16,20,23} y la manometría de alta resolución^{17-19,21-24}. Si bien ambos procedimientos entregan información sobre el funcionamiento del EVF, es importante señalar que como se mostró en los resultados, ambas evaluaciones pueden tener una relación directa o inversa dependiendo de la tarea evaluada. Los otros estudios no tan recientes, utilizaron métodos precisos, pero no tan específicos para la evaluación funcional del

mecanismo velofaríngeo, como el Radio X¹² y la videofluoroscopia¹³.

En cuanto a las tareas utilizadas para evaluar la función del EVF durante la deglución, todos los estudios solicitan verbalmente la deglución de diferentes elementos, entre ellos, saliva o en seco^{12,13}, agua^{12,15,16,19,23}, mezcla de bario y agua¹³, té verde²⁰, a diferentes volúmenes^{13,15,16,20}, viscosidades²⁰, consistencias²⁵, temperaturas frías^{17,21,22} y temperaturas calientes²¹. Además, se utilizan maniobras¹⁹, posturas^{22,24} y entrenamientos respiratorios²³. Ningún artículo justifica de forma experimental o clínica la selección del bolo. Además, no todos los experimentos especifican el utensilio con el cual se entregó el bolo a los participantes. Por último, el efecto de las maniobras, posturas, entrenamientos, cantidades, viscosidades y temperaturas de los bolos, entregan datos importantes que contribuyen a la comprensión de la fisiología y fisiopatología del EVF en la deglución orofaríngea.

Conclusión

Durante la deglución, el paladar blando se eleva para entrar en contacto con la pared posterior de la faringe, cerrando la nasofaringe. Debido al desconocimiento respecto de cómo ocurre este fenómeno biomecánico, el propósito de esta investigación fue describir la fisiología del esfínter velofaríngeo durante la deglución, mediante una revisión sistemática de literatura.

Los hallazgos de esta investigación evidenciaron que el esfínter velofaríngeo cumple un rol importante en la fase faríngea de la deglución, específicamente separando las cavidades nasal y oral, mediante la activación y relajación sincrónica de distintos músculos, lo cual permite generar cambios en las presiones faríngeas, necesarios para transportar la saliva o el bolo alimenticio desde la boca al esófago.

La mayoría de los estudios analizados en esta revisión son difícilmente replicables debido a lo inespecífico de los procedimientos descritos y los diversos equipamientos utilizados, como lo es el caso de la EMG intramuscular, a diferencia tal vez de la manometría de alta resolución, que debido a su disponibilidad clínica puede ser una herramienta útil que permita

dar continuidad a las investigaciones en el área.

Se concluye que la evidencia disponible sobre la fisiología del EVF en la deglución aún es escasa, debido al bajo número de participantes en los estudios y la heterogeneidad de los materiales y métodos. Por esto, es necesario continuar el desarrollo de estudios que describan la fisiología del EVF durante la deglución, con métodos reproducibles como la manometría de alta resolución, la videofluoroscopia y la resonancia magnética tridimensional. La integración del conocimiento permitirá describir de mejor forma la actividad del esfínter velofaríngeo en la deglución, la succión, la masticación, la respiración y el habla.

Bibliografía

1. Perry J. Anatomy and physiology of the velopharyngeal mechanism. *Semin Speech Lang.* 2011;32:83-92. doi: 10.1055/s-0031-1277712.
2. Palomares M, Inostroza F, Villarroel C, Urzúa M. Intervención Quirúrgica y Protésica de la IVF en la Fisura Labiopalatina. En: Moya M, Susanibar F, Valdés C, eds, *Evaluación e Intervención Logopédica en Motricidad Orofacial y áreas afines*. Madrid: Editorial EOS, 2019;187-200.
3. Raol N, Hartnick C. Anatomy and physiology of velopharyngeal closure and insufficiency. *Adv Otorhinolaryngol.* 2015;76:1-6. doi: 10.1159/000368003.
4. Vuono I, Zanoteli E, de Oliveira A, y cols. Histological analysis of palatopharyngeal muscle from children with snoring and obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71:283-290. doi: 10.1016/j.ijporl.2006.10.019.
5. De Bellis M, Pagni F, Ronchi S, y cols. Immunohistochemical and histomorphometric study of human uvula innervation: a comparative analysis of non-snorers versus apneic snorers. *Sleep Breath.* 2012;16:1033-1040. doi: 10.1007/s11325-011-0597-7.
6. Croft C, Shprintzen R, Rakoff S. Patterns of velopharyngeal valving in normal and cleft palate subjects: a multi-view videofluoroscopic and nasendoscopic study. *Laryngoscope.* 1981;91:265-271. doi: 10.1288/00005537-198102000-00015.
7. Liu H, Warren D, Dalston R. Increased nasal resistance induced by the pressure-flow technique and its effect on pressure and airflow during speech. *Cleft Palate Craniofac J.* 1991;28:261-266. doi: 10.1597/1545-1569_1991_028_0261_inribt_2.3.co_2.
8. Nohara K, Tachimura T, Wada T. Levator veli palatini muscle fatigue during phonation in speakers with cleft palate with borderline velopharyngeal

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- incompetence. *Cleft Palate Craniofac J.* 2006;43:103-107. doi: 10.1597/04-152.
9. Perry J, Sutton B, Kuehn D, Gamage J. Using MRI for assessing velopharyngeal structures and function. *Cleft Palate Craniofac J.* 2014;51:476-485. doi: 10.1597/12-083.
 10. Matsuo K, Hiiemae K, Palmer J. Cyclic motion of the soft palate in feeding. *J Dent Res.* 2005;84:39-42. doi: 10.1177/154405910508400106.
 11. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Med Clin (Barc).* 2010;135:507-511. doi: 10.1016/j.medcli.2010.01.015.
 12. Hamlet S, Momiyama Y. Velar activity and timing of eustachian tube function in swallowing. *Dysphagia.* 1992;7:226-233. doi: 10.1007/bf02493474.
 13. Kahrilas P, Lin S, Chen J, Logemann J. Oropharyngeal accommodation to swallow volume. *Gastroenterology.* 1996;111:297-306. doi: 10.1053/gast.1996.v111.pm8690194.
 14. Picciotti P, Della Marca G, Restuccia D, Rigante M, Di Nardo W, Scarano E. Tensor veli palatini electromyography with surface electrode applied transnasally. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2005;25:120-124.
 15. Tachimura T, Ojima M, Nohara K, Wada T. Change in palatoglossus muscle activity in relation to swallowing volume during the transition from the oral phase to the pharyngeal phase. *Dysphagia.* 2005;20:32-39. doi: 10.1007/s00455-004-0022-5.
 16. Tachimura T, Okuno K, Ojima M, Nohara K. Change in levator veli palatini muscle activity in relation to swallowing volume during the transition from the oral phase to pharyngeal phase. *Dysphagia.* 2006;21:7-13. doi: 10.1007/s00455-005-9005-4.
 17. Takasaki K, Umeki H, Enatsu K, y cols. Investigation of pharyngeal swallowing function using high-resolution manometry. *Laryngoscope.* 2008;118:1729-1732. doi: 10.1097/MLG.0b013e31817dfd02.
 18. Hoffman M, Ciucci M, Mielens J, Jiang J, McCulloch T. Pharyngeal swallow adaptations to bolus volume measured with high-resolution manometry. *Laryngoscope.* 2010;120:2367-2373. doi: 10.1002/lary.21150.
 19. Hoffman M, Mielens J, Ciucci M, Jones C, Jiang J, McCulloch T. High-resolution manometry of pharyngeal swallow pressure events associated with effortful swallow and the Mendelsohn maneuver. *Dysphagia.* 2012;27:418-426. doi: 10.1007/s00455-011-9385-6.
 20. Okuno K, Tachimura T, Sakai T. Influences of swallowing volume and viscosity on regulation of levator veli palatini muscle activity during swallowing. *J Oral Rehabil.* 2013;40:657-663. doi: 10.1111/joor.12071.
 21. Matsubara K, Kumai Y, Samejima Y, Yumoto E. Swallowing pressure and pressure profiles in young healthy adults. *Laryngoscope.* 2014;124:711-717. doi: 10.1002/lary.24311.
 22. Matsubara K, Kumai Y, Kamenosono Y, Samejima Y, Yumoto E. Effect of three different chin-down maneuvers on swallowing pressure in healthy young adults. *Laryngoscope.* 2016;126:437-441. doi: 10.1002/lary.25552.
 23. Hutcheson K, Hammer M, Rosen S, Jones C, McCulloch T. Expiratory muscle strength training evaluated with simultaneous high-resolution manometry and electromyography. *Laryngoscope.* 2017;127:797-804. doi: 10.1002/lary.26397.
 24. Rosen S, Abdelhalim S, Jones C, McCulloch T. Effect of Body Position on Pharyngeal Swallowing Pressures Using High-Resolution Manometry. *Dysphagia.* 2018;33:389-398. doi: 10.1007/s00455-017-9866-3.
 25. Pongpipatpaiboon K, Inamoto Y, Saitoh E, Kagaya H, Shibata S, Aoyagi Y, Fujii N, Palmer J, Fernández M. Pharyngeal swallowing in older adults: Kinematic analysis using three-dimensional dynamic computed tomography. *J Oral Rehabil.* 2018;45:959-966. doi: 10.1111/joor.12703.
 26. Palmer J, Kuhlemeier K, Tippet D, Lynch C. A protocol for the videofluorographic swallowing study. *Dysphagia.* 1993;8:209-14. doi: 10.1007/BF01354540.
 27. Giannantoni N, Minisci M, Brunetti V, Scarano E, Testani E, Vollono C, De Corso E, Bastanza G, D'Alatri L, Della Marca G. Evaluation of pharyngeal muscle activity through nasopharyngeal surface electromyography in a cohort of dysphagic patients with acute ischaemic stroke. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2016;36:295-299. doi: 10.14639/0392-100X-1124.
 28. Mielens J, Hoffman M, Ciucci M, Jiang J, McCulloch T. Automated analysis of pharyngeal pressure data obtained with high-resolution manometry. *Dysphagia.* 2011;26:3-12. doi: 10.1007/s00455-010-9320-2.
 29. Lippert D, Hoffman M, Britt C, Jones C, Hernandez J, Ciucci M, McCulloch T. Preliminary Evaluation of Functional Swallow After Total Laryngectomy Using High-Resolution Manometry. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016;125:541-9. doi: 10.1177/0003489416629978.

Cirugía transoral robótica en síndrome de apnea e hipoapnea obstructiva del sueño

Transoral robotic surgery in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome

Sebastián Castro M.¹, Dafne Segall K.¹, Felipe Cardemil M.^{1,2}

Resumen

El síndrome de apnea e hipoapnea obstructiva del sueño (SAHOS) es una condición frecuente, que se asocia a importantes consecuencias negativas. El tratamiento inicial suele ser médico, pero en pacientes seleccionados la cirugía tiene excelentes resultados. En los últimos años se ha desarrollado la cirugía robótica transoral para tratar a pacientes con obstrucción anatómicas a nivel retrolingual, hipofaríngeo o supraglótico, mediante amigdalectomía lingual, reducción de base de lengua y/o supraglotoplastía. En pacientes seleccionados, esta técnica ha mostrado iguales o mejores resultados funcionales que las técnicas clásicas, junto con una baja tasa de complicaciones posoperatorias, sin embargo, implica un mayor costo asociado. A pesar de esto último, es una técnica válida y prometedora en el campo del SAHOS.

Palabras clave: SAHOS, cirugía, transoral, robótica.

Abstract

Obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome (OSAHS) is a common condition that is associated with many negative consequences. First line treatment is usually medical management, but surgery is indicated for selected patients with retrolingual, hypopharyngeal or supraglottic obstruction. Transoral robotic surgery has been developed in the last years for the surgical treatment, through tongue base reduction and/or supraglottoplasty. In selected patients, this technique has shown equal or better functional outcomes than conventional techniques, along with a low rate of postoperative complications, however it implies a higher associated cost. Despite the latter, it is a valid and promising technique in the field of OSAHS.

Keywords: OSAHS, TORS, transoral, robotic, surgery.

Introducción

El síndrome de apnea e hipoapnea obstructiva del sueño (SAHOS) es una condición caracterizada por la disminución del flujo aéreo secundario a una obstrucción temporal, parcial o total, de la vía aérea superior¹. La prevalencia de esta patología es variable, encontrándose entre un 9% a un 38% en la población general, tomando como corte un índice de apnea/hipoapnea (IAH) \geq 5, siendo mayor en el sexo masculino, en personas de edad avanzada y en pacientes obesos^{1,2}.

Se ha planteado que el SAHOS representa

un problema de salud pública, debido a que se ha asociado con una mayor morbimortalidad producto de alteraciones en tres esferas: por un lado, mayor riesgo cardiovascular, definido por mayor riesgo de infarto agudo al miocardio, hipertensión arterial y accidente cerebrovascular. Por otro lado, mayor riesgo metabólico, caracterizado por mayor riesgo de resistencia a la insulina y dificultad de control del peso. Por último, un mayor riesgo de accidentalidad en vehículos motorizados y maquinarias, mayor accidentalidad laboral, menor rendimiento escolar y laboral, además de alteraciones de la esfera sexual, somnolencia diurna, irritabili-

¹Servicio de Otorrinolaringología, Hospital San Juan de Dios, Departamento de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 20 de octubre de 2020.

Aceptado el 1 de diciembre de 2020.

Correspondencia:

Felipe Cardemil M.
Departamento de Otorrinolaringología
Departamento de Oncología Básico-Clínica
Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Santiago, Chile.
Email: felipecardemil@med.uchile.cl

dad, y algunas asociaciones con trastornos del ánimo, como depresión, entre otros^{3,4}. Todo esto hace que el manejo oportuno de esta enfermedad sea fundamental para disminuir consecuencias y costos asociados¹.

Dentro de los pilares de tratamiento se encuentra el manejo médico, el cual incorpora medidas de cambios de estilo de vida, higiene de sueño y utilización de dispositivos que proveen ventilación con presión positiva (PAP). Los dispositivos PAP pueden ser de presión continua o CPAP; presión continua bi-nivel o BPAP, con una menor presión positiva espiratoria que inspiratoria; o presiones auto ajustables según eventos obstructivos detectados, donde encontramos APAP y auto-BPAP⁴. Esto ha demostrado ser efectivo para lograr la normalización del sueño, considerándose tradicionalmente como un tratamiento adecuado en la mayoría de los pacientes, especialmente en aquellos con somnolencia excesiva o con SAHOS moderado a severo^{4,5}.

El efecto de los dispositivos PAP en la reducción de eventos cardiovasculares sigue siendo un tema controversial, debido a resultados contradictorios entre diferentes estudios⁴. El ensayo clínico aleatorizado (ECA) más grande a la fecha fue el publicado el año 2016 por McEvoy y cols., donde se observó que la utilización de CPAP en pacientes con SAHOS moderado a severo no redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, con un seguimiento promedio de 3,7 años⁶. Además, un metaanálisis reciente realizado por Patil y cols. que evaluó ECAs que abordaban esta pregunta, sugirió que no había reducción de los eventos cardiovasculares con el uso de los dispositivos PAP en pacientes con SAHOS. No obstante, los resultados de un metaanálisis de ensayos clínicos no aleatorizados sugirieron una reducción en los eventos cardiovasculares en pacientes con SAHOS con el uso de PAP⁴. Por esta discrepancia en los resultados de la literatura, se considera que aún se necesitan más estudios para determinar la influencia real del tratamiento con PAP sobre el riesgo cardiovascular. Sin embargo, el estándar de tratamiento en el mundo sigue siendo el uso de dispositivos PAP para el manejo de pacientes con SAHOS, especialmente los casos severos y moderados, pero aún hace falta más evidencia

que respalde la efectividad de este tratamiento en la reducción de mortalidad por eventos cardiovasculares.

A pesar de que el manejo con dispositivos PAP es de primera línea en una gran proporción de pacientes, en algunos casos seleccionados el tratamiento quirúrgico es una opción favorable⁵. Los motivos por los cuales la cirugía puede ser una opción válida son por falta de adherencia al dispositivo PAP, para permeabilización de la vía aérea, para adaptación de dispositivos PAP o para cirugía de tratamiento definitivo a nivel del complejo nasal-orofaríngeo y, en algunos casos, para abordar obstrucciones a nivel retrolingual, hipofaríngeo y/o laríngeo. Para detectar aquellos pacientes candidatos a este tipo de tratamiento, la evaluación debe ser clínica, radiológica y funcional endoscópica, tanto en estado de vigilia como mediante sueño espontáneo o inducido, con el fin de lograr encontrar el sitio de obstrucción anatómica asociado^{1,5}.

Dentro del tratamiento quirúrgico de la base de lengua, hipofaríngeo y supraglotis existen distintas modalidades de manejo transoral para abordar diferentes sitios de obstrucción anatómica, tales como técnica fría, microcirugía transoral láser, ablación con radiofrecuencia o *coblator* y cirugía transoral robótica (TORS). El objetivo del presente artículo es describir la utilidad y resultados de TORS en SAHOS con el fin de señalar el estado de arte de esta técnica quirúrgica.

Historia de la cirugía robótica

La cirugía robótica ha tenido una evolución importante en las últimas décadas desde su primera introducción en 1985 con el robot PUMA 560, un brazo robótico con el cual se realizaron procedimientos neuroquirúrgicos guiados por tomografía computarizada. Esta evolución ha permitido el desarrollo de nuevas tecnologías con ventajas cualitativas con respecto a otras técnicas quirúrgicas, logrando incluso incorporar sistemas telerrobóticos que permiten cirugías a distancia desde el año 2001⁷.

Actualmente, el sistema robótico más comúnmente comercializado es el *sistema robótico daVinci*, el cual ha dominado el mercado robótico quirúrgico en la última década, con

más de 5.000 unidades vendidas. Este sistema fue primeramente utilizado en cardiocirugía para la realización de cirugía de derivación aortocoronaria cerrada. No obstante, su aplicación se ha extendido ampliamente, llevando a su utilización por varias especialidades quirúrgicas incluyendo urología, ginecología, traumatología y ortopedia, cirugía torácica, cirugía general, cardiocirugía y cirugía de cabeza y cuello^{7,8}.

Este sistema fue introducido al campo de la cirugía de cabeza y cuello el año 2003, cuando Haus y cols. utilizaron este robot en modelos animales de cerdos con el fin de realizar parotidectomías, submandibulectomías, disecciones cervicales y timectomías⁸. Pero no fue hasta el 2005 donde se utilizó por primera vez en un paciente vivo para la remoción de un quiste vallecular por Weinstein y cols. en la Universidad de Pensilvania. Desde entonces, se han publicado varios estudios y artículos que dan cuenta de la eficacia y seguridad de su uso en cirugías de orofaringe, hipofaringe, laringe y otros (espacio parafaríngeo, espacio retrofaríngeo, base de cráneo y abordajes de cuello robóticos), por lo que su rol en dichas áreas está siendo reevaluado constantemente⁸.

La cirugía robótica en cabeza y cuello tiene varias ventajas sobre otras técnicas quirúrgicas, donde se destaca la magnificación de las imágenes hasta 10-12 veces, lo que permite evaluar y detectar lesiones subcentimétricas; visión en 3 dimensiones (3D); manipulación tisular precisa y posibilidad de resección en *bloc*; movimientos con 7 grados de libertad; filtro de movimiento con ausencia de temblor en los brazos quirúrgicos; ajuste de movimientos; además de la posibilidad de realizar telecirugías⁷.

Es por esta razón que la cirugía robótica ha tenido una expansión importante en la última década en esta área. La TORS está aprobada desde el 2009 por la *U.S. Food and Drug Administration* para el enfrentamiento de patologías benignas y malignas clasificadas como T1-T2 en orofaringe. Sin embargo, existen varios estudios retrospectivos y series de casos que avalan su utilización en patologías benignas y malignas seleccionadas en laringe e hipofaringe, específicamente en metástasis cervical con primario desconocido y frente a neoplasias malignas supraglóticas candidatas a

laringectomía supraglótica⁸. Por este motivo, el campo de la TORS se encuentra en expansión continua⁸.

En el área de condiciones benignas, la TORS se ha utilizado para el manejo de pacientes seleccionados con SAHOS con el fin de abordar compromisos obstructivos anatómicos multinivel, especialmente en base de lengua y supraglotis, por razones que comentaremos a continuación.

Cirugía robótica en SAHOS

Uno de los problemas del uso de CPAP e incluso de APAP es la adherencia a este tratamiento, la cual varía entre 50% a 70%. Es por esa razón que se han buscado tratamientos alternativos para aquellos pacientes que no toleran el dispositivo, dentro de los cuales existen los tratamientos quirúrgicos. El tipo de cirugía que se realice varía dependiendo tanto del nivel, de la severidad, como del tipo de obstrucción de la vía aérea superior, lo que se detecta mediante análisis endoscópico tanto en vigilia como en sueño espontáneo o inducido^{1,9}.

En el caso de la obstrucción de la vía aérea superior a nivel retrolingual, especialmente dependiente de base de lengua, existen múltiples técnicas quirúrgicas para abordar este problema. Éstas se pueden dividir en 2 grupos: a) Procedimientos tipo *debulking*, como la glosectomía en línea media, la ablación por radiofrecuencia o *cooblator* y la amigdalectomía lingual mediante TORS y b) Procedimientos de reposicionamiento de tejidos, como suspensión lingual, avance del geniogloso y avance maxilomandibular⁶. Además de éstos, últimamente ha ganado popularidad el uso de sistemas de estimulación del nervio hipogloso¹⁰.

La introducción de TORS en SAHOS fue primeramente reportada en el año 2010 cuando Vicini y cols. publicaron los resultados preliminares obtenidos tras realizar TORS para abordar base de lengua en 10 pacientes con SAHOS. Obtuvieron buenos resultados objetivos, disminuyendo el promedio de IAH desde 38,3 a 20,6. Además, obtuvieron buenos resultados funcionales, en cuanto a dolor posoperatorio, deglución y calidad de vida, con un puntaje de *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) preoperatorio y

posoperatorio de 12,4 y 6,9 respectivamente, además de baja tasa de complicaciones¹¹. Similares resultados se han reportado en otros estudios, dando cuenta de una mejoría en los parámetros antes mencionados en pacientes seleccionados^{12,13}.

La selección de los pacientes para TORS es esencial para lograr buenos resultados. Es por esta razón que es de suma importancia evaluar preoperatoriamente el grado de hipertrofia de base de lengua e idealmente determinar el volumen de las amígdalas linguales, con el fin de estimar la cantidad de tejido resecable sin dañar el músculo subyacente¹⁴. Dado lo anterior, los mejores candidatos, especialmente para cirujanos principiantes, son aquellos con hipertrofia de base de lengua baja (en el área de la epiglotis-vallécula), tipo linfoide y localizada, regla llamada *Triple L (low, lymphoid, localized)*¹⁴.

Existen algunas condiciones que contraindican la reducción de base de lengua con TORS. Dentro de las contraindicaciones absolutas, se destaca principalmente a aquellos pacientes que tengan un buen control de su enfermedad con manejo médico, o aquellos pacientes que presenten comorbilidades cardiovasculares inestables, con un puntaje *American Society of Anesthesiologists (ASA)* > 2, o que presenten enfermedades neuromusculares progresivas, entre otras. Por otro lado, en cuanto a sus contraindicaciones relativas, se encuentran condiciones locales, principalmente pacientes con baja exposición transoral específicamente secundario a micrognatia o macroglosia. Sin embargo, existen centros donde no excluyen a estos grupos de pacientes¹⁴.

Técnica quirúrgica TORS

Antes de abordar la técnica quirúrgica de TORS, es importante señalar breves aspectos de la anatomía de base de lengua y su clasificación actual.

Anatomía quirúrgica de base de lengua

Aun cuando un análisis detallado de la anatomía se escapa del objetivo de la presente revisión, es importante tener en cuenta que el cirujano debe estar entrenado para visualizar la anatomía desde “dentro hacia afuera” (*insi-*

de-out), con el fin de evitar daños a estructuras neurovasculares importantes, teniendo en cuenta que la mayoría de los cirujanos están más familiarizados entendiendo la anatomía desde lateral a medial¹⁵.

La base de lengua limita anteriormente con la lengua oral, separado por el *sulcus terminalis* que tiene forma de V invertida, donde se relacionan con las papilas circunvaladas. En el ápex de este sulcus se encuentra el *foramen cecum*. Esta base de lengua se une tanto al hioides como a la mandíbula mediante el músculo hiogloso, geniogloso y la membrana hioglosal que está en continuidad con la epiglotis por el ligamento glosopiglótico¹⁶.

La superficie de la base de lengua se compone de una membrana mucosa linfoide, determinada por las amígdalas linguales, y por una parte muscular, dada principalmente por la musculatura intrínseca y extrínseca lingual y por la inserción del músculo estilogloso a la musculatura intrínseca en su región posterolateral^{15,16}.

En cuanto a las estructuras vasculares, el principal elemento es la arteria lingual, la cual se origina desde la arteria carótida externa, transcurre lateral al cuerno mayor del hioides, lateral al músculo constrictor medio de la faringe, pasando debajo y lateral al músculo estilogloso dirigiéndose, finalmente, en dirección anteromedial, para dividirse en sus ramas dorsales linguales, que van mediales al músculo estilogloso, y profundas en la lengua¹⁵.

Finalmente, en relación con las estructuras nerviosas, es importante señalar que tanto el nervio hipogloso como el glosofaríngeo son las principales estructuras que pueden ser dañadas en este tipo de cirugías. El primero corre lateral al curso de la arteria lingual y al músculo hiogloso, en la región posterolateral de la base de lengua. Mientras que el glosofaríngeo, se encuentra posterior y lateral al músculo estilogloso en la unión de la base de lengua, entre este músculo y el ligamento estilohioideo, y luego se divide en ramas dirigidas hacia la base de lengua y hacia la pared lateral faríngea^{15,17}.

Clasificación de amígdalas linguales

Para evaluar las amígdalas linguales se debe examinar al paciente con la lengua en distintas posiciones, aunque generalmente

éstas son mejor visualizadas con la lengua en protrusión. La clasificación por grados de las amígdalas linguales, según Friedman, va de 0 a 4 y depende de su relación con la base de la lengua, como se describe en la Tabla 1¹⁸.

Reducción de base de lengua

Aunque existen variaciones dependiendo del centro en donde se realice, se describirá la técnica más aceptada actualmente. Esta cirugía se realiza bajo anestesia general, estableciendo de forma primaria una vía aérea segura. En casos excepcionales, si se considera necesario, se puede considerar realizar una traqueostomía preoperatoria de seguridad, pero generalmente se realiza intubación oro o nasotraqueal. Con el fin de disminuir el edema en vía aérea superior y vómitos posoperatorios se recomienda la utilización de corticoides endovenosos¹⁴.

Es importante considerar los instrumentales utilizados en este tipo de cirugía, donde se encuentra una óptica de 12 mm de 30 grados, electrocauterio monopolar para disecar y coagular, un disector tipo *Maryland* para tomar y disecar, además de un sistema de aspiración doble. Se recomienda usar un bajo aumento y una visión angular amplia, para permitir la visión en 3 dimensiones de la anatomía^{12,19}. Además, es clave el uso de dispositivos abre-boca adecuados, siendo los más utilizados el retractor-abreboca Feyh-Kastenbauer modificado por Weinstein y O'Malley (FK-WO) u otros, como el abre-boca Davis Meyer.

El paciente debe ser acomodado en la llamada "posición de olfateo", con una flexión de cuello y extensión de cabeza. Una vez posicionado tanto el equipo quirúrgico como el paciente, se comienza el procedimiento fijando la punta de la lengua con sutura de seda 0 junto con la instalación del abrebocas bajo luz frontal, con el fin de traicionar el cuerpo de la lengua¹⁰. Una vez posicionada la óptica sobre la base de lengua, se divide en línea media la base de lengua entre *foramen cecum* y ligamento glosopiglótico. Al tomar como punto de referencia el *foramen cecum*, se intentan preservar las papilas circunvaladas y con ellos maximizar la sensación de gusto en el posoperatorio^{12,19}.

Posteriormente, se reduce tejido linfoide bilateralmente por medio de una amigdalectomía lingual completa (similar a lo que sería

Tabla 1. Clasificación de amígdalas linguales según Friedman et al.¹⁸

Grado 0	Ausencia de tejido linfoide en la base de la lengua
Grado 1	Tejido linfoide disperso en la base de la lengua
Grado 2	Tejido linfoide que cubre toda la base de la lengua, pero con espesor vertical limitado
Grado 3	Tejido linfoide significativamente elevado que cubre la totalidad de la base de la lengua, aproximadamente de 5 a 10 mm de espesor
Grado 4	Tejido linfoide que cubre la totalidad de la lengua, de 1 cm o más de grosor, que se eleva por encima de la punta de la epiglotis

una amigdalectomía palatina, pero sobre las amígdalas localizadas en la base de la lengua), lo que se puede asociar o no a resección de tejido muscular de base lingual, dependiendo del compromiso de éste. En caso de disección de músculo, ésta puede ser de hasta 10 mm de profundidad, sin causar secuelas. Primero se identifican los bordes superior, lateral e inferior de la tonsila lingual derecha y se marcan con electrocauterio. Se realiza la amigdalectomía lingual derecha "en bloc", de superior a inferior. Luego se invierten los brazos del robot y herramientas y se realiza el mismo procedimiento en la amígdala lingual izquierda. Finalmente, se debe realizar una inspección del campo en búsqueda de obstrucción residual^{12,19}.

Si la visión de la glotis no es completa, con una visualización tipo *Cormack y Lehane* \geq grado II, se realiza glosectomía de línea media, de hasta 5 mm de ancho por 5 mm de profundidad adicionales, terminando en forma de T^{19,20}. El objetivo de la cirugía es lograr un *Cormack y Lehane* grado I o II y/u obtener al menos 7 ml de resección lingual, teniendo en cuenta que en promedio se resecan 10 ml¹⁴.

Supraglotoplastía

En aquellos pacientes que presenten una retropulsión de la epiglotis que colapse la entrada laríngea o en el caso de tejido redundante supraglótico, se puede plantear una supraglotoplastía. Esta técnica, se realiza en el mismo acto quirúrgico, toma aproximadamente 15 minutos adicionales a la reducción de base de lengua¹⁴. Se realiza una división vertical de la

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tabla 2. Complicaciones en manejo de SAHOS mediante TORS según Vicini y cols.²²

Complicaciones	Frecuencia en porcentaje N: 243 pacientes
Alteraciones gustativas transitorias	14,2%
Sangrado posoperatorio	5%
Sangrado tardío	2,9%
Estenosis faríngea	0,4%

Complicaciones extraídas desde estudio de Vicini y cols. de 243 pacientes tratados mediante TORS²².

epiglotis suprahioidea en línea media, desde la punta hasta 5 mm sobre el nivel de la base vallecular. Luego, se realiza un corte horizontal hacia lateral sobre los pliegues aritenoepiglóticos para minimizar el riesgo de sangrado y el riesgo de aspiración¹⁹. La cicatrización se logra bajo segunda intención lo que puede conllevar el desplazamiento anterior epiglótico, lo que puede aumentar el riesgo de aspiración si se reseca de forma excesiva²⁰.

Manejo posoperatorio

Los pacientes sometidos a esta técnica quirúrgica debieran idealmente permanecer hospitalizados en Unidad de Cuidados Intermedios (UCI) o en unidades *stepdown* con vigilancia estricta por enfermería por al menos 24 horas. Esto debido a que el paciente se debe monitorizar por riesgo de sangrado y compromiso de vía aérea tardío, que se presenta en las primeras 24 horas. Posteriormente se pueden trasladar a una sala básica para seguir en observación por 24 horas adicionales. Como en todo procedimiento quirúrgico, se debe proveer un manejo adecuado del dolor, por 3 a 5 días. Se inicia alimentación al segundo día posoperatorio, con régimen líquido, y sólido a partir del séptimo día^{19,21}.

Complicaciones

Con relación a las complicaciones relacionadas, una de las series más largas fue la publicada por Vicini y cols., donde evaluaron 243 pacientes que se sometieron a TORS por

SAHOS entre el 2008 y 2012 en siete instituciones. Las complicaciones más frecuentes en este estudio fueron las alteraciones gustativas transitorias reportándose en un 14,2% de los casos, todos se recuperaron antes del año. Por otro lado, el sangrado posoperatorio se reportó en un 5%, junto con sangrado tardío en un 2,9%, estos últimos fueron autolimitados y no requirieron intervención. Sólo 1,7% de los pacientes requirieron una nueva intervención quirúrgica para controlar el sangrado. Finalmente, como complicación tardía se observó cicatriz y estenosis faríngea en 0,4% de los procedimientos, esta última que requiere un manejo complejo para su reparación (Tabla 2)²².

Otra complicación menos frecuente es el daño neural inadvertido, el cual se ha reportado principalmente en el manejo de neoplasias orofaríngeas con TORS. En ese sentido se ha reportado daño del nervio lingual transitorio en un 0,6% de los casos, además de daño del nervio hipogloso en 0,9% de los casos de manera transitoria y en un 0,1% de los casos de forma permanente, lo que se explica tanto por la técnica quirúrgica utilizada, como también por la compresión que ejerce el abrebocas sobre la superficie lingual²³.

Éxito de TORS en SAHOS

Como fue señalado anteriormente, en pacientes seleccionados, la TORS presenta una buena efectividad, donde el éxito reportado en la literatura varía entre un 45% a 67% en pacientes con SAHOS severo con obstrucción retrolingual o supraglótica. Friedman y cols. compararon los resultados de Z-palatoplastía asociado a TORS, a reducción de base de lengua con radiofrecuencia y a resección con *coblator*. Se observaron mejores resultados, estadísticamente significativos, en cuanto a disminución de IAH posoperatorio y mejoría en saturación de oxígeno con Z-palatoplastía + TORS, pero la recuperación de la deglución, retorno a actividades, días de hospitalización y costos de la cirugía asociados a TORS fueron mayores²⁴.

Más recientemente, Miller y cols. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis con el objetivo de evaluar la efectividad de TORS en reducción de base de lengua. Un

total de seis artículos con 353 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Cabe señalar que en estos estudios se incorporaron pacientes que se sometían a reducción de base de lengua por TORS asociándose o no a otra cirugía, donde sólo 57 pacientes se sometieron solamente a este procedimiento. Analizando los datos de estos 353 pacientes se observó una mejora significativa posquirúrgica en comparación con el basal, para IAH, desde un promedio de 44,3 vs 17,8 posquirúrgico; para el puntaje de ESS, con un basal promedio de 12,9 vs. 5,8 puntos posoperatorio; para la saturación de oxígeno menor registrada, con un basal de hasta un promedio de 79,0% vs. 84,1% posoperatorio; y para escala visual análoga para ronquido. Por otro lado, la tasa de éxito quirúrgico, definido como una reducción sobre el 50% del IAH con un IAH posoperatorio < 20, fue 68,4%⁹.

Interesantemente, se han asociado factores predictores de peor éxito quirúrgico en TORS. Lin y cols., publicaron un estudio retrospectivo analizando 39 pacientes que se sometieron a reducción de base de lengua vía TORS con o sin epiglotomía parcial con o sin uvulopalatofaringoplastía. Ellos encontraron una tasa de éxito quirúrgico, definida como una reducción sobre el 50% del IAH con un IAH posoperatorio < 20 con resolución de la somnolencia diurna, en 53,8% de los pacientes. Sin embargo, si se estratifican por índice de masa corporal (IMC), aquellos que tenían un IMC < 30 tenían una excelente tasa de éxito quirúrgico en un 88,2%, mientras que aquellos con un IMC > 40 tenían pobres resultados son sólo 16,7% de tasa de éxito quirúrgico. Por otro lado, pacientes con un IAH < 60 tenían una tasa de respuesta de 67,9%, mientras que aquellos con un IAH > 60 tenían una tasa de sólo 18,2%. Finalmente, aquellos que no tenían colapso lateral velofaríngeo tenían mayor una tasa de éxito quirúrgico (66,74%) comparado con aquellos que tenían dicho colapso, con una tasa de 25,0%²⁵.

A pesar de los resultados señalados anteriormente, hay que considerar que estos son derivados desde estudios retrospectivos, los cuales tienen riesgo de sesgos que pueden influir en los resultados finales. Por lo que se necesitan ECAs para demostrar la eficacia real de la cirugía multinivel, y específicamente de

TORS en el manejo de pacientes con SAHOS. Actualmente se está cursando uno de los primeros ECA en cirugía multinivel en pacientes con SAHOS que presentan una mala respuesta a CPAP, este estudio denominado *SAMS trial*, buscará responder la pregunta si una cirugía multinivel abordando tanto la obstrucción retropalatina, mediante una uvulopalatofaringoplastía modificada, como la obstrucción retrolingual, mediante radiofrecuencia, es mejor que el manejo médico del SAHOS, con un mejor nivel de evidencia; además este estudio pretende evaluar la costo-efectividad del manejo quirúrgico multinivel en comparación con el manejo médico²⁶.

Recurrencia o persistencia

Aquellos pacientes que persisten o recurren en cuanto a sintomatología, se deben someter a un nuevo estudio endoscópico (idealmente mediante *drug-induced sedated endoscopy*, DISE) para determinar el nivel de obstrucción, asociándose o no a exámenes complementarios como tomografía computarizada o resonancia magnética con protocolos estandarizados para SAHOS. En estos pacientes, se ha visto que una obstrucción retropalatina es más común que la retrolingual en una proporción de 2:1¹⁴.

En el caso particular del compromiso retrolingual, se han descrito 2 tipos de patrones de obstrucción más frecuentes, visualizados mediante DISE: a) Tipo base de lengua superior o colapso de lengua oral, donde la lengua contacta paladar blando generando un colapso palatino secundario; b) Tipo inestabilidad lingual lateral que provoca un colapso en línea media de la base de lengua. Estos patrones se pueden abordar nuevamente de forma quirúrgica o, en su defecto, con tratamiento médico¹⁴.

Costos

Actualmente el costo del sistema robótico *daVinci* es menor. Inicialmente, según cifras estimadas en 2009, el costo de este sistema junto con la actualización de su *software* era de US 1,5 millones de dólares, junto con US 150.000 dólares anuales por mantención²⁷. Sin embargo, los costos se han abaratado con el paso del tiempo, sumado a que el sistema *daVinci* está más disponible para otras especialidades o incluso en otorrinolaringología

para enfermedades oncológicas, por lo que la disponibilidad ha aumentado, así como el entrenamiento de los equipos humanos, y los brazos robóticos pueden reutilizarse hasta 20 veces cada uno, con un costo estimado de US 500 dólares por el equipamiento desechable²⁹.

Los estudios que evalúan el costo-efectividad de utilizar TORS en SAHOS, cáncer orofaríngeo o cavidad oral de etapa temprana son controvertidos. Algunos estudios que evalúan los costos asociados a TORS en este último grupo, muestran resultados contradictorios²⁷. No obstante, se observa que la inversión inicial para la adquisición del sistema robótico, junto con el entrenamiento del personal, es uno de los principales factores que hacen que TORS sea una modalidad de mayor costo que otros procedimientos quirúrgicos. A pesar de la existencia de evidencia que indica que puede disminuir la estadía hospitalaria por 1 día en promedio, esto no es suficiente para señalar que disminuiría los costos, además de estar basado en evidencia de baja calidad y no estar asociado con un análisis de costo-efectividad^{27,28}. Por este motivo, consideramos que los datos de costo-efectividad y costo-beneficio asociado al uso de TORS como herramienta estándar en el manejo de pacientes con SAHOS debe ser analizada como parte del proceso de riesgo-beneficio caso a caso²⁹.

Conclusión

El SAHOS es una condición prevalente donde el tratamiento de primera línea en la mayoría de los casos es médico. Sin embargo, la adherencia al tratamiento con dispositivos PAP no es óptima. Por esta razón el tratamiento quirúrgico emerge como una opción válida en un grupo seleccionado de pacientes. La TORS es una técnica validada para el abordaje de obstrucción retrolingual en el manejo de la vía aérea multinivel, con complicaciones infrecuentes, menores tiempos operatorios asociados y tasas de éxitos adecuadas en pacientes seleccionados. Consideramos que TORS es una técnica prometedora por las ventajas cualitativas asociadas, por lo que se debe extender su enseñanza y utilización en este campo con el fin de ofrecer los mejores resultados hacia nuestros pacientes.

Bibliografía

- Huon L, Guilleminault C. Chapter 2: Signs and Symptoms of Obstructive Sleep Apnea and Upper Airway Resistance Syndrome. En: Friedman P. Sleep Apnea and Snoring: Surgical and Non Surgical Therapy. Filadelfia: Ed. Elsevier, 2020; 6-12.
- Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ y cols. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70-81. doi:10.1016/j.smrv.2016.07.002.
- Welman A, Redline S. Chapter 319: Sleep Apnea. In: Kasper y cols. Harrison: Principles of Internal Medicine, 19th Edition. Ed. McGraw Hill, 2015; Volume 2: p 1723-1727.
- Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(2):301-334. doi: 10.5664/jcsm.7638.
- Sarber K, Lam D, Ishman S. Chapter 15: Sleep Apnea and Sleep Disorders. In: Flint, Paul W., Haughey, Bruce H., eds. Cummings Otolaryngology. Philadelphia: Elsevier, 2020; 215-235.
- McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X y cols. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 2016;375(10):919-31. doi: 10.1056/NEJMoa1606599.
- Garas G, Arora A. Robotic Head and Neck Surgery: History, Technical Evolution and the Future. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2018;80(3-4):117-124. doi:10.1159/000489464.
- Bekeny JR, Ozer E. Transoral robotic surgery frontiers. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2016;2(2):130-135. doi:10.1016/j.wjorl.2016.05.001.
- Miller SC, Nguyen SA, Ong AA, Gillespie MB. Transoral robotic base of tongue reduction for obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2017;127(1):258-265. doi:10.1002/lary.26060.
- Kompelli AR, Ni JS, Nguyen SA, Lentsch EJ, Neskey DM, Meyer TA. The outcomes of hypoglossal nerve stimulation in the management of OSA: A systematic review and meta-analysis. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2018;5(1):41-48. doi:10.1016/j.wjorl.2018.04.006.
- Vicini C, Dallan I, Canzi P y cols. Transoral robotic tongue base resection in obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: a preliminary report. *ORL*

- J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2010;72(1):22-7. doi: 10.1159/000284352.
12. Vicini C, Dallan I, Canzi P y cols. Transoral robotic surgery of the tongue base in obstructive sleep Apnea-Hypopnea syndrome: anatomic considerations and clinical experience. *Head Neck.* 2012;34(1):15-22. doi: 10.1002/hed.21691.
 13. Lin HS, Rowley JA, Badr MS, y cols. Transoral robotic surgery for treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Laryngoscope.* 2013;123(7):1811-1816. doi:10.1002/lary.23913.
 14. Vicini C, Montevecchi F, Meccariello G. Chapter 55: Transoral Robotic Surgery (TORS) for OSA. En: Friedman P. *Sleep Apnea and Snoring: Surgical and Non Surgical Therapy.* Filadelfia: Ed. Elsevier, 2020; 315-318.
 15. Gun R, Durmus K, Kucur C, Carrau RL, Ozer E. Transoral Surgical Anatomy and Clinical Considerations of Lateral Oropharyngeal Wall, Parapharyngeal Space, and Tongue Base. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(3):480-485. doi:10.1177/0194599815625911
 16. Friedman M, Kelley K, Maley A. Robotic glossectomy for obstructive sleep apnea technique. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2013;24(2):106-110. doi:10.1016/j.otot.2013.04.004.
 17. Goyal N, Atmakuri M, Goldenberg D. Anatomy of the oropharynx: The robotic perspective. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2013;24(2):70-73.
 18. Friedman M, Salapatas AM, Bonzelaar LB. Updated Friedman Staging System for Obstructive Sleep Apnea. *Adv Otorhinolaryngol.* Basel. 2017;80:41-48.
 19. Vicini C, Montevecchi F, Tenti G. Transoral robotic surgery: Tongue base reduction and supraglottoplasty for obstructive sleep apnea. *Operative Techniques in Otolaryngology.* 2012;23:45-47.
 20. Crawford JA, Montevecchi F, Vicini C, Magnuson JS. Transoral robotic sleep surgery: the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Otolaryngol Clin North Am.* 2014;47(3):397-406. doi:10.1016/j.otc.2014.03.004.
 21. Cammaroto G, Montevecchi F, D'Agostino G y cols. Tongue reduction for OSAHS: TORSs vs coblations, technologies vs techniques, apples vs oranges. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(2):637-645. doi: 10.1007/s00405-016-4112-4.
 22. Vicini C, Montevecchi F, Campanini A y cols. Clinical outcomes and complications associated with TORS for OSAHS: a benchmark for evaluating an emerging surgical technology in a targeted application for benign disease. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2014;76(2):63-69. doi:10.1159/000360768.
 23. Sethi RKV, Chen MM, Malloy KM. Complications of Transoral Robotic Surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 2020;S0030-6665(20)36641-X. doi:10.1016/j.otc.2020.07.017.
 24. Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, y cols. Transoral robotic glossectomy for the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146(5):854-62. doi: 10.1177/0194599811434262.
 25. Lin HS, Rowley JA, Folbe AJ, Yoo GH, Badr MS, Chen W. Transoral robotic surgery for treatment of obstructive sleep apnea: factors predicting surgical response. *Laryngoscope.* 2015;125(4):1013-1020. doi:10.1002/lary.24970.
 26. Carney AS, Antic NA, Catcheside PG y cols. Sleep Apnea Multilevel Surgery (SAMS) trial protocol: a multicenter randomized clinical trial of upper airway surgery for patients with obstructive sleep apnea who have failed continuous positive airway pressure. *Sleep.* 2019;42(6):zsz056. doi:10.1093/sleep/zsz056.
 27. Transoral Robotic Surgery: A Review of Clinical and Cost-Effectiveness. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015.
 28. Othman S, McKinnon BJ. Financial outcomes of transoral robotic surgery: A narrative review. *Am J Otolaryngol.* 2018;39(4):448-452. doi:10.1016/j.amjoto.2018.04.001.
 29. Byrd JK, Paquin R. Cost Considerations for Robotic Surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 2020;S0030-6665(20)36643-3. doi:10.1016/j.otc.2020.07.019.

