

ANALES DE OTORRINOLARINGOLOGIA MEXICANA

Síndrome de Agujero Rasgado posterior.
Casuística y manejo.

Paciente fraxa positivo con CI normal,
alteraciones del lenguaje y aprendizaje.

Evaluación e intervención neuropsicológica en
niños con problemas de lenguaje y su relación
con los procesos de mielinización: Reporte de
un caso.

Genes, proteínas y mutaciones involucradas
en la fisiopatología de la audición.

Hallazgos auditivos en cuatro especies de
vertebrados terrestres a través de la
comparación de los potenciales provocados
auditivos del tallo cerebral.

Escleroma respiratorio: un enigma clínico y
patológico.



La revista se publica también en :
<http://www.smorlccc.org.mx>

REVISTA TRIMESTRAL FUNDADA EN 1949
MEXICO D.F. VOL: 47 NUMERO 4
Septiembre, Octubre, Noviembre 2002

EL AMANECER DE UNA NUEVA ERA
EN EL TRATAMIENTO DE LAS ALERGIAS



PRONTO

ANALES DE OTORRINOLARINGOLOGIA MEXICANA

La revista también se publica en:

<http://www.smorlccc.org.mx>

Volumen 47 Número 4. Septiembre,
Octubre y Noviembre 2002



DIRECTOR-EDITOR:

Dr. MARCOS ANTONIO RODRÍGUEZ PERALES

Editor en jefe:

Rafael Navarro Meneses

Editores asociados:

Carlo Pane Pianesse

José Arrieta Gómez

Edgar Novelo Guerra

Daniel Bross Soriano

Mario Hernández Palestina

Luis Gerardo Martín Armendáriz

Coordinador Editorial

Cynthia Santoyo Alvarez

Editores asociados para publicación electrónica:

Manuel López Atristain

Carlos Iglesias Ramos

Consejo Editorial:

Hector de la Garza Hesles México D. F.

Enrique Azuara Pliego, México, D.F.

Miguel García García, México, D.F.

Arturo Ramírez García, México, D.F.

Miguel Angel Betancourt Suárez, México, D.F.

Edgar Chiossone, Caracas, Venezuela

Antonio de la Cruz, los Angeles, California

Roberto Dávalos Valenzuela, Morelia Michoacan

Fernando Ramírez Oropeza, Puebla, México

Sergio Esper Dib, Puebla, Puebla

Bruce J. Gantz, Iowa City, Iowa

Jorge García Gómez, Bogotá, Colombia

Armando González Romero, Guadalajara, Jalisco

W. Jarrard GOODwin Jr. Miami, Florida

Ilka Marys Guerrero Escobar, Panamá, Panamá

Mario Hernández Goribar, México, D.F.

Guillermo Hernández Valencia, México, D.F.

Vicente Honrubia. Los Angeles California

Gordon B. Jahrsdoerfer, Houston, Texas

Masao Kume Omine, México, D.F.

Fernando Martin Brasott, México, D.F.

Richard T. Miyamoto, Indianapolis, Indiana

Eugene N. Myers, Pittsburgh, Pennsylvania

Xochil Quetzal Hernández, México, D.F.

Jack L. Pulec, Los Angeles, California

Jose Antonio Rivas, Bogotá, Colombia

Eugenio Romero Díaz, Córdoba, Argentina

Ramón Romero Rodriguez, México, D.F.

Martha Rosete de Díaz, México, D.F.

Paul Savary, Quebec, Canadá

Manstfield F. Smith, San Jose, California

Antonio Soda Merhy, México, D.F.

Juan Felipe Sánchez Marle, México, D.F.

Hamlet Suárez, Montevideo, Uruguay

Ronald J. Tusa, Miami, Florida

Pelayo Vilar Puig, México, D.F.

Emilio Arch Tirado, México, D.F.

Luz Arcelia Campos Navarro, México D. F.

Jose Angel Gutierrez Marcos, México D. F.

Miguel Angel Arrollo Castelazo, México D.F.

Publicada por la

SOCIEDAD MEXICANA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

PRESIDENTE: Julio Cesar Mena Ayala

SECRETARIO: Daniel Bross Soriano

VICE-PRESIDENTE: Victor Vera Martinez

TESORERO: Raul Barrios Marquez

ESTA REVISTA SE ENCUENTRA INDEXADA A: LILACS Y ARTEMISA.

DIRECCIÓN COMERCIAL Y OFICINA DE REDACCIÓN:

Montes Urales No. 723-402 Lomas de Chapultepec C.P. 11000

Registro de la Dirección General de Derecho de Autor No.04-2003-022612350500-102

Certificado de licitud de contenido No.En tramite Certificado de licitud de título No.En tramite Registro I.S.S.N No.1665-5672

Publicación periódica, permiso Registro Postal CR-DF 090-96 Autorizados por SEPOMEX

Impreso en México por Servicios Profesionales de Impresión, S.A. de C.V.

EDITORIAL EDICIONES CIENTIFICAS LATINOAMERICANAS S.A. DE C.V.



ANALES DE OTORRINOLARINGOLOGÍA MEXICANA

Órgano de difusión de las Sociedades siguientes:
Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
Asociación Mexicana de Comunicación, Audiología, Otoneurología y Foniatría
Asociación Panamericana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

Contenido

Table of Contents

Página del editor	3	Editor's page	3
Síndrome de Agujero Rasgado posterior. Casuística y manejo. Dra. Verónica Vázquez ballesteros Dr. Francisco Javier Saynes Marín Dr. Guillermo Hernández Valencia	4	Syndrome of torn Hole later. Casuistic and managment. DRA. VERÓNICA VÁZQUEZ BALLESTEROS Dr. Francisco Javier Saynes Marín Dr. Guillermo Hernández Valencia	4
Paciente fraxa positivo con CI normal, alteraciones del lenguaje y aprendizaje. Díaz García Mónica, García Sánchez Guillermina Mónica Díaz García, Guillermina García Sánchez.	9	Patient handling fraxa positive with Ci normal, alterations of the language and learning. Díaz García Mónica, García Sánchez Guillermina Mónica Díaz García, Guillermina García Sánchez.	9
Evaluación e intervención neuropsicologica en niños con problemas de lenguaje y su relación con los procesos de mielinización: Reporte de un caso. Norma Angélica Sánchez Cortés. Martín Pérez Mendoza. Gloria Reyes Pérez.	13	Evaluation and neuropsicologica intervention in children with problems of language and their relation with the mielinización processes: case report Norma Angélica Sánchez Cortés. Martín Pérez Mendoza. Gloria Reyes Pérez.	13
Genes, proteínas y mutaciones involucradas en la fisiopatología de la audición. Biól. Fabiola Huesca Hernández, Biól. Juan E. Domínguez-Aburto López	17	Genes, proteins and mutations involved in the fisiopatología of hearing Biól. Fabiola Huesca Hernández, Biól. Juan E. Domínguez-Aburto López	17
Hallazgos auditivos en cuatro especies de vertebrados terrestres a través de la comparación de los potenciales provocados auditivos del tallo cerebral. Dr. José de Jesus Morales Martínez , Dr. Hugo Solis Ortíz ,Dr. Frutuoso Ayala Guerrero	22	Auditory findings in four species of terrestrial vertebrates through the comparison of the caused potentials auditory of the cerebral stem Dr. José de Jesus Morales Martínez , Dr. Hugo Solis Ortíz ,Dr. Frutuoso Ayala Guerrero	22
Escleroma respiratorio: un enigma clínico y patológico Bertha Isabel Arevalo Rivas	27	Respiratory escleroma: an enigma clinical and pathological	27

LAS INSTRUCCIONES A LOS COLABORADORES APARECEN AL FINAL DEL ÚLTIMO ARTÍCULO, SIN NÚMERO DE PÁGINA. EL CONTENIDO DE CADA ARTÍCULO ES RESPONSABILIDAD DE CADA AUTOR. EL STATUS DE SUS ARTÍCULOS EN REVISIÓN EDITORIAL PUEDE CONSULTARLO EN www.smorlccc.org.mx

Unión de la

Otorrinolaringología

Recordando una frase que dice "La unión hace la fuerza" deberíamos tomar en cuenta el significado de la frase anterior para no mostrar divisiones dentro de nuestra especialidad y conformar una sola agrupación de Otorrinolaringología, ya que la suma de esfuerzos en el quehacer cotidiano de nuestra práctica profesional enriquecerá nuestra experiencia. Los aportes de todos y cada uno de nosotros nos ayudarán a lograr la excelencia de nuestra Sociedad.

Pensando en que sí recopilamos los objetivos de todas las Sociedades y Colegios son realmente los mismos: La actualización y extensión del conocimiento científico.

Alejémonos de falsos orgullos y mal entendidos, luchemos por que la ciencia y por que la información llegue a todos los especialistas del país; ya que de nuestra preparación depende la salud de muchos mexicanos; pensando en la retroalimentación y el enriquecimiento que podemos tener, si iniciamos un trabajo conjunto como país y no buscando sólo los intereses propios.

Por último deberemos hacer una reflexión de todo lo anterior para que nos unamos y seamos un grupo sólido de personas que buscamos la actualización y la mejora continua.

Dr. Marcos Antonio Rodríguez Perales

Editor

Artículo original

Síndrome de Agujero Rasgado posterior. Casuística y manejo

*Dra. Verónica Vázquez Ballesteros, **Dr. Francisco Javier Saynes Marín y

***Dr. Guillermo Hernández Valencia.

Introducción

El síndrome de agujero rasgado posterior también llamado síndrome del foramen yugular, es el resultado del daño o afección a los nervios craneales IX, X y XI y de las estructuras vasculares que emergen de este como la vena yugular interna¹. Es causado por patología localizada en la base del cráneo que puede ser de origen tumoral (schwannomas de los nervios del agujero rasgado posterior, Paragangliomas yugulares, extensión de tumores locales como en el carcinoma de nasofaringe por invasión y/o metástasis)^{2,3}, y de causa no tumoral, que a su vez pueden ser las traumáticas (fracturas de la base de cráneo), inflamatorias (osteomielitis de la base del cráneo, meningitis basal, enfermedad de Paget, sarcoidosis) y otros desórdenes como la siringobulia, la diabetes mellitus o las porfirias, que pueden ocasionar un síndrome de agujero rasgado posterior por inflamación o extensión hacia las estructuras ya mencionadas.

El agujero rasgado posterior o foramen yugular se encuentra en la base del cráneo y es una gran abertura entre el hueso occipital y la parte petrosa del hueso temporal y de aquí emergen del cráneo la vena yugular interna y los nervios craneales IX, X y XI.

En ocasiones el síndrome no se presenta de manera total es decir que afecte a todos los componentes sino que los afecta parcialmente, lo que da pie a otros síndromes conocidos en conjunto como síndromes de agujero rasgado posterior como: Vernet (con parálisis ipsilateral de los nervios craneales IX, X y XI); Villaret (es una lesión del espacio retrofaríngeo o retroparotídeo causando una parálisis ipsilateral de los nervios craneales IX, X y XI y de las fibras simpáticas cervicales produciendo un síndrome

de Horner); el síndrome de Collet Sicard es similar al síndrome de Villaret pero sin síndrome de Horner. El síndrome de Jackson aparece con la lesión radicular o nuclear de los nervios craneales X, XI y XII, resultando en una parálisis de los nervios hipoglosos y accesorio, cursando con una parálisis flácida ipsilateral del paladar blando, faringe y laringe; así como atrofia de los músculos esternocleidomastoideo, trapecio y de la lengua. El síndrome de Schmidt (vago-accesorio) se da cuando hay lesión de los núcleos ambiguo, espinal y bulbar del XI par craneal resultando en una parálisis ipsilateral del paladar blando, faringe y laringe y atrofia de los músculos esternocleidomastoideo y trapecio. El Sx de Tapia (síndrome vagohipogloso) se caracteriza por una parálisis ipsilateral del paladar blando, faringe y laringe y parálisis con atrofia de la lengua. Todos estos síndromes dependiendo del nivel de afección pueden producir como síntomas principales disfonía, disfagia, parálisis del paladar blando, anestesia faríngea, incapacidad para girar la cabeza y levantar los hombros, desviación de la barba hacia abajo, al lado de la lesión al oponer resistencia. El síntoma más común cuando hay afección vascular es el acúfeno pulsátil. Cuando la patología se extiende más allá del foramen yugular puede afectar otros pares cuando hay alteración de otros orificios como el meato acústico interno (VII y VIII pares, provocando parálisis facial, hipocusia o vértigo), la fosa de Gasser (V par), el canal de Dorello (VI par) o el orificio condileo anterior (XII).

Dentro de la etiología más frecuente de este síndrome están los Paragangliomas que son tumores que crecen en la base del cráneo, y forman colecciones de tejido (llamado paragangliónico), el cual es visto en la médula y en las glándulas adrenales (por lo que estos tumores producen catecolaminas). Esto puede ocurrir a lo largo del curso del nervio glossofaríngeo o de otros nervios craneales bajos y adosados a las paredes de la vena yugular interna. Estos tumores crecen en la proximidad de la abertura

*Medico residente de segundo año, Otorrinolaringología, HJM

**Medico residente de tercer año, Otorrinolaringología, HJM

***Medico Jefe de servicio de Otorrinolaringología, HJM

del foramen yugular, en la base del cráneo y se pueden comunicar a los espacios intra y extracraneales. Por ejemplo hacia la porción profunda del oído medio, del cuello y del ángulo de la mandíbula. La compresión de los nervios y otras estructuras en la proximidad del tumor glómico ocasiona síntomas, como la hipoacusia por invasión del tumor al oído medio, acúfeno pulsátil por compresión del nervio auditivo o por la irrigación del tumor, vértigo por lesión a los nervios vestibulares.

A la exploración física se puede encontrar una masa de color azulado en la cavidad de oído medio, thrill al colocar un estetoscopio sobre el hueso mastoideo. En los tumores más extensos podemos observar lesión o daño a los nervios craneales que emergen del foramen yugular con déficit neurológico de los mismos. Invasión a estructuras nerviosas, por extensión hacia fosa posterior causando compresión por la masa tumoral con déficit cerebral, así como bloqueo por compresión del seno sigmoides causando aumento de la presión intracraneana.

El diagnóstico de estos tumores se hace por historia clínica y por estudios de imagen como tomografía computada (TC) y resonancia magnética (RM), así como en el caso de los tumores de origen vascular se puede valorar los niveles de ácido vanilmandélico en los cuales se ha demostrado este se encuentra elevado en un 10% de los casos.

La osteomielitis de la base del cráneo (OBC), es una de las infecciones más devastadoras con morbilidad y mortalidad potenciales, también llamada otitis externa maligna (OEM) por su evolución, presenta daño a los tejidos blandos preauriculares, cartílago y hueso con afección de casi todos los pares craneales. Si no es tratada puede extenderse hacia la base del cráneo, fosa infratemporal, espacio parafaríngeo, a lo largo de la nasofaringe con extensión intracraneal y provocar la muerte de los pacientes que en lo general tienen problemas de inmunosupresión (secundarios a diabetes mellitus, infección por VIH y otros estados de inmunodepresión). El factor más común para la presentación de la OEM identificado es la presencia de Diabetes mellitus en el 90% y en personas mayores de 60 años. El microorganismo más frecuentemente encontrado es la *Pseudomona auriginosa* en un 99.2%; aunque pueden encontrarse *Salmonella*, *Micobacterium tuberculosis*, *Actinomyces*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Estafilococcus aureus* y *epidermidis*.

La patogénesis de la infección es a través de la punta de la mastoidees y el foramen yugular con trombosis potencial del seno sigmoides y pares craneales bajos (IX, X, XI), trombosis del seno transversal y sepsis que puede afectar al seno lateral

y senos petrosos superior e inferior con osteomielitis progresiva avanzando dentro del ápex petroso, fosa media, base del esfenoides y clivus de la fosa posterior, hueso temporal contralateral y base del cráneo⁷. El diagnóstico se hace por clínica y laboratorio sospechándose cuando hay dolor, exudado, edema, tejido de granulación, microabscesos, tecnecio 99 positivo, falla del tratamiento local después de una semana y la presencia de la *Pseudomona auriginosa* considerando estos como criterios mayores para el diagnóstico, los criterios menores se dan con TC positiva, parálisis de nervios craneales, diabetes mellitus y otras condiciones debilitantes.⁸

Los estudios con radioisótopos como el Galio-67 identifican los procesos inflamatorios del hueso, mientras que los estudios con Tecnecio-99 reflejan el incremento agudo de la actividad osteoblástica lo cual es indicativo de osteitis u osteomielitis.⁹ El tratamiento se basa en establecer la extensión de la enfermedad y dando una terapia antibiótica adecuada con fluoroquinolonas como la Ciprofloxacina y la Ofloxacina por 6 a 12 semanas en adultos y 2 a 3 semanas en los niños, reportándose una cura del 80 a 100%.¹⁰ Otro manejo propuesto es el oxígeno hiperbárico que por fagocitosis oxidativa matan a los microorganismos aerobios y promueve la osteogénesis y angiogénesis.¹¹ El tratamiento quirúrgico consiste en una petrosectomía subtotal.¹⁴

El manejo en general del síndrome de agujero rasgado posterior depende de la causa pudiendo ser quirúrgico o no quirúrgico y éste último a su vez puede ser expectante o médico como en el caso de la osteomielitis de la base del cráneo. En los tumores glómicos pueden manejarse con embolización, resección quirúrgica y finalmente radioterapia, (en algunos casos en donde no se puede realizar cirugía o embolización).

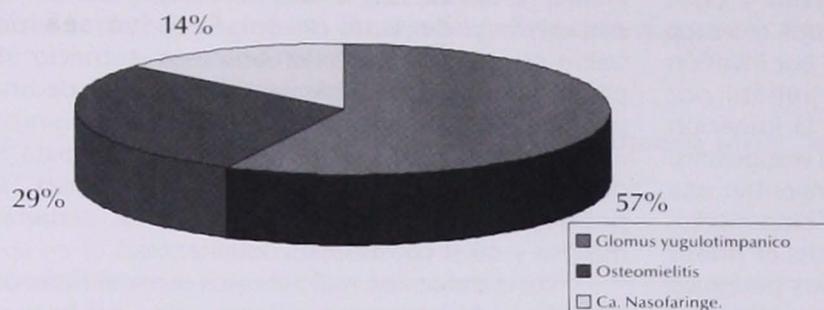
Materiales y métodos

Se analizaron 21 expedientes de pacientes que se presentaron en el servicio de Otorrinolaringología en el Hospital Juárez de México de 1991 a 2001, con sintomatología sugerente de daño o afección a los componentes del agujero rasgado posterior. Se revisaron edad, sexo, sintomatología de presentación, causa aparente y métodos diagnósticos de laboratorio e imagen así como el tratamiento establecido. Los resultados se presentarán en gráficas y tablas con un breve análisis de los mismos.

Resultado

Se revisó casuística de 1991 a 2001 donde se encontraron 21 pacientes con patología a nivel de Agujero rasgado posterior, de los cuales 12 con

CAUSAS MAS FRECUENTES DE SÍNDROME DE AGUJERO RASGADO POSTERIOR



diagnóstico de Paraganglioma yugulo-timpánico (57.14%), 6 con diagnóstico de osteomielitis de la base del cráneo (28.57%) y 3 con carcinoma de nasofaringe (14.28%) (gráfica 1).

La edad de presentación fué entre los 24 a 68 años con una media de 50 años, el sexo más afectado fué el femenino con una relación de 5:1 con respecto al masculino. De los 12 pacientes con paraganglioma el 90% se presentó sin sintomatología de agujero rasgado posterior en cuanto a los componentes nerviosos al momento de ingresar a nuestro servicio, pero el 100% presentaba acúfeno pulsátil por el componente vascular.

De los pacientes con OBC el 100% presentó sintomatología relacionada con afección a los pares craneales IX, X y XI, con acúfeno pero no pulsátil y

otras afecciones como parálisis facial. De los 3 pacientes con carcinoma de nasofaringe el 100% se presentó con sintomatología relacionada con el Síndrome de agujero rasgado posterior por extensión tumoral. En 9 de los pacientes se encontró sintomatología como disfonía y se les realizó a estos laringoscopia indirecta observando parálisis cordal en posición paramedia en el 66.6% de estos y en posición media en el 33.3% (tabla 1). También como hallazgo importante se observó en los mismos 9 pacientes descenso del paladar blando y disminución del reflejo nauseoso.

El método diagnóstico por imagen más utilizado fué la TC en el 100% de los pacientes la cual tuvo una sensibilidad del 90.4% para detectar lesión del agujero rasgado posterior y una especificidad del 57.14% en el diagnóstico final. La IRM se realizó solo a 16 pacientes (76.19%) con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 62.5%. Se realizó gammagrama con tecnecio 99 en los pacientes con OBC encontrando una sensibilidad y especificidad del 100%.

Se realizaron estudios de laboratorio en busca de elevación del ácido vanilmandélico en los 12 pacientes con paraganglioma no encontrando en ningún paciente elevación del mismo.

La forma de manejo empleada en nuestra institución se especifica en la (tabla 2).

De acuerdo a la evolución de los pacientes el porcentaje de curación encontrado fué de 80.9% de los cuales el 14.2% requirió de traqueotomía a permanencia por la parálisis cordal que presentaron y los datos de disnea progresiva. La mortalidad fué del 19.4% encontrando que la principal causa de muerte fueron complicaciones relacionadas con patología de base como diabetes mellitus y descontrol metabólico en un muy bajo porcentaje (aproximadamente el 10%), otras causas de muerte fueron infección nosocomial por neumonía en un paciente y en otro paciente en el que la extensión del tumor de nasofaringe fue irsecable y no respondió a manejo con radioterapia.

En tres pacientes con paraganglioma (25%) se observó recidiva del tumor tres años después y en los pacientes con osteomielitis una de las principales complicaciones fué el descontrol metabólico de la glucemia ya que el 100% de estos tuvo antecedentes de diabetes mellitus. En un paciente se presentó neumonía nosocomial la cual fué controlada. En dos pacientes con carcinoma de nasofaringe (33.3%) se tuvo que realizar traqueotomía de urgencia ya que

Tabla 1

Signos y síntomas presentes en el síndrome de agujero rasgado posterior. N = 21 pacientes

Sintomas	Total número de pacientes %
• Acufeno pulsátil	12 (57.1%)
• Vértigo	7 (33.3%)
• Hipoacusia	17 (80.8%)
• Odinodisfagia	9 (42.8%)
• Disfonía	9 (42.8%)
• Disnea	3 (14.2%)

Signos	Total número de pacientes %
• Paresias en músculos de cuello y brazos	9 (42.8%)
• Hipotrofia de hemilengua	9 (42.8%)
• Dificultad para elevar los hombros	7 (33.3%)
• Masa azulada en oído medio	12 (57.1%)
• Parálisis de cuerdas vocales	9 (42.8%)
• Descenso de paladar blando	9 (42.8%)

Signos y síntomas presentes en el síndrome de agujero rasgado posterior.
N = 21 pacientes

Tratamiento	Total número de pacientes %
• Quirúrgico	10 (47.6%)
• Médico	6 (28.5%)
• Radioterapia	5 (23.8%)

Tabla 2

presentaron datos de dificultad respiratoria aguda y bronco aspiración.

De acuerdo a la literatura en lo mencionado por Adams RD en 1993¹² en cuanto a que el género más afectado es el femenino encontrándose en una relación de 5:1 con respecto al masculino, lo corroboramos en nuestro estudio en donde también el sexo más afectado fué el femenino y la relación entre sexos es de 5:1 así como la edad de presentación que es en adultos mayores de 50 años aunque hay otras fuentes como en la de Iwasaki 1991² que refiere la edad de presentación por arriba de los 60 años.

También se observó que en los pacientes con paragangliomas la determinación de ácido vanilmandélico no es confirmatoria de la enfermedad ya que ninguno de nuestros pacientes presentó elevación de esta, y solo nos orienta en cuanto a la actividad tumoral y que el estudio diagnóstico con más especificidad es la IRM aunque la TC muestra una sensibilidad importante de acuerdo a los estudios realizados por Mancuso en 1995.¹³

En la osteomielitis de la base de cráneo el estudio de imagen con mayor especificidad es el gammagrama ya sea con galio o tecnecio porque nos habla de la actividad de la enfermedad y nos orienta al tiempo de terapia médica y cuando suspenderla así como lo menciona Cohen y Freeman en 1990.

La mayoría de los pacientes con paraganglioma no presentaron sintomatología relacionada con deterioro de las estructuras nerviosas del agujero rasgado posterior pero si de acúfeno pulsátil por daño a la vena yugular interna en el 100% de estos; a diferencia de los pacientes con OBC o con carcinoma de nasofaringe que presentaron como cuadro clínico a su ingreso datos bien concluyentes de daño a las estructuras contenidas en el foramen yugular.

Conclusión

1. Podemos concluir que la patología del síndrome

de agujero rasgado posterior es muy variada y extensa, incluyendo desde procesos neoplásicos propios de las estructuras contenidas en éste, hasta procesos metastáticos a base del cráneo y de tipo inflamatorio ya sea por enfermedades sistémicas inmunes, degenerativas o infecciosas como en la OEM por OBC.

2. Dentro de la casuística de nuestro hospital la causa más frecuente de síndrome de agujero rasgado posterior fué el Paraganglioma yugulotimpánico el cual ocupa el 57% de los padecimientos, siguiéndolo la osteomielitis de la base de

cráneo con el 29% y en tercer lugar el carcinoma de nasofaringe con un 14%.

3. Los métodos diagnósticos deben ser enfocados a los síntomas y signos realizando una excelente historia clínica ya que esta dará la pauta para el diagnóstico preliminar y de este se partirá para confirmarlo con otros estudios de laboratorio y gabinete.

4. El tratamiento se dará de acuerdo a la patología o afección encontrada, sabiendo que no todos los pacientes son candidatos a cirugía si tenemos en cuenta la edad de los mismos y de otras enfermedades asociadas que ponen en riesgo su vida, se dará tratamiento en forma individual de acuerdo a las necesidades de cada paciente, la evolución de su padecimiento y los hallazgos encontrados en los estudios necesarios para cada tipo de patología.

Bibliografía :

- Schmal F. Laubert A. Initial manifestation of localized myasthenia gravis as a differential diagnosis to foramen Jugular syndrome. *Medizinischen Hannover*. 10 (12): 500-1, 1992.
- Iwasaki K. Kondo A. Accessory nerve neurinoma manifesting with typical jugular foramen syndrome. *Neurosurgery* 29(3): 455-9. Sep. 1991.
- Haythem Ali. Muhyi Al-Sarraf. Nasopharyngeal cancer. *Hematology/oncology Clinics of North America*. Volume 13. No.4, August 1999.
- Schweinfurth JM. Jonson JT. Weissman J. Jugular foramen syndrome as a complication of metastatic melanoma. *American Journal of Otolaryngology*. 14(3): 168-74, May-Jun 1993.
- Lee KJ, Goodrich I. Related neurology. In: Lee KJ, ed. *Essential otolaryngology*. New York: Mc Graw-Hill, 1993:957.
- Phero JC. Katz JA. Evaluation and management of patients with chronic head and neck pain. In: Paparella MM. *Otolaryngology*. Philadelphia 1991: 817.
- Waldrogl FA et al : Osteomyelitis : a review of clinical features therapeutic consideration and unusual aspects, *N.Engl J. Med* 282 198-206, 282: 260-266, 282:316-322, 1970

8. Sahoo. Prataprao. Sajeeb. Malignant otitis externa with skullbase. Malignant otitis externa. Otolaryngology. 1998.
9. Cohen D and Freidman P : The diagnostic criteria of MEO J laryngol atol 101 : 216 - 221, 1987
10. Strauss M : Current therapy of MEO, DRL HNS 102: 174-176, 1990
11. Mader JT and Lone JT: MEO cure with HBO as adjuvant therapy Arch, ORL, 108 : 38-40, 1982.
12. Adams RD, Victor M. Cerebrovascular disease. In: Principles of neurology. New York. 1993:669
13. Mancuso AA, Hanafee WN. Computed tomography and magnetic resonance imaging of the head and neck, 2nd. Baltimore:Williams and wilkims,1985.
14. Ame dee, Mann WJ: Osteomyelitis of the skull base - an unusual manifestation. Americal journal of Otolaryngology 10 (5) : 402 - 404, 1989

Artículo original

Paciente fraxa positivo con CI normal, alteraciones del lenguaje y aprendizaje

*Díaz García Mónica, García Sánchez Guillermina.

**Mónica Díaz García. Maestra en Ciencias. Biología Celular

***Guillermina García Sánchez. Medico Especialista en Genética

Resumen

Se presenta el caso de un paciente masculino de 12 años de edad con CI normal, alteraciones de lenguaje y aprendizaje. Conducta inquieta, de regular control, baja tolerancia a la frustración. Enviado para la realización del estudio de X-frágil (FRAXA).

Exploración física: asimetría facial por hipoplasia de hemicara izquierda, ojos simétricos. No hay ángulo frontonasal, base nasal estrecha, alas nasales hipoplasicas, filtrum desviado a la derecha. Cavidad oral inadecuada por selle labial, paladar óseo alto ojival, úvula central larga, movilidad velar adecuada, movilidad lingual lenta, prognatismo. Orejas grandes con lóbulos cuadrados, membranas timpánicas integras discretamente opacas bilateralmente. Macroorquidismo, pliegue transverso en ambas manos, pie plano bilateral. Lateralidad, zurdo de mano y pie. AHF. Tía materna con problemas de lenguaje. Antecedentes perinatales y postnatales sin alteraciones.

Las preparaciones cromosómicas para el estudio citogenético fueron realizadas mediante el cultivo de linfocitos utilizando tres métodos de inducción para FRAXA, se analizaron un total de 300 metafases. El resultado fue FRAXA positivo con una expresión citogenética del 8%.

Es importante realizar el estudio molecular para conocer el número de tripletas CGG que se amplificaron, determinar si se trata de una permutación o mutación, y conocer si se trata de un gen estable o inestable, ya que de esto depende su forma de segregación.

Palabras clave: FRAXA, X-frágil, alteraciones de lenguaje, semántica, herencia ligada al X, retraso mental, mutación dinámica, expresión citogenética, amplificación de CGG.

Abstract

We report on 12 years old patient, normal IQ, speech delay, learning disabilities and characteristics of behaviour: emotional liability, short lapses of attention and low tolerance to frustration, was referred for Fragile-X (FRAXA) testing.

No pathological prenatal and prenatal events were found. Heredity: aunt with delay speech. Physical features: normal hearing, midfacial hypoplasia, pseudosinofris, absence of nasofrontal angle, prognathism. Both ears were prominent with square lobes, tympanic membranes without abnormalities. The nares were broad and the alar cartilages hypoplastic, thin philtrum toward the right, obstructive hipertrofia of right turbinate, abnormal position of the teeth, the shape of the hard palate was oval and the position high, the uvula was deviated to the right. Macroorchidism, transverse fold palmar crease.

The chromosomal preparation of the cytogenetic study was performed cultivating lymphocytes using 3 methods for FRAXA induction, 300 metaphases was analyzed. The result were FRAXA positive with an the expression of 8%.

Is very important to perform the molecular study to detect the number of CGG repeats and to determine if this case is either a premutation or a full mutation and know if is a stable or unstable gene because is very important for the segregation .

Keywords: FRAXA, Fragile X, linguistic copetence, semantics, X linked, mental retardation, dinamic mutation, cytogenetic expresión, CGG repeat lenght

*Instituto de la Comunicación Humana / CNR.

**Adscrita a la División de Investigación.

Instituto de la Comunicación Humana / CNR

***Adscrita al Departamento de Genética.

Instituto de la Comunicación Humana / CNR.

Introducción

El Síndrome de X-Frágil o FRAXA corresponde a un sitio frágil raro o heredable. Citogenéticamente se localiza en el cromosoma X en la banda q27.3 y generalmente se observa como una brecha de tamaño variable que implica una o ambas cromátidas y debe estar presente en por lo menos el 3% de las células analizadas y exactamente en la misma banda del cromosoma para poder ser considerado FRAXA ^{1,2}.

Molecularmente se sabe que es el resultado de un mecanismo de mutación conocido como "mutación dinámica", que resulta de la amplificación de tripletas CGG que normalmente existen en Xq27.3 en un número menor de 60 y cuando se expande a más de 200 copias se considera FRAXA ^{3,4}.

El síndrome de X-frágil se ha caracterizado como una forma de retardo mental familiar, su frecuencia es de 1 en 1200 varones y 1 en 2500 mujeres ^(5,6). Los signos clínicos principales son retardo mental de moderado a grave, facies característica, cara alargada, orejas grandes en asa, macroorquidismo, alteraciones del lenguaje, problemas en el aprendizaje y conducta peculiar ^{7,8}.

La mayoría de los estudios de FRAXA han sido realizados en personas con retraso mental moderado a grave como rasgo clínico más común y no en individuos con coeficiente intelectual (CI) normal o limítrofe que cursen con alteraciones de lenguaje y aprendizaje.

Se presenta el caso de un paciente citogenéticamente FRAXA positivo con CI normal, trastornos de lenguaje y aprendizaje.

Presentación del caso

Paciente masculino de 12 años de edad (Figura 1) asimetría facial por hipoplasia de hemicara izquierda, sensibilidad conservada, ojos simétricos oblicuos. No hay ángulo frontonasal, base nasal estrecha, alas nasales hipoplásicas, filtrum desviado a la derecha. Cavidad oral inadecuada por selle labial, desviación

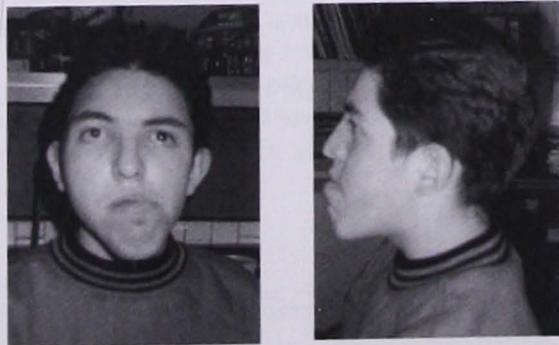


Figura 1. Asimetría facial por hipoplasia de hemicara izquierda, sensibilidad conservada, ojos simétricos oblicuos

de mandíbula y maxilar superior hacia la derecha, oclusión dentaria clase II-III con mala posición, paladar óseo alto ojival, úvula central larga, movilidad velar adecuada, movilidad lingual lenta, prognatismo. Orejas grandes con lóbulos cuadrados, membranas timpánicas integra discretamente opacas bilateralmente. Macroorquidismo, pliegue transverso en ambas manos, pie plano bilateral. Lateralidad, zurdo de mano y pie. Conducta inquieta, de regular control, baja tolerancia a la frustración.

Alteraciones de lenguaje y aprendizaje.

AHF. Tía materna con problemas de lenguaje.

Antecedentes perinatales y postnatales sin alteraciones.

Métodos

La determinación del CI se realizó mediante la prueba psicológica WISC-R ⁹.

Las alteraciones del lenguaje fueron evaluadas a través de una prueba en donde se determina el aspecto fonológico, morfosintáctico, semántico, lecto-escritura y la articulación.

Las preparaciones cromosómicas fueron realizadas a partir de linfocitos de sangre periférica utilizando diferentes métodos de inducción para FRAXA según Verma ¹⁰ y modificadas en nuestro laboratorio de Genética.

Procedimiento para la realización del estudio citogenético. Se tomó una muestra sanguínea con una jeringa estéril y heparinizada. La sangre fue sembrada por triplicado en un medio de cultivo RPMI-1640 deficiente en ácido fólico e incubada a 37°C por 48 horas, la inducción del sitio frágil se llevó a cabo de la siguiente manera: a uno de los cultivos se le agregó FudR (fluorodesoxiuridina), al segundo AF (afidilcolina) y al tercero nada. Se incubaron los cultivos a 37°C por 22.5 h, se les adicionó colchicina y se incubaron a 37°C por 1.5 hrs. Los cultivos se centrifugaron, se decantó el sobrenadante, se agregó solución hipotónica, resuspendiendo el botón celular en un vortex. Se dejó 30 min. a 37°C, se centrifugó, se decantó el sobrenadante, se agitó el botón agregando gota a gota 5 ml de fijador Carnoy, se dejó 30 min. a temperatura ambiente, se centrifugó, se decantó el sobrenadante, se agitó el botón agregando 5 ml de fijador, esto se repitió 10 veces hasta obtener un botón celular blanco. Se realizaron las preparaciones cromosómicas, Las laminillas fueron teñidas con Giemsa y observadas al microscopio. Se analizaron 100 metafases por método de inducción para un total de 300 metafases.

Resultados

El paciente en la valoración psicológica presentó un CI global de 85, CI verbal de 92 y un CI

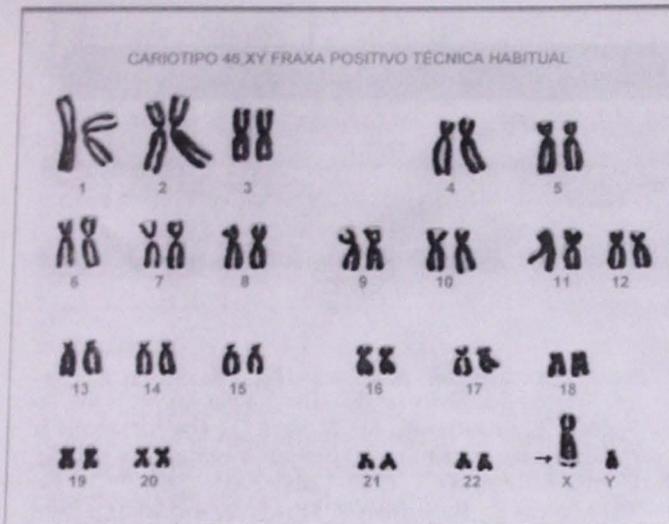


Figura 2

ejecutivo de 83. Se diagnosticó lenguaje con alteraciones de patología afásica, las alteraciones del habla encontradas fueron parafasias, perseveración, ecolalia, y jergafasia, en la lecto-escritura presentó fallas en la separación de palabras, disortografías, omitió acentos, mal uso de las mayúsculas falla en el cierre y en la separación de palabras por lo que se diagnosticó retardo lectográfico afásico con componente gnóstico/práxico.

En el estudio citogenético se observó FRAXA positivo (Figura 2) con un rango de expresión citogenética variable, dependiendo del medio de inducción. (Tabla I).

El mejor medio de inducción para FRAXA fue al que se le agregó fluorodesoxiuridina. En el caso de la afidicolina no se observó inducción de FRAXA por que es un medio específico para sitios frágiles comunes.

Discusión

El síndrome de X-frágil fue descrito por primera vez por Martín y Bell¹¹ en varones con retraso mental y ciertas alteraciones fenotípicas. Posteriormente Lubs¹² reportó una familia con retraso mental y un marcador citogenético presente en los hombres afectados. Este marcador era una constricción o "gap" en el brazo largo del cromosoma X, la expresión de este marcador dependía del medio de cultivo utilizado¹³. La constricción en el cromosoma X marcador le daba una apariencia lábil, por lo que se le dio el nombre de sitio frágil^{1,14} actualmente se le denomina FRAXA (FRA sitio frágil, X por el cromosoma donde se ubica y A por que fue el primero observado en el X).

El paciente fenotípicamente presentó características asociadas al síndrome, su CI se encuentra en el rango de lo normal, en el quinto

taller internacional sobre X frágil Fisch¹⁵ presentó datos sobre cambios longitudinales en el CI de varones FRAXA, exponiendo que no todos los hombres muestran una disminución en el CI y que esto puede estar asociado a las diferentes mutaciones en el sitio frágil. En lenguaje, su manera inapropiada de hablar, la perseveración, la ecolalia, la jergafasia, son trastornos que ya han sido reportados en otras investigaciones^{16,17,18} se han postulado dos hipótesis acerca del por que, estas alteraciones del lenguaje se encuentran asociadas a FRAXA pero no han sido comprobadas¹⁹. Por otra parte Sudhatle¹⁵ reportó que en los niños con FRAXA existen mas errores semánticos que en un niño normal y que esto parece estar relacionado con un elevado bloqueo de palabras asociadas (inhibición), problemas en el procesamiento mental para encontrar la palabra apropiada y un alto nivel de ansiedad y que también interfiere con aspectos pragmáticos del habla.

Citogenéticamente se observó el sitio frágil en el cromosoma X y con la técnica de bandas G se comprobó que se localizaba en la banda q27.3. El nivel de la expresión citogenética de FRAXA fue bajo, pero entra dentro del intervalo de confianza (debe ser mínimo 3- 6%) reportado en la literatura para poder ser diagnosticado como tal. Los niveles de expresión citogenética de FRAXA fueron diferentes con respecto al modo de inducción, lo cual coincide con la literatura^{20,21,22}. Se observó una mayor frecuencia en el nivel de expresión de FRAXA utilizando FudR²³ lo que indica que con este método se obtienen mejores resultados. Es importante hacer notar que es necesario el empleo de dos técnicas diferentes para que la expresión de FRAXA sea más confiable, ya que los niveles de expresión baja darán lugar a falsos negativos.

Es importante corroborar el resultado del estudio citogenético con biología molecular, para la cuantificación de tripletas CGG repetidas, por que de ello depende poder determinar si se trata de una premutación o una mutación, si la amplificación de tripletas es estable o inestable ya que de esto depende la trasmisión del gen de una generación a otra. Estos datos son importantes para poder proporcionar un diagnóstico certero y el asesoramiento genético adecuado.

Conclusiones

Los problemas de lenguaje y aprendizaje tienen una alta incidencia en la población mexicana infantil y no presentan un fenotipo característico y en la mayoría de los casos se desconoce su etiología, puede tratarse de un FRAXA.

El análisis citogenético es una herramienta utilizada desde 1992 para detectar FRAXA, pero, en

Tabla 1

Expresión citogenética por métodos de inducción

RPMI-1640 número de células	Fluorodesoxiuridina número de células	Afidicolina número de células	Total de células	% de expresión de FRAXA
2	14	0	16	8%

la actualidad su uso ya no es el óptimo por la falta de sensibilidad para detectar portadores. Sin embargo en nuestro país se sigue utilizando para identificar afectados. Es importante poder realizar estudios moleculares específicos a los familiares del afectado con FRAXA para detectar a los hombres transmisores normales y mujeres portadoras que transmiten el gen alterado a sus hijos varones y hacen portadoras obligadas a sus hijas.

REFERENCIAS

1. Chudley AE, Hagerman RJ. Fragile X-syndrome. *J Pediat* 1987; 110: 821-831.
2. Voullarie LE, Webb GC, Leversha M. Fragile X testing in a diagnostic cytogenetics laboratory. *J Med Genet* 1989; 26: 439-442.
3. Yu S, Mulley J, Loesch D, Turner G, Donnelly A, Gedeon A, Hillen D, Kremer E, Lynch M, Pritchard M. Fragile X syndrome: Unique genetics of the heritable unstable elements. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 968.
4. Heitz D, Devys D, Imbert G, Kretz C, Mandel JL. Inheritance of the fragile X syndrome: Size of the fragile premutation is a major determinant of the transition to full mutation. *J Med Genet* 1992; 29: 794.
5. Hagerman RJ, Cronister A. *Fragile X syndrome: Diagnosis, Treatment and Research.* Baltimore Johns Hopkins University Press; 1996.
6. Warren ST, Nelson DL. Advances in molecular analysis of fragile X syndrome. *Jama*. 1994; 271: 536-542.
7. Hagerman RJ, Staley LW, O'Conner R, Lungebeel K, Nelson D, McLean SD, Taylor A. Learning-disabled males with fragile X CGG expansion in the upper premutation size range. *Pediatrics*. 1996; 97: 122-126.
8. Sudhalter V, Scarborough HS, Cohen IL. Syntactic delay and pragmatic deviance in the language of fragile X males. *Am J Med Genet*. 1991; 38: 493-497.
9. Luria AR. *Higher cortical functions in man.* New York Basic Books, 1980.
10. Verma RS, Babu A. *Human chromosomes. Manual of basic techniques.* USA Pergamon Press, 116-124. 1989.
11. Matin JP, Bell J. A pedigree of mental defect showing sex linkage. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1943; 6: 154.
12. Lubs HA. A marker X chromosome. *Am J Hum Genet*. 1969; 21: 213.
13. Sutherland GR. Fragile sites on human chromosomes: Demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science*. 1977; 197: 265-266.

14. Warren TS, Sherman SL. The fragile X syndrome. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, Valle D. *The metabolic & molecular bases of inherited disease. International edition, Eighth edition, Vol I, 1257-1289.* 2001.
15. Mandel JL, Hagerman R, Froster U, Brown T, Jenkins EC, Jacobs P, Turner G, Lubs H, Neri G. Fifth international workshop on the fragile X and X-linked Mental retardation. *Am J Med Genet*. 1992; 43: 5-27.
16. Paul R, Cohen DJ, Breg WR, Watson M, Herman S. Fragile X-syndrome: Its relation to speech and language disorders. *J Speech Hear Disord*. 1984; 49: 328-332.
17. Sudhalter V, Scarborough HS, Cohen IL. Syntactic delay and pragmatic deviance in the language of fragile X males. *Am J Med Genet*. 1991; 38: 493-497.
18. Wolf-Schein EG, Sudhalter V, Cohen IL, Fisch GS, Hanson D, Pfadt A, Hagerman R, Jenkins EC, Brown WT. Speech-language and the fragile X syndrome: Initial findings. *ASHA*. 1987; July, 35-38.
19. Sudhalter V, Maranion M, Brooks P. Expressive semantic deficit in the productive language of males with X syndrome. *Am J Med Genet*. 1992; 43: 65-71.
20. Butler MG, Mangrum T, Gupta R, Singh DN. A 15-item checklist for screening mental retarded males for the fragile X syndrome. *Clin Genet*. 1991; 39: 347-354.
21. Mattei MG, Mattie JF, Vidal I, Giraud F. Expression in lymphocyte and fibroblast culture of the fragile X chromosome: A new technical approach. *Hum Genet*. 1981; 59: 166-169.
22. Barbi G, Steinbach P. Increase in the incidence of the fragile site Xq27 in prometaphases. *Hum Genet* 1982; 61: 82.
23. Glover TW. FudR induction of the X chromosome fragile site: Evidence for the mechanism of folic acid and thymidine inhibition. *Am J Hum Genet*. 1981; 33: 234-242.

Artículo original

Evaluación e intervención neuropsicológica en niños con problemas de lenguaje y su relación con los procesos de mielinización: Reporte de un caso.

*Norma Angélica Sánchez Cortés. **Martín Pérez Mendoza. ***Gloria Reyes Pérez.

Resumen

Las alteraciones específicas del desarrollo como lo es la adquisición del lenguaje, se ven directamente relacionadas al neurodesarrollo. Por tanto ante una alteración no sólo es necesario comprender las características de las patologías sino adecuar esta información a los datos del crecimiento, edad del niño, contexto social, escolaridad, vía auditiva y la integridad de estructuras fonoarticulatorias que dan pauta para dicha función superior de comunicación¹. Para ofrecer un diagnóstico, pronóstico y rehabilitación oportuna.

El lenguaje entendido como una función nerviosa compleja, determinada y regulada socialmente esta aunada al desarrollo mielogenético del ser humano. En ésta interacción compleja observamos los procesos de maduración y especialización funcional logrando consolidar funciones complejas de comunicación.

Presentamos el caso de femenino de 5 años, con alteración en el lenguaje expresivo, con defectos en la emisión fonológica y la estructura morfosintáctica. La menor fué evaluada en el servicio de neuropsicología del Instituto de Comunicación Humana, para determinar el diagnóstico de Retardo de Lenguaje Anártrico y a su vez la futura intervención en el servicio de terapia.

En la consulta pediátrica es común este tipo de alteraciones en el desarrollo del lenguaje, de ahí la importancia de la neuropsicología para evaluar y proporcionar tratamientos oportunos a estos trastornos con la finalidad de conformar, consolidar y desarrollar las funciones lingüísticas en la población infantil. Se comprende entonces que los procesos de desarrollo en una serie de cambios sucesivos y continuos que perfilan una adaptación del individuo ocurren sobre la base de la maduración mielogenética de un sistema y se relaciona con su funcionalidad.

Palabras clave: Lenguaje, Diagnóstico, Rehabilitación, Desarrollo, Comunicación Humana.

Summary

The specific alterations of the development like it is the acquisition of the language, they are directly related to the neurodesarrollo. Therefore before an alteration it is not only necessary to understand the characteristics of the pathologies but adapting this information to the data of the growth, the boy's age, social context, escolaridad, via auditory and the integrity of structures fonoarticulatorias that you/they give rule for this superior function of communication. to offer a diagnosis, presage and opportune rehabilitation.

The language understood as a complex, certain nervous function and regulated socially this joined to the human being's development mielogenético. In this complex interaction observes the maturation processes and functional specialization being able to consolidate complex functions of communication. We present the case of feminine of 5 years, with alteration in the expressive language, with defects in the phonological emission and the structure morfosintáctica. The minor was evaluated in the service of neuropsicología of the Institute of Human Communication, to determine the diagnosis of Retard of Language Anártrico and in turn the future intervention in the therapy service.

In the pediatric consultation it is common this type of alterations in the development of the language, of there the importance of the neuropsicología to evaluate and to provide opportune treatments to these dysfunctions with the purpose of conforming, to consolidate and to develop the linguistic functions in the infantile population. It is understood then that the development processes in a series of successive and continuous changes that you/they profile the individual's adaptation happen on the base of the maturation mielogenética of a system and he/she is related with their functionality.

Keywords: Language, Diagnostic, Rehabilitation, Development, Human Communication.

*Maestría en Neuropsicología.

**Maestría en Neuropsicología.

***Lic. En Terapia de Comunicación Humana.

Introducción

El trabajo presenta las alternativas de diagnóstico e intervención neuropsicológicas, en niños que presentan trastornos del lenguaje. Asimismo se refieren datos de importancia para considerar a estas dificultades como determinadas y relacionadas con parámetros de neurodesarrollo que permiten la corrección de las formas de comunicación y su funcionalidad. Por lo que exponemos un reporte de caso: femenino preescolar de 5 años de edad, con un trastorno de lenguaje expresivo - retardo de lenguaje anártrico / desorden comunicativo infantil / trastorno en la programación fonológica. Asumiendo la descripción de las funciones corticales superiores que se encuentran alteradas y su programa de intervención que logra su reeducación fortaleciendo no sólo la función de comunicación verbal, sino la de funciones cognoscitivas que involucran el desempeño de aprendizajes en un contexto social y de personalidad de la menor.

Así podemos por tanto señalar que los mecanismos cerebrales en su maduración permiten al sujeto acceder a la función cerebral del lenguaje, esto en constante interacción con el medio que estimula y favorece la especialización de funciones²³⁴. Conformándose además los aspectos psicológico, fisiológico y lingüístico de dicho proceso y cuando alguno de los eslabones se altera manifiesta un defecto fisiopatológico que se traduce en retardos para la adquisición del lenguaje.

Azcoaga..(sic), propone que el desarrollo de lenguaje se da de acuerdo a la ontogenia, relacionando los procesos de maduración, crecimiento, e interacción con el medio sociocultural, y refiere los siguientes niveles de desarrollo: Primer nivel prelingüístico, comprende de los 0 meses al año de edad, Segundo nivel 1er. Nivel lingüístico, así mismo Narbona..(sic), Peña⁵ referente a este nivel menciona que esta actividad se refiere a un nivel sintáctico inicial que incluye la elaboración de palabra yuxtapuesta y se alcanza a los 3 años de edad y de los 3 a los 5 años aproximadamente el niño logra una estructura mucho más formal con uso de artículos, palabras auxiliares y flexiones realizando una actividad narrativa - discursiva más compleja y gramaticalmente más estructurada.

Si entendemos que el lenguaje "es el resultado de una actividad nerviosa compleja, que permite la comunicación interindividual de estados psíquicos a través de la materialización de signos multimodales que simbolizan estos estados de acuerdo a una convención propia de una comunidad lingüística."⁶ De tal forma "no parece casual el paralelismo existente entre las sucesivas etapas del desarrollo del lenguaje y los procesos de mielinización en las diversas estructuras neurales"⁷

Se estima que "la comparación de datos sobre maduración conductual y neural son de relevancia en la descripción del desarrollo complejo. La mielinización como un dato de estimación de maduración neural llega a ser un dato comparativo primario en comparación con otros datos de maduración neural."⁸

Material y Método

Se expone un reporte de caso que señala las líneas de trabajo e investigación en el terreno de las neurociencias y de manera particular el de la neuropsicología clínica infantil.

Femenino de 5 años que acude a valoración por problema de lenguaje, caracterizado por fallas en la emisión fonológica, lenguaje oral a nivel de oraciones cortas, errores en la estructuración sintáctica. Audición y comprensión referidas como adecuadas. Respeta jerarquías, lugar y turno, mide el peligro, cariñosa, socialización adecuada. Cursa el primer grado de nivel preescolar con adecuada adaptación.

Antecedentes de importancia.

AHF. Tío materno con problema de aprendizaje (superado), madre epiléptica (crisis de ausencia), tío paterno y hermano zurdos, abuelo materno alcohólico.

AP. Gesta IV, abortos previos al embarazo de la menor, embarazo de alto riesgo, cerclaje, con infección de vías urinarias en dos ocasiones en el tercer y sexto mes, con tratamiento de antibióticos sin especificar, con control durante todo el embarazo, con reposo constante, a término, con trabajo de parto prolongado, sufrimiento fetal, anestesia epidural, uso de fórceps, llanto y respiración sin datos, peso 2900 grs, talla 49 cm, apgar 9/9, periodo neonatal con alergia, dermatitis, sin especificar tratamiento, cuadro de hipotermia hospitalizada por tres días con uso de incubadora.

Desarrollo psicomotor y Desarrollo de lenguaje. En límites normales.

APNP. Uso de ototóxicos al año 6 meses (garamicina), no hay exposición a ambiente ruidoso, alimentación e higiene adecuados.

APP. Bronquitis a los 3 años, gastroenteritis al año 6 meses, desnutrición a los 3 años, Rubéola a los 2 años, hipertrofia adenoidea, alérgica a polvo, plantas y medicamentos, traumatismo craneoencefálico a los 2 años sin pérdida del estado de alerta sin complicaciones, soplo en el corazón detectado por cardiólogo particular sin complicaciones, alteración músculo esquelética de miembro inferior izquierdo.

NF. Familia integrada por ambos padres, la menor y hermano mayor, se refiere adecuada dinámica familiar.

Audiometría. Curvas de audición normal.

Con tratamiento de ORL. Por hipertrofia adenoidea.

Valoración psicológica. En la prueba de inteligencia WIPSSI obtiene un coeficiente intelectual ejecutivo de 105, con un nivel de madurez visomotora de 4 años 6 meses en la prueba Bender, para la prueba de Peabody se observa una edad mental de 4 años 6 mes. En la realización de figura humana (Goudenogh) obtuvo un esquema a nivel de 5 años.

Instrumentos Utilizados: Protocolos para la evaluación del lenguaje oral. Protocolo para la evaluación del lenguaje comprensivo (Quintanar, R.L. 1997 Benemérita Universidad Autónoma de Puebla)⁹. Escala de detección temprana (Heres P. J. 1998 FES Zaragoza UNAM)¹⁰.

Descripción De Funciones Neuropsicológicas.

La menor presenta una adecuada disposición e interés hacia las actividades que se le indican.

Atención. Presenta un adecuado reflejo de orientación permitiendo su adaptación al medio. Atención Involuntaria y Atención voluntaria. Sin Alteraciones. Memoria. Dificultades en la memoria audioverbal. Memoria a corto plazo y memoria a largo plazo con dificultades para el almacenamiento y recuperación de información. Habitación. La menor logra estabilizar hábitos, de autocuidado, así como de conducta en lugares ajenos a su medio.

Gnosias Temporales: precisa partes del día, errores para identificar los días de la semana. En el analizador visual reconoce y asocia tamaños, figuras, objetos, colores. Especiales: Identifica posición de los objetos. Auditivas: Identifica sonidos de objetos y ritmos simples. Esquema corporal: La menor reconoce identifica partes gruesas de su cuerpo, se observan fallas leves en el reconocimiento a nivel fino. Con dificultades en la imagen. Praxias. Orolinguales se observan fallas para reconocer modo de articulación, errores en la planeación, lentitud y torpeza. Vestir: Dificultades para colocar la ropa en posición adecuada, se coloca los zapatos. Visoconstructivas. Logra copiar figuras simples, imita movimientos simples sin errores con buena ubicación de los miembros del cuerpo.

Lenguaje: Expresivo. Presenta dificultades para la emisión fonológica con fallas en la articulación de fonemas, omite /b/ al final, /d/ a nivel medio y final, /c/r/j/ al final, sustituye /sxch/, /lxy/, /rxll/, /x por ch/. No emite sinfonos /R/L/, dificultades en la emisión de diptongos y fonemas compuestos. La articulación deficiente ocasiona omisiones, sustituciones y transformaciones que alteran la formación de palabras (morfología). Al nivel de combinación de palabras, se altera la disposición y

el contenido de su lenguaje, mal uso de flexiones y palabras auxiliares, con presencia de respuestas inadecuadas, asociaciones irrelevantes, parafasias literales y semánticas, así como circunloquios.

Lenguaje Receptivo. Fallas a la discriminación fonémica. Comprende palabras aisladas y oraciones cortas. Comprensión deficiente de estructuras lógico gramaticales.

Pensamiento: Se observa un pensamiento a nivel perceptual verbal, con un adecuado ejercicio de operaciones concretas. De acuerdo al cuadro semiológico se perfila con un diagnóstico de Retardo de Lenguaje Anártrico. También inserto como un Desorden Comunicativo Infantil FORMA I (fonología, morfología y sintaxis) o Trastorno en la programación Fonológica.

Plan terapia de lenguaje

La terapia se llevó a cabo con sesiones de 2 horas por semana, bajo una metodología analítico sintética de forma inductiva (de lo general a lo particular). El esquema planteado para la rehabilitación se orienta al trabajo de los analizadores que son soporte de la función lingüística conformando en la menor logros, habilidades y capacidades que son manifestaciones funcionales de los procesos neurogénicos de maduración.

Programa de intervención

Psicomotricidad. Coordinación motora gruesa, postura, deambulacion, gateo con la finalidad de coordinación de patrón cruzado. Coordinación motora fina arrastre de brazo, barrido ocular, manipulación y puntos de sostén.

Esquema corporal, identificación de partes gruesas en ella misma y en un muñeco, composición de rompecabezas del esquema corporal. Percepción se desarrollo a nivel auditiva, visual y táctil, análisis y síntesis y memoria a corto plazo. Movimientos orofaciales movimientos de la lengua, labios, ejercicios de respiración, control respiratorio de la cavidad torácica, emitir onomatopeyas a través de la imitación.

Lenguaje: Fonología. Articulación de fonemas aislados. Morfología, construcción de palabras y formación de conceptos. Sintaxis. Combinación de serie de elementos Artículo - Sujeto. Pronombres Adjetivos y sustantivos. Uso de palabras auxiliares construcción de frases cortas. Sujeto - Objeto. Lenguaje narrativo (descripción de laminas). Semántica con descripción contextual (Cuentos). Elaborando el uso, la forma y el contenido del lenguaje. Actualmente continua en terapia con mejor capacidad expresiva conformando un mejor acto comunicativo.

Resultados

Se diagnóstico Retardo De Lenguaje Anártrico. También inserto como un Desorden Comunicativo Infantil FORMA I (fonología, morfología y sintaxis) o trastorno en la programación fonológica. Para lo cual se realizó el programa rehabilitatorio obteniendo los siguientes resultados:

Esquema corporal; La menor logra la integración de partes gruesas y finas en la proyección en una imagen. Así como el reconocimiento en su mismo cuerpo (Autopognosis e Introyección).

Percepción. La niña realiza una representación gráfica a la instrucción verbal, con elementos que denotan una actividad de planeación, y organización visoespacial adecuada, con presencia de incoordinación visomotora. Con buena representación del objeto con la imagen mental. Logra la copia de grafías de letras en coordenadas visoespaciales correctas. En la copia de grafías de números en ocasiones presenta inversión y rotaciones. Identifica figuras geométricas y números.

Lenguaje: Fonología. La menor articula sin alteraciones los fonemas /b/d/j/, superando la producción de los fonemas /lxy/ en la combinación consonante-consonante-vocal (CCV) logra la articulación de manera fluida, con fonemas anteriores. La emisión de fonemas con combinaciones posteriores se encuentra en proceso. En el ámbito morfológico se ha definido el manejo de lexemas hacia la posibilidad de manejo de grafemas de número y género.

Discusión

Este tipo de alteraciones en el desarrollo de lenguaje son producto de una interrupción en las adecuadas interacciones de varios procesos (psicológicos, fisiológicos y sociales), que no permiten una adaptabilidad del sujeto a su entorno. Se observan déficits específicos en las habilidades y capacidades de comunicación que influyen en las estructuras fonológicas, morfológicas, sintácticas, semánticas y pragmáticas del lenguaje, deteniendo en su maduración procesos neuropsicológicos anteriores, actuales y futuros. En los que se involucran trastornos específicos del desarrollo. En relación con la mielogénesis y el lenguaje se concluye que la mielinización de las fibras intracorticales de las áreas de asociación no se termina hasta el final de la segunda década " la maduración mielogenética de un sistema se relaciona con su madurez funcional."

REFERENCIAS.

1. Arnold Gesell, Catherine Amatruda. Diagnóstico y Desarrollo normal y anormal del niño. Ed. Paidós (Méx.)1997
2. Luria AR. Las funciones corticales superiores en el hombre. Ed. Fontanella.(Esp). 1975
3. Azcoaga J. Los Retardos del lenguaje en el Niño. Ed. Paídos.(Arg.) 1995
4. Narbona J. et al. Desarrollo del lenguaje en el niño. Ed. Masson. (Esp). 1997
5. Peña CJ. Manual de logopedia. Ed. Masson. (Esp)1996.
6. Lecours, et al. Le Aphasie: Maturation Cérébrale Et Ontogenese Du Lagage. Ed. Universidad de Montreal. (París Montreal). 1979
7. Petersen, A. C. Maduración Cerebral Y Desarrollo Cognoscitivo. Ed. Estados Unidos. 1991 .
8. Peña, C. J. y Ferrer, A. Histogenia, Mielinización Cerebral y Desarrollo Del Lenguaje.
9. Quintanar, R. L. Protocolo para la evaluación del lenguaje oral y protocolo para la evaluación del lenguaje comprensivo. Maestría en Diagnóstico y Rehabilitación Neuropsicológica, Facultad de Psicología. BUAP. Puebla, México.1997.
10. Heres, P. J. (1998). Escala De Detección Temprana, Nivel Preescolar. Maestría en neuropsicología. FES Zaragoza. UNAM. Méx. D.F.

Artículo original

Genes, proteínas y mutaciones involucradas en la fisiopatología de la audición.

*Biól. Fabiola Huesca Hernández, **Biól. Juan E. Domínguez-Aburto López

Resumen

Dada la importancia de la Sordera como problema de Salud Pública, su estudio se ha incrementado en todos los países. Descubriéndose muchos genes, locus y las mutaciones asociadas, siendo detectados identificados e investigados, dando la oportunidad para entender mecanismos moleculares subyacente a daño auditivo y al proceso auditivo normal.

El presente trabajo hace una revisión de estos avances y presenta los principales genes, proteínas y mutaciones que se han asociado a sordera para entender la fisiopatología de la audición.

La mayoría de las sorderas hereditarias se vinculan con mutaciones en genes relacionados con el flujo de iones, de proteínas estructurales del oído interno y de proteínas del citoesqueleto de las células ciliadas del órgano de Corti. Se espera que se encuentren y caractericen más genes. Las implicaciones clínicas de esta explosión de conocimientos sobre las causas de las sorderas son muy importantes. La herencia es una fuente muy grande de Sorderas, y la prevención es el único recurso para reducir la gran incidencia, por lo cual hay que generar, aplicar, y discutir su conocimiento.

Introducción

Genes simples únicos han sido identificados por ser patogénicos de sorderas no sindrómicas, sorderas sindrómicas y en algunos casos con múltiples formas de sordera ^{1,2}.

Se cree que cien genes estén involucrados en los desórdenes auditivos, varios de estos genes fueron identificados recientemente por clonación posicional o candidatos a posición de genes ³.

Se espera que se encuentren y caractericen muchos más genes, aportándonos un mejor entendimiento de los mecanismos moleculares involucrados en el proceso de la audición.

La cóclea es un complejo órgano compuesto por varios tipos celulares y regiones especializadas necesarias para el proceso normal de la audición. La mayoría de las sorderas de origen genético se vinculan con mutaciones en genes relacionados con el flujo de iones, de proteínas estructurales del oído interno y de proteínas del citoesqueleto de las células ciliadas del Órgano de Corti. Los productos de las proteínas de estos genes incluyen canales iónicos, conexinas, factores de transcripción, proteínas estructurales de cóclea y proteínas mitocondriales. Estos genes recién descubiertos han dejado como legado un conocimiento de un grupo de proteínas que por lo regular intervienen en la fisiología de la audición, y cuya alteración estructural o ausencia determina sordera. A continuación describiremos algunas.

Uniones de brecha. (Uniones Gap) Los desórdenes auditivos afectan a 1 en 2000 recién nacidos. Arriba del 50% de estos pacientes presentan sordera prelingual no sindrómica autosómica recesiva en diferentes poblaciones, causada por la mutación del gen que codifica la función de la proteína de brecha (gap-junction). ⁴

Las proteínas de unión de brecha intercelulares determinan el paso directo de pequeñas moléculas incluyendo iones, metabolitos etc. son canales de comunicación están determinados por subunidades proteicas llamadas conexinas, codificadas por una familia de genes ^{5,2}.

Conexinas (Cx) Las conexinas son una familia de proteínas integrales de membranas que forman 4 dominios transmembranales, se encuentran en las uniones intercelulares de tipo hendidura. Estas uniones o canales intercelulares, constituyen el sistema principal de comunicación e intercambio de electrolitos, metabolitos y mensajeros secundarios entre las células. Cada canal se compone de 2 mitades denominadas conexiones y cada conexión está constituida por 6 moléculas de conexina. En mamíferos se han descrito hasta el momento 13 tipos de conexinas diferentes, cada una de las cuales presenta una localización tisular específica ⁶.

De la purificación de las uniones de brecha celulares se obtuvieron proteínas conexinas, de

*Lab. de Genética. Instituto de la Comunicación Humana. CNR, Ssa.

**Jefe del Lab. de Genética
Instituto de la Comunicación Humana, CNR, Ssa.

acuerdo con la similitud de secuencias se clasifican en dos grupos de conexina la alfa y la beta, llamadas GJA o GJB están presentes en muchos tejidos y difieren de tejido a tejido.^{5,2}

El Gen Conexina 26 (Cx26) del grupo beta, localizado en el brazo corto del cromosoma 13 (13q12), codifica para la proteína GJB2 (Gap Junction Beta 2).^{4,2} Se expresa en varias estructuras del oído interno, como son la estra vascular, la prominencia espiral y el limbo espiral de la cóclea. Se ha postulado que el papel principal de los canales de CX26 a ese nivel, sería asegurar el flujo de los iones potasio requeridos para el mecanismo fisiológico de la audición.⁶ Mutaciones en este gen han sido descubiertas (DFNA3) y (DFNB1) y desde entonces se ha encontrado que son prevalentes en la población sorda (sorderas no sindrómicas) Arriba del 50% de todos los pacientes con sordera prelingual no sindrómica en diferentes poblaciones presenta una mutación en el gen que codifica la proteína de uniones de brecha (GJB2 gap-junction protein) conexina 26 en el locus DFNB1 sobre el cromosoma 13q12.^{4,7}

Las sorderas no sindrómicas prelinguales constituyen el defecto sensorial hereditario más frecuente que se conoce. Las mutaciones en el gen de la conexina 26 (CX26), locus DFNB1, dan cuenta del 50 al 60 % de estas hipoacusias prelinguales con herencia autosómica recesiva, de 20 % de todas las sorderas infantiles y se han encontrado en portadores sanos de poblaciones caucásicas con una frecuencia que oscila entre 1 a 2,8 %.^{6,5,2}

Estudios de población han estimado la frecuencia del homocigoto para el alelo mutado de 30 del G en 1 en 10,000. Dado que la frecuencia de la sordera infantil es de casi 1 en 1,000 y que la mitad de ellas son genéticas, la mutación de 30 del G ocasiona el 10% de todas las sorderas infantiles y 20% de todas las sorderas infantiles hereditarias. Así se sabe que 10% de los casos esporádicos de sordera congénita son homocigos para DFNB1.^{5,8}

El tipo de sordera DFNB1 tiene una herencia que se denomina Digénica. En la que un individuo sano tiene cuatro copias de genes. Dos copias para GJB2 y dos copias de GJB6, cuando un individuo recibe de sus padres dos copias mutadas, estará afectado de sordera. Este patrón de herencia digénica se debe a que las proteínas codificadas por estos genes, la Cx 26 y Cx 30 están relacionadas funcionalmente. Ambas se expresan en las mismas células del oído interno y participan en el reciclaje de los iones potasio durante el mecanismo molecular de la audición.⁹

La mutación GJB2 (Cx26) ha sido identificada en familias afectadas con sordera y Keratoderma mutilante.³

Muchos genes han sido descritos para Sorderas no sindrómicas recesivas, un solo locus DFNB1 aparece en una alta proporción de casos, con variabilidad dependiendo de la población.

Otros genes conexinas involucrados en sorderas.

La proteína GJB3 es un miembro de la gran familia de proteínas involucradas en la formación de uniones Gap, las cuales permiten el paso directo de pequeños iones y moléculas entre células vecinas. Esta proteína está relacionada con el reciclaje de iones de potasio endolinfático en las células ciliadas durante la transducción del sonido.^{10,11}

La mutación en conexina 31 Cx 31 (GJB3), se ha identificado en dos desórdenes diferentes: Sordera¹² y en enfermedades de piel y sordera, eritrodermia variabilis (EKV). La mutación. La penetrancia de la mutación GJB3 en el fenotipo de sordera es variable⁴.

GJB1 (Cx32), es responsable de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada a X Tipo I

El gen GJB6 (Cx30) codifica Conexina 30 que se expresa en el oído interno. Se sugiere que esta mutación en el complejo del locus DFNB1, contiene dos genes GJB2 y GJB6 pueden resultar en una sordera prelingual con patrón hereditario monogénico o digénico. La delección a 342 Kb en GJB6 es la segunda mutación más frecuente causante de sordera prelingual en población española. Y Recientemente se le ha relacionado con Sordera dominante en una familia Italiana.^{4,5}

La fisiopatología exacta de las conexinas en el oído se desconoce.

Canal de Potasio. Los canales de potasio son proteínas transmembranales que regulan la señal eléctrica y la composición iónica de los fluidos biológicos. Los canales de potasio son tetrámeros de subunidades idénticas, con cuatro asas altamente conservadas que se combinan para formar el poro selectivo del ion; KCNQ4 se expresa en cóclea. La acción de este gen suprime el flujo normal de potasio y ejerce un efecto mutante negativo que determina pérdida auditiva de manera autosómica dominante (DFNA2)^{5,8}.

Polimerización de actina. En *Drosophyla* y en el ratón, la polimerización de la actina participan proteínas que interactúan con la proteína Diafanus, Por medio de transcriptasa reversa y la reacción en cadena de la polimerasa se detecto un defecto en esta proteína de la cóclea de pacientes portadores del gen DFNA1, la proteína es ubicua, porque se concluyó que las células ciliadas de oído interno son sensibles particularmente al mantenimiento apropiado de su citoesqueleto de actina. La mutación determina un defecto en al función y sordera^{5,8}.

El gen Diaphanous (HDIA1) localizado en el brazo corto del cromosoma 5 (5q31), codifica para

la proteína diaphanous. Se demostró que una mutación en este gen era la responsable de la sordera no sindrómica autosómica dominante (DFNA1) en una familia de Costa Rica (Sordera de los Monje)¹². La proteína diaphanous se encuentra expresada en el cerebro, corazón, placenta, pulmón, riñón, páncreas, hígado, músculo esquelético y cóclea. Se cree que esta proteína está involucrada en la regulación de la polimerización de la actina y que el papel que desempeña en la audición es el de regular la polimerización en las células ciliadas del oído interno¹⁰.

Miomocinas. (MYO) Son moléculas que usan la energía liberada de la hidrólisis del ATP para generar fuerza y movimiento a lo largo de los filamentos de la actina y son de dos clases: las miomocinas convencionales y las miomocinas no convencionales que no forman filamentos bipolares pero que son importantes en los movimientos intracelulares en las células no musculares.⁸

La miosina VIIA es una miosina no convencional, cuyas mutaciones también pueden dar origen a sordera recesiva no sindrómica en el humano.¹³ Se encuentra localizada en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13.5) Dos genes de miomocinas no convencionales MYO7A (MIM 276903) y MYO15 (MIM 60266)¹⁴ juegan un rol crítico en la integridad de los estereocilios. En adición de la importante función de MYO7A en el oído interno, como en la etiología de DFNA11 (MIM 601317) y en DFNB2 (MIM 600060) e involucrada en el síndrome de Usher Tipo 1B (USH1B, MIM 276903), demuestran que la interacción de macromoléculas similares son requeridas para la función propia de oído y ojo.^{5,8,11}

También se ha observado que la MYO6 (MIM 600970) resulta en la desorganización y fusión de los estereocilios en el ratón Snell's waltzer, por lo que se predice su papel crucial en el anclaje de los estereocilios en el oído interno.²

Mutaciones en este gen han sido descubiertas en sordera no sindrómica autosómica dominante (DFNA 11), sordera no sindrómica autosómica recesiva (DFNB2) y Síndrome de Usher (USH1B). La proteína MYO7A se expresa en las estereocilias de las células ciliadas internas y externas del órgano de Corti y en las células epiteliales y células fotorreceptoras de la retina.^{2,10}

El gen MYO 15, se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 (17p11.2) y mutaciones en este gen causan sordera no sindrómica autosómica recesiva tipo 3 (DFNB3). Se cree que la proteína codificada por este gen está involucrada en la transducción del sonido.⁵

La compleja naturaleza del epitelio sensorio del órgano de Corti, y la alta organización de los estereocilios, son estructuras necesarias para el

mantenimiento de la función auditiva del órgano de Corti, esto es soportado por el número de sorderas asociadas a mutaciones de genes que codifican proteínas estructurales en células ciliadas.

Colágenas: Varias colágenas son importantes en la integridad de muchos órganos y sistemas y el oído interno no es la excepción.¹⁰

Membrana Tectorial. La membrana tectorial es la matriz extracelular del oído interno que esta en contacto con los conglomerados estereociliares de las células sensitivas ciliadas relacionadas. El sonido moviliza las células ciliadas relacionadas con al membrana tectorial, lo cual origina fluctuaciones de los potenciales de membrana que trasducen el sonido en señales eléctricas. La alfa tectorina es el mayor componente no colágeno de la membrana tectoria; se han encontrado mutaciones de dos tipos de sordera no sindrómica con defectos de la alfa-tectorina. DFNA12/DFNA8 y recesiva DFNB21.^{2,5,8}

La presencia de la proteína mutada causa la pérdida de células del limbo y ligamento espiral y la acumulación de depósitos acidofílicos en los canales del nervio y en tejidos de soporte del Órgano de Corti, permitiendo la compresión del nervio coclear. La importancia de la membrana tectoria, que está compuesta por una matriz extracelular es apoyada por los hallazgos de que Las mutaciones en TECTA proteína que codifica la membrana tectoria, en sorderas no sindrómicas dominantes DFNA 8/12.⁸

El gen TECTA está localizado en brazo largo del cromosoma 11 (11q22-q24). Mutaciones en este gen han sido descubiertas en sordera no sindrómica autosómica dominante (DFNA8 y BFNA12). La proteína a tectorina junto con la proteína b tectorina se unen para formar la matriz no-colagenosa de la membrana tectorial.

El movimiento en la membrana basilar con respecto a la membrana tectorial conlleva un cambio en el potencial de las células sensoriales, traduciendo el sonido a señales eléctricas.¹⁰

COCH: El gen COCH fue aislado de coclea fetal humana y es expresado en coclea y sistema vestibular.^{14,4}

Con el aislamiento de genes expresados en cóclea se construyó una genoteca de cDNA de feto Humano a partir del cual se identificó un gen coclear altamente conservado cuya fisiología no se conoce bien, pero que se encuentra mutado en DFNA9 y se transmite a la proteína cocleína.⁸

Coch-5B2 fué mapeado en el cromosoma 14q11.2-q13, por análisis de hibridación de células somáticas y FISH en una región ligada a marcadores de DFNA9, (Sordera neurosensorial no sindrómica autosómica dominante.)¹⁴

Estas áreas corresponden a estructuras del oído interno humano que muestran el único hallazgo

histológico de depósitos acidófilos homogéneos en pacientes con DFNA9. ⁴ DFNA9, sordera no sindrómica dominante con patología vestibular es causada por mutaciones en COCH.

Col11a2: En microscopio electrónico se observa la membrana tectoria de ratón con disminución en la organización de las fibras de colágena. Otros revelan malformación ultraestructural de oído interno asociada a hipoacusia no sindrómica y sugieren anomalías en membrana tectoria pueden ser relacionadas. Ratones con disrupciones blanco de Col11a2 muestran hipoacusia con la etiología de hipoacusias sensorineurales que primariamente afectan frecuencias medias. (DFNA13) ¹⁵.

El gen POU4F3 está localizado en el cromosoma 5q31. Mutaciones en este gen son responsables de la sordera no sindrómica autosómica dominante DFNA15. La proteína codificada por el gen POU4F3 es un factor de transcripción de la familia POU, el cual está involucrado en la diferenciación del nervio auditivo (VIII par craneal). ^{10,5}

Gen POU3F4: El locus más involucrado en las sorderas ligadas a X está localizado en el cromosoma Xq21.1. Mutaciones en este gen han sido detectadas en familias con sordera no sindrómica ligada a X (DFN3). La proteína codificada por el gen POU3F4 es un actor de transcripción de la familia POU, los cuales tienen una función como reguladores críticos en el desarrollo y determinación de fenotipos celulares ^{5,10}.

El gen PDS está localizado en el brazo largo del cromosoma 7(7q22-q31.1). Mutaciones en este gen son responsables de la sordera no sindrómica autosómica recesiva (DFNB4) y del Síndrome de Pendred. Se cree que la proteína codificada por el gen PDS es un transportador iónico presente en la glándula tiroidea y en el oído interno. ^{10,5}

TMC1: (transmembrane cochlear-expressed gene 1) Gen Coclear Transmembranal.1. Se ha asociado con falta de respuestas auditivas y degeneración de células ciliadas. Y con sorderas dominantes y recesivas (DFNA36 y DFNB7/11). ⁵

Tmc1 mRNA es expresado en células ciliadas en la cóclea y vestíbulo de oído interno de ratón recién nacido. ¹⁶

Proteínas EYA: Interactúan con miembros de proteínas SIX y DACH, regulando el desarrollo embrionario temprano EYA4 son importantes en el desarrollo posterior para continuar la función de maduración de órgano de Corti. DFNA10, ¹⁷ gen IGF-1. forma parte de la familia de factores de insulina, tiene la misión en el adulto: regular las acciones de la hormona del crecimiento. La carencia de un factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) parece que está asociada a determinadas alteraciones del oído interno.

La carencia del gen IGF-1 afecta la maduración de la cóclea en el ratón. ⁵

El desarrollo postnatal de la cóclea depende de la presencia del gen IGF-1 para mantener y diferenciar las neuronas del ganglio coclear, así como para la maduración y funcionalidad del órgano de Corti.

Otogelina. Es una proteína de N-glucosilada presente en membranas acelulares que cubren parcialmente el oído interno y permiten el anclaje al neuroepitelio: en la cóclea, la membrana tectorial, sobre el órgano de Corti; y en el vestíbulo, las membranas otoconiales sobre las máculas saculares y utriculares; así como en las crestas ampulares de los tres conductos semicirculares. Estas membranas participan en el mecanismo de transducción. Por su ubicación genómica OTOG es un gen candidato para DFNB18. ⁸

Conclusiones

La compleja naturaleza del epitelio sensorio del órgano de Corti, y la alta organización de los estereocilios, son estructuras necesarias para el mantenimiento de la función auditiva del órgano de Corti, esto es soportado por el número de sorderas asociadas a mutaciones de genes que codifican proteínas estructurales en células ciliadas.

La mutación en el gen DFNB1 (gene de Cx 26) es el más frecuentemente involucrado en sorderas no sindrómicas, es el responsable de la mitad de todos los casos de sorderas prelinguales autosómicas recesivas, y Cx 30 sería el segundo más frecuente.

Los productos de las proteínas de estos genes incluyen canales iónicos, conexinas, factores de transcripción, proteínas estructurales de cóclea y proteínas mitocondriales.

Actualmente la prevención es uno de los pocos recursos para reducir la gran incidencia de sorderas genéticas, por ello hay que generar, aplicar y discutir su conocimiento.

Se espera se encuentren y caractericen muchos más genes, aportándonos un mejor entendimiento de los mecanismos involucrados en el proceso de la audición.

Referencias

1. Kimberling WJ, (1999) Hereditary deafness. *Am J of med genetics (semin med. Genet)* 89:121-122
2. Resendes BL, Williamson RE, and C. Morton (2001) At the Speed of sound: Gene Discovery in the Auditory system. *Am. J. Hum. Gent.* 69:923_935, 2001
3. Rabionet R, Gasparini P, Estivill X. (2002) Connexins and deafness Homepage. World wide web URL: <http://www.iro.es/cx26deaf.html>

4. del Castillo I, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, del Castillo FJ, Alvarez A, Telleria D, Menendez I, Moreno F. (2002) A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment. *N Engl J Med* 2002 Jan 24;346(4):243-9
5. Van Camp G and R. Smith, (2002) The Hereditary Hearing loss Homepage.
6. Menéndes I, I del Castillo I, B. Carrillo, M Villamar, D M Ponce de León, D Uriarte y F Moreno (2001) Mutaciones del gen de la conexina 26 (GJB2) en familias cubanas con sorderas no sindrómicas autosómicas recesivas *Rev Cubana Invest Biomed* 2001;20(3):167-72
7. Cohn ES and PM Kelley (1999) Clinical Phenotype and Mutations in connexin 26 (DFNB1/GJB) the most common causa of childhood hearing Loss. *Am J of med Genetics (Sem Med genet* 89:130-136 1999)
8. Ramírez Dueñas ML (2001) Sordera de causa Genética. In *Genética clínica*. Ed. Guizar- Vazquez J. Manual Moderno, México:545-562.
9. Moreno F. (2002) Segunda Mutación más frecuente de sordera congénita profunda. <http://www.sordos-axenfeld.com/notici61.htm>
10. Lattig M C y. Marta Lucía Tamayo F., (2001) Avances en la genética de las Sorderas. http://www.encolombia.com/pediatria_avances_genetica.htm
11. Liu XZ, Walsh J, Mburu P, Kendrick-Jones J, Cope MJ, Steel KP, Brown SD (1997). Mutations in the myosin VIIA gene cause non-syndromic recessive deafness. *Nat Genet* 1997 Jun;16(2):188-90
12. Leon PE, Raventos H, Lynch E, Morrow J, King MC. 1992 The gene for an inherited form of deafness maps to chromosome 5q31. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992 Jun 1;89(11):5181-4
13. Salamanca GF (1998). Tras las huellas del silencio: los genes que originan la sordera. *Gacc Méd Vol* 134 No. 4 Jul-agost-1998
14. OMIM (2003) Online Mendelian Inheritance in Man, Mckusick <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>
15. Willems PJ (2000) Genetic causes of hearing loss. *The New England J of Med* vol 342(15):1101-1109. April 2000
16. Kurima K, Peters LM, Yang Y, Riazuddin S, Ahmed ZM, Naz S, Arnaud D, et al (2002) Dominant and recessive deafness caused by mutations of a novel gene, TMC1, required for cochlear hair-cell function. *Nat Genet* 2002 Mar;30(3):277-84
17. Wayne S, Robertson NG, DeClau F, Chen N, Verhoeven K, Prasad S, Tranebjarg L, Et al (2001) Mutations in the transcriptional activator EYA4 cause late-onset deafness at the DFNA10 locus. *Hum Mol Genet* 2001 Feb 1;10(3):195-200

Artículo original

Hallazgos auditivos en cuatro especies de vertebrados terrestres a través de la comparación de los potenciales provocados auditivos del tallo cerebral.

*Dr. José de Jesús Morales Martínez, ** Dr. Hugo Solís Ortiz, *** Dr. Frutuoso Ayala Guerrero

Introducción

Pocas ideas han cambiado tan profundamente la visión de la naturaleza como la misma idea de cambio que está implícita en la evolución de los seres vivos. La *evolución biológica* es el proceso histórico de transformación de unas especies en otras especies descendientes (macroevolución), e incluye la extinción de la gran mayoría de las especies que han existido. Estos cambios han involucrado, no solamente los cambios de formas y hábitos de vida de los diferentes grupos de animales (microevolución), sino que también la desaparición, modificación y cambio de algunas estructuras (Denton 1986).

Durante la evolución de los vertebrados terrestres ocurrieron cambios importantes en las estructuras periféricas y centrales del sistema auditivo.

La capacidad de oír proporcionó un medio para rastrear presas y escapar de los depredadores. Desarrollos posteriores capacitaron a los animales para utilizarla en combinación con el aparato fonarticulador como medio esencial para la comunicación (Russell, 1976). Hipotéticamente se considera que la audición entre los vertebrados se desarrolló como una adaptación de los mecanismos de percepción vibratoria (de la línea lateral) (Harris y Burgeux 1962).

Los Anfibios muestran un oído periférico anatómico y funcionalmente mucho más elaborado, así como un tallo cerebral mucho más complejo que el de los peces.

Los reptiles aportan los ancestros comunes de las aves y los mamíferos. La mayoría de las aves se caracteriza por adaptaciones especiales para el vuelo.

Summary

The biological evolution is the historical process of transformation of some species in other descending species (macroevolution), and it includes the extinction of the great majority of the species that have existed. These changes have involved, not only the changes in ways and habits of life of the different groups of animals (microevolution), but rather also the disappearance, modification and change of some structures (Denton 1986)

During the evolution of the terrestrial vertebrates they happened important changes in the outlying and central structures of the auditory system.

The capacity to hear provided to means to rake preys and to escapes from the depredators. Later developments qualified the animals to uses it in combination with the apparatus phon-articulator like half essential for the communication

In this work an electrophysiological-comparative boarding was made using the technique of the early auditory provoked potentials on the phylogeny of the audition in 4 species of terrestrial vertebrates.

Those subjects of study were amphibious of the species Frog catesbiana (10 amphibians). Reptils of the specie Sceloporus torquatus (10 reptils). Likewise 12 birds of the species Gallus domesticus. And 12 mammals (guinea pigs) of the species Celobias porcellus of the bioterio of the INCH. For the registration of electrophysiological of the auditory road you uses a computer for Brainstem auditory Evoked Potentials (BAEP) model Racia it marks APE-78 In this work they were potential provoked auditory of the cerebral shaft in the four species studied inside the first 10 ms that you/they explain the activity of the different structures that you/they intervene in the generation of the early auditory response.

You can consider that the differences found in the latencies and the morphology the waves generated in the different nuclei of the Brainstem auditory of all the vertebrates depend on the integrity of the

* Laboratorio de Neurofisiología Comparada. INCH Centro Nacional de Rehabilitación

** Laboratorio de Fisiología. Facultad de Medicina. UNAM

*** Laboratorio de Neurociencias. Facultad de Psicología. UNAM

Sin embargo el desarrollado sentido de la audición a partir de este grupo resulta de particular importancia ya que se relaciona esencialmente con los principios de los códigos de comunicación en las aves canoras y de gorjeos en las aves no canoras.

Una de las principales transformaciones hacia el camino evolutivo de los mamíferos fué el incremento en el tamaño del cerebro. Así como en las aves, el cerebelo aumentó en tamaño, permitiendo un alto grado de coordinación motora utilizado en el vuelo y en el aterrizaje. En los mamíferos tempranos se tuvo un desarrollo equitativo del sistema visual, olfatorio y auditivo que les permitió tener mayores ventajas.

En este trabajo se realizó un abordaje electrofisiológico-comparativo utilizando la técnica de los potenciales provocados auditivos tempranos sobre la filogenia de la audición en 4 especies de vertebrados terrestres.

cerebral shaft, of the temperature of the environment in the poiquilotherms and of the different structures that intervene in the decoding and code of the auditory stimulus, as well as of the neurotransmitters involved in the transmission of the auditory stimuli. Likewise it is considered that the succession of present waves in the BAEP represents a succession of the analysis of the stimulus in the different levels of the cerebral shaft and that the observed answer through the waves in relation to the latency, width and morphology of the BAEP will depend from the evolutionary scale to which belongs the vertebrate in study.

On the other hand, in spite of the effort that was made to compare the auditory answers of the cerebral shaft through a modern tool, non invasive, and reliable as they are the BAEP in these four species of terrestrial vertebrates they are many questions to answer due to that limited of working with a single species representative of each class.

Material y método

Los sujetos de estudio fueron anfibios de la especie *Rana catesbiana* (10 ejemplares). Reptiles de la especie *Sceloporus torquatus* (10 ejemplares). Así mismo 12 aves de la especie *Gallus domesticus*. Y 12 mamíferos (cuyes) de la especie *Celobias porcellus* obtenidos del bioterio del INCH. Para el registro de electrofisiológico de la vía auditiva se utilizó una computadora para PPATC marca Racia modelo APE-78. La estimulación en ranas, reptiles, aves y mamíferos fué binaural en campo libre, el sonido se liberó en una cámara sonoamortiguada, por medio de una bocina localizada a 70 cm frente a las membranas timpánicas o los oídos externos del animal (con una conducción vía aire de 0.002 ms). La estimulación consistió en clicks (chasquidos) de 100 microsegundos de duración, con una frecuencia de repetición de 20 clicks/s, los estímulos fueron de polaridad alterna, y la intensidad de estos se calibró constantemente en niveles de audición Hearing level (HL) de acuerdo a las normas ANSI. Las intensidades utilizadas fueron de 70, 50, y 30 dB. Se promediaron quinientos estímulos.

En Anfibios y Reptiles, el método de anestesia fue a través de la hipotermia. En Aves y Mamíferos se utilizó como anestésico clorhidrato de ketamina (50 mg/kg de peso).

Resultados

a) *Rana catesbiana*.

Los PPATC en *R. catesbiana* se obtuvieron a intensidades de 70, 50 y 40 dB. Se encontró el umbral auditivo en 40 dB.

En esta especie los PPATC consistieron esencialmente en tres ondas que se presentan en los 10 primeros ms.

De acuerdo con la intensidad del estímulo aplicado se encontraron diferencias en la aparición del número de ondas. (Tabla 1)

b) *Sceloporus torquatus*.

Los PPATC obtenidos en *S. torquatus* difieren sustancialmente de los observados en *R. catesbiana* en cuanto a la morfología y aparición de las ondas. En *S. torquatus* se obtuvieron 4 ondas muy visibles y de gran amplitud a 70 dB. (Tabla 2)

Se buscó la respuesta con una intensidad de 30 dB. Sin embargo, en la totalidad de los ejemplares no se obtuvo respuesta con el equipo y metodología utilizados, por lo que el umbral auditivo de estos reptiles se encontró entre 35 y 40 dB. (Tabla 2)

c) *Gallus domesticus*.

Se obtuvieron PPATC en *G. domesticus* a intensidades de 70, 50, 30 dB. El umbral se estableció en 30 dB. Al igual que en las especies anteriores, la respuesta auditiva se presentó dentro de los 10 primeros ms. Se observaron nítidamente cuando menos 4 ondas en esta especie.

d) *Cavia porcellus*

Se obtuvieron PPATC en mamíferos (cuyes) *C. porcellus*, que se caracterizaron por conservar un patrón morfológico de las ondas semejante a las demás especies anteriormente estudiadas. Sin embargo, se tuvieron algunas diferencias en *C. porcellus*, ya que la respuesta auditiva de algunos ejemplares a una intensidad de 70 dB consistió en un patrón de hasta 7 ondas en una de ventana de

Tabla 1

VALOR PROMEDIO DE LA TENCIAS DE LOS PPACTC DE <i>R. catesbiana</i> Intensidad 70 dB					
Onda No.	No. de registros (N)	Valor mínimo	Valor máximo	Media (X)	Desviación Estandar
I	60	1.80	2.90	2.40	0.24
III	60	3.70	4.90	4.41	0.31
Intensidad 50 dB					
I	60	2.10	3.40	2.77	0.29
II	60	3.10	4.90	3.94	0.34
III	60	4.00	6.10	5.02	0.43
Intensidad 40dB					
I	58	2.30	3.80	3.09	0.31
II	43	3.60	5.30	4.32	0.39
III	54	4.50	6.50	5.54	0.38

10 ms. Para el análisis solo se tomaron en cuenta aquellas que se observaron más constantemente. Así mismo se hizo constante la presencia de una onda V de poca amplitud que no aparece en los demás grupos, pero que se presenta

Discusión

En este trabajo se encontraron potenciales provocados auditivos del tallo cerebral en las cuatro especies estudiadas dentro de los 10 primeros ms,

Tabla 2

VALOR PROMEDIO DE LA TENCIAS DE LOS PPACTC DE <i>S. torquatus</i> A 70,50 y 40 dB Intensidad 70 dB					
Onda No.	No. de registros (N)	Valor mínimo	Valor máximo	Media (X)	Desviación Estandar
I	42	2.00	3.30	2.5619	0.3320
II	42	3.10	5.30	3.9881	0.5265
III	42	3.90	6.60	5.2690	0.6460
IV	36	5.20	7.50	6.4500	0.6980
Intensidad 50 dB					
I	42	2.10	3.60	2.8143	0.4082
II	40	3.20	5.80	4.1675	0.6183
III	41	4.00	6.90	5.5098	0.7810
IV	32	5.10	8.20	6.5844	0.9336
Intensidad 40dB					
I	38	2.30	4.00	3.0816	0.3992
II	34	3.50	5.60	4.6029	0.5430
III	34	4.50	6.70	5.9471	0.6116
IV	19	5.60	8.40	7.3105	0.8504

que explican la actividad de las diferentes estructuras que intervienen en la generación de la respuesta auditiva temprana. Como se mencionó en el apartado de resultados, en *R. catesbiana* a 70 dB se hallaron dos Ondas (I y II) claramente definidas. Seaman (1991) encontró también dos ondas parecidas, utilizando anestésico combinado (Pentobarbital sódico 37.5 mg/kg y ketamina 75mg/kg) Obteniendo dos ondas que se presentaron entre los 2.5 y 5 ms. de latencia. De acuerdo a los obtenido en este trabajo se observa la coincidencia de dos ondas sin embargo la técnica utilizada por Seaman (1991) es muy diferente a la utilizada en esta investigación Corwin y cols. (1982), al analizar los PPATC en vertebrados acuáticos y terrestres, hallaron también dos

ondas de gran amplitud en anfibios, utilizando una técnica completamente diferente a la aplicada en este trabajo. Mediante electrodos intracraneales obtuvo dos ondas durante los primeros 10 ms utilizando ráfagas de chasquidos de 1 kHz de intensidad.

Lo anterior desde el punto de vista filogenético es muy importante ya que el grupo de los anfibios es el grupo transicional entre la vida acuática y terrestre, en el que los cambios adaptativos involucran una gran cantidad de estructuras y seguramente como

consecuencia se aprecian cambios y adaptaciones funcionales interesantes en este grupo como el que estamos observando con este resultado con la obtención de dos ondas positivas en el PPATC, en el que se involucró un estímulo de transmisión vía aire y una recepción auditiva por parte del anfibio adaptada para este tipo de estímulo.

Desde el punto de vista evolutivo la desaparición de las sinapsis nerviosas del órgano de la línea lateral, representa la especialización del área acústico lateral a la recepción de los estímulos auditivos principalmente en un rango de frecuencias bajas, entre 150 y 1700 Hz (Sachs 1964)

Si se observa la correspondiente a las latencias

Tabla 3

VALOR PROMEDIO DE LA TENCIAS DE LOS PPACTC DE G. DOMESTICUS A 70,50 y 40 dB

Intensidad 70 dB					
Onda No.	No. de registros (N)	Valor mínimo	Valor máximo	Media (X)	Desviación Estandar
I	24	1.40	1.80	1.6167	0.1129
II	24	2.00	2.70	2.3042	0.1922
III	24	2.90	3.90	3.3583	0.2933
IV	24	4.00	5.70	4.8250	0.4245
Intensidad 50 dB					
I	24	1.50	2.30	1.8875	0.1903
II	24	2.10	3.10	2.5500	0.2359
III	24	3.30	4.20	3.6917	0.2992
IV	24	5.00	6.10	5.5292	0.3263
Intensidad 30 dB					
I	24	2.10	2.70	2.3667	0.1903
II	24	2.60	3.70	3.3125	0.2833
III	24	3.90	4.80	4.3583	0.3216
IV	24	5.00	6.70	5.9000	0.3856

comparadas de las 4 especies estudiadas a una intensidad de 70 dB, se notará que los reptiles (*S. torquatus*) presentan una mejor respuesta a los estímulos a 70 dB. Como se expresó en los resultados *S. torquatus* presentó 4 ondas muy constantes y reproducibles en todos los ejemplares estudiados de esta especie. El patrón de morfológico de estas ondas es muy parecido al de las ranas, ya que, solo dos, la onda I y la onda III, presentan una amplitud mayor a 0.70 mv, resaltando sobre la poca amplitud de la onda II y la onda IV, sugiriendo la misma forma de curva que para los anfibios. En contraste con el anfibio *R. catesbiana*, se puede apreciar que la onda II en cuya generación participan los núcleos dorsoventrales (angular y magnocelular) del tallo cerebral de *S. torquatus*, se observa en la porción más profunda de la pendiente negativa de la onda I, con una amplitud muy pobre.

En el reptil *S. torquatus* por primera vez se presenta una onda IV, muy pequeña que no aparece en el anfibio *R. catesbiana* y que se considera es generada a nivel del cerebro medio de estos animales en la

estructura denominada toro semicircular.

Respecto a las aves (*G. domesticus*) se puede considerar que su respuesta es muy similar en su patrón morfológico con la respuesta de *S. torquatus* ya que se registraron 4 ondas en 70 dB. Algunas diferencias están presentes en estas dos especies. La onda II en *G. domesticus* se presenta con una mayor amplitud, respecto a la misma onda en *S. torquatus*. En *R. catesbiana* a la misma intensidad esta onda no se observa. (Morales y cols 1995)

Las ondas III y IV son muy parecidas con las mismas ondas registradas en *S. torquatus*, sin embargo la complejidad

geométrica y el número de las fibras auditivas en las aves permite que los intervalos de conducción sean más rápidos reduciendo con ello la latencia en el total de la vía auditiva. Aún cuando se ha discutido mucho sobre los probables generadores de estas ondas, de acuerdo a lo observado en este trabajo, se sugiere que la geometría de la vía auditiva es filogenéticamente más complicada en aves que en los reptiles y anfibios y los generadores pueden ser múltiples.

Tabla 4

VALOR PROMEDIO DE LA TENCIAS DE LOS PPACTC DE C. PORCELUS A 70, 50 y 40 dB

Intensidad 70 dB					
Onda No.	No. de registros (N)	Valor mínimo	Valor máximo	Media (X)	Desviación Estandar
I	28	1.3	1.6	1.5143	0.08483
II	26	2.1	2.6	2.3538	0.1606
III	28	2.7	3.3	3.9679	0.1442
IV	28	3.5	4.5	3.925	0.2577
V	14	4.1	5.3	4.9786	0.3704
Intensidad 50 dB					
I	28	1.6	2.0	1.7250	0.111
II	26	2.3	2.9	2.5577	0.1677
III	28	3.0	3.5	3.1750	0.1266
IV	28	3.7	4.5	4.1071	0.1904
Intensidad 30 dB					
I	28	1.7	2.1	1.9286	0.1049
II	17	2.4	3.2	2.7471	0.2528
III	28	3.1	3.6	3.3357	0.1496
IV	25	3.9	4.5	4.1920	0.1706

Entre *G. domesticus* y *C. porcellus* (aves y mamíferos) se conserva un patrón morfológico de las ondas similar en la respuesta auditiva del PPATC, sin embargo, también se observan algunas diferencias.

Por último, se puede considerar que las ondas generadas en los diferentes núcleos del tallo cerebral de todos los vertebrados dependen de la integridad del tallo cerebral, de la temperatura del medio ambiente en los poiquiloterms y de las diferentes estructuras que intervienen en la decodificación y codificación del estímulo auditivo, así como de los neurotransmisores involucrados en la transmisión del estímulos auditivo. Así mismo se considera que la sucesión de ondas presentes en el PPATC representan una sucesión del análisis del estímulo en los diferentes niveles del tallo cerebral y que la respuesta observada a través de las ondas en relación a la latencia, amplitud y morfología del PPATC va a depender de la escala evolutiva a la cual pertenezca el vertebrado (Chambers 1989).

Por otro lado, a pesar del esfuerzo que se hizo para comparar las respuestas auditivas del tallo cerebral a través de una herramienta moderna, no invasiva, y confiable como son los PPATC en estas cuatro especies de vertebrados terrestres quedan muchas preguntas por contestar debido a lo limitado de trabajar con una sola especie representante de cada clase.

BIBLIOGRAFIA

- Corwin, J.T., Bullock, T. H. and Schwitzer, J. 1982. The auditory brain stem response in five vertebrate classes. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 54: 629-641.
- Chambers R., Matthies M., y Scott K. 1989. Correlations between various measure of head size and auditory brainstem responses latencies. *Electroenceph. Clin. neurophysiol* 35: 126-138.
- Denton M, 1986. *Evolution: A Theory in Crisis*, Bethesda, Maryland: Adler and Adler, , 368 págs..
- Harris G.G., y Bergeux W.V. 1962. Evidence that the lateral line organ respond to water displacement. *J. acoust. Soc. Amer.* 34: 1831-1841.
- Irving R. y Harrison J.M. 1967. Superior olivary complex and audition: A comparative study. *J. comp. Neurology.* 130: 77-86
- Jewetz, D.L. 1970. Volume conducted potentials in response to auditory stimuli as detected by averaging in cat. *Electroenceph. clin. neurophysiol.*, 28: 609-618.
- Moller A.R., Jannetta P.J. 1982. Auditory evoked potentials recorded intracranially from the brain stem in man. *Exp. Neurol.* 78: 144-157
- Morales JJ., Poblano A., Mujica ME., Montes de Oca E. 1995. Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral en *Rana catesbiana*. *An. ORL. Mex.* Vol 40, No 1: 9-12.
- Musiek FE, y Baran JA. 1986. Neuroanatomy, Neurophysiology and central auditory assesment. Part I: Brain stem. *Ear and Hear*, 7: 207-219.
- Overbeck W. G. Church M. 1992. Effects of tone burts

- frequency and intensity on the auditory brainstem response (ABR) from albino and pigment rats. *Hear. Res.* 59: 129-137.
- Regan D. 1975. Recent advances in electrical recording from the human brain. *Nature* 253: 401-407.
- Rosenhall U. 1971: Morphological patterns of the organ of Corti in the Birds. *Arch. Ohr.* 200: 42-63.
- Rusell J.J. 1976. Amphibian lateral line receptors. In frog neurobiology. Llinas R. Precht W. Springer Verlage. Berlin. Hidelberg Germany. 513-550.
- Sachs MB. 1964. Characteristics of primary auditory neurons in the green frog. M. S. Thesis Cambridge, Mass. Massachusetts Institute of Technology.
- Sarnat H.B, y Netsky M.G. 1976. Sistema de la línea lateral, vestibular y acústico: Percepción vibratoria táctil. En: *Evolución del sistema nervioso*. H Blume Ediciones Madrid.
- Seaman R. 1991. Method to record evoked potentials from eight nerve. *Hearing Research.* 51: 301-306
- Sehmsdorff J. 1966. The primate superior olivary complex. *Anat. Rec.* 154: 421-422
- Smith Z. 1981. Organization and development of brain stem auditory nuclei of the chicken: dendritic development in N. Laminaris. *J. Comp. Neurol.* 203: 309-333
- Starr A., y Hamilton A.E. 1976. Correlation between confirmed sites of neurological lesions and abnormalities of far-field auditory brainstem responses. *Electroencephal. Clin neurophysiol.* 41: 595-608.
- Starr A. 1978. Sensory evoked potentials in clinical disorders of the nervous system. *Ann Rev Neurosci.* 1: 103-127,

Artículo original

Escleroma respiratorio: Un enigma clínico y patológico

Bertha Isabel Arevalo Rivas

Resumen

A pesar de que el ER se conoce desde hace más de un siglo, poco se sabe acerca de las características específicas de la respuesta inmune del individuo afectado de su relación con la bacteria causante de la enfermedad, así como de los factores ambientales que influyen en su evolución.

Hasta la fecha los reportes publicados son sugestivos de inmunosupresión celular, pero no se han realizado estudios para confirmar esta hipótesis.

Se presenta el caso de un hombre de 39 años de edad con diagnóstico de escleroma respiratorio que cursó con una gran lesión centro-facial (nariz de Hebra). No es frecuente en nuestro medio observar esta forma grave de presentación de la enfermedad en etapa inicial. Consideramos de interés dar a conocer este caso, así como recordar que el escleroma respiratorio no ha desaparecido y que por el contrario existen datos que indican que su frecuencia está aumentando. Esta enfermedad debe considerarse como una de las infecciones oportunistas que se pueden presentar en el SIDA.

Introducción

A pesar de que el ER se conoce desde hace más de un siglo, poco se sabe acerca de las características específicas de la respuesta inmune del individuo afectado y de su relación con la bacteria causante de la enfermedad, así como de los factores ambientales que influyen en su evolución.

En 1870 Von Hebra describió al escleroma respiratorio (ER) como un tumor nasal. Actualmente se considera una enfermedad infecciosa, granulomatosa, crónica, de origen bacteriano, que se localiza en el aparato respiratorio con mayor frecuencia a la parte superior. (Neeru 1995, Sosa 1994)

Epidemiología:

La mayor frecuencia de ER se presenta entre los 15

y 35 años de edad y afecta por igual a hombres y mujeres, no es una enfermedad hereditaria pero el contacto estrecho con los pacientes podría favorecer un foco de infección (Tappozada 1984), lo cual es observado en las áreas endémicas como las que se encuentran en países de Europa del Este, América Central, Egipto y México (Guerrero, Oaxaca, Chiapas y Veracruz). Existe una tendencia al aumento de casos en el suroeste de Estados Unidos lugar en donde habita una gran cantidad de centroamericanos y mexicanos (Millar 1979). Sedano en 1996 diagnosticó 6 casos nuevos en Los Ángeles y es probable que en esta región se este formando una nueva área endémica debido a la presencia de inmigrantes. La higiene deficiente, el bajo nivel de vida y la desnutrición parecen ser condiciones que favorecen la transmisión de la enfermedad (Cerbón 1961 y 1963, Claveau 1992, Borgstein 1993, Gutiérrez 1994).

Cuadro Clínico

Para hacer el diagnóstico de ER es necesario sospecharlo ya que sus manifestaciones iniciales son polimorfas. El cuadro clínico se divide en tres etapas:

- 1ª catarral o exudativa
- 2ª granulomatosa o proliferativa
- 3ª cicatricial o fibrosa

Estas etapas pueden presentarse en forma simultánea en el mismo paciente y evolucionar en ocasiones, por más de 10 años antes del diagnóstico. Excepto en los casos agudos graves, la mayoría de los pacientes con ER presentan síntomas durante muchos años antes de acudir a solicitar atención médica. Esta situación está en relación con el nivel educacional y socioeconómico al que pertenecen la mayoría de los pacientes y que se ha descrito en otras enfermedades infecciosas crónicas como tuberculosis y lepra (Millar 1979, Moreno 1995)

Agente Etiológico

La *Klebsiella rhinoscleromatis* es el agente etiológico del escleroma respiratorio. Fue descrita en 1882 por Antón Von Frisch y se clasificó en el género

klebsiella por Trevisan en 1887 (Millar 1979, Claveau 1992), es un bacilo encapsulado, aerobio, Gram negativo, no flagelado, intracelular en la célula de Mikulicz, no esporulado, que mide aproximadamente 2.5 μ de longitud, puede observarse solo o en pequeñas cadenas y crece en agar nutritivo formando colonias blanquecinas, translúcidas con marcado aspecto mucoso, se ha clasificado según los antígenos O (somático) y K (capsular) como O-IV / K-III (Porto 1989). Cuando la bacteria no se reproduce en los cultivos se puede identificar con la técnica de inmunoperoxidasa. (Nichols 1983)

Morfología

Mediante microscopía electrónica se puede observar una cubierta capsular o capa mucosa que está constituida por material granular o filamentosos que rodea algunas partes de la bacteria, en algunos sitios este material se organiza en pequeños filamentos largos que corresponde a las fimbrias descritas en otras bacterias y cuyas dimensiones corresponden al diámetro teórico de las unidades de polisacáridos (Puxeddu 1975). La cubierta capsular tiene un complejo de mucopolisacáridos que parece atribuir capacidad antigénica a la bacteria (Cerbón 1961, González-Angulo 1965)

Histología

En un periodo inicial del ER existen áreas de inflamación aguda con presencia de polimorfonucleares de aspecto semejante a una hiperplasia linfocítica. Durante el segundo periodo de la enfermedad las áreas de inflamación confluyen para formar masas granulomatosas y finalmente en el periodo de fibrosis se observan escasas bacterias y abundante tejido colágeno.

En los cortes se puede observar a la KR con la tinción de Warthin-Starry. La descripción clásica de las lesiones distingue 4 fases: a) Metaplasia del epitelio respiratorio con importante infiltrado linfoplasmocitario, b) Multiplicación de células de Mikulicz con degeneración hialina de las células de la submucosa y presencia de cuerpos de Russel, c) Dilatación de las células de Mikulicz debido al desarrollo de vacuolas, d) Rarefacción y dispersión de células de Mikulicz con degeneración hialina y formación de tejido fibroso (Claveau 1992)

Fisiopatología

No es bien conocida, pero parece existir una alteración en la respuesta inmune celular. Berrón y Ortiz-Ortiz en 1988 estudiando un grupo de pacientes observando alteración en la proporción de células T CD4:CD8, lo que indicaba presencia

de inmunosupresión celular probablemente debida a un incremento en células CD8.

Missene y cols en 1990 reportaron incremento en los niveles de IgA y IgG y niveles normales de IgM Y de C3, así como disminución en la población de linfocitos T totales con inversión en las proporciones de las subpoblaciones CD4: CD8. Estos datos revelaron respuesta inmune humoral normal aunque claramente insuficiente para eliminar a la bacteria, lo que también sugirió alteración en la respuesta inmune celular.

Las diferencias entre individuos en los patrones de respuesta inmunitaria frente a bacterias intracelulares son determinantes en la progresión de la enfermedad y pueden coexistir estados de inmunidad protectora y de hipersensibilidad patológica como probablemente suceda en el ER. Hasta la fecha los reportes publicados son sugestivos de inmunosupresión celular, pero no se han llevado a cabo estudios para confirmar esa hipótesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berrón P, Berrón R, Ortiz-Ortiz L: Alterations in the T-lymphocyte subpopulation in patients with rhinoscleroma. *Journal of Clinical Microbiology*. 1998, 26(5): 1031-1033.
2. Borgstein J, Sada E, Cotéz R: Ciprofloxacin for rhinoscleroma and Ozena. *Lancet*. 1993 342: 8863-8864.
3. Cerbón J: Estudios microbiológicos en Klebsiella rhinoscleromatis I. *Rev LatAm Microbiol*. 1961 4(4): 191-97.
4. Cerbón J: Estudios microbiológicos en Klebsiella rhinoscleromatis II. *Rev LatAm Microbiol*. 1963 5(2):61-65.
5. Claveau A: Sclerome et rhinosclerome. *Medicine Tropicale*. 1992 52(3): 291-297.
6. González-Angulo A, Marquez H, Greenberg S, Cerbón J: Ultrastructure of nasal scleroma (emphasizing the fine structure of Klebsiella rhinoscleromatis within the lesion). *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1965 74(4): 1022-1033.
7. Gutiérrez Q: Microbiología y Parasitología Médica. Méndez Editores. 1996 339-345.
8. Miller R, Shulman J, Calais R, Ward P: Klebsiella rhinoscleromatis; a clinical and pathogenic enigma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1979 87:212-221.
9. Missene B, Vázquez R, Soda A, Terán L: Current immunological concepts in respiratory scleroma. *Rev Inst Nal Resp Mex*. 1992 5(3):153-158.
10. Moreno M: Analisis molecular del receptor de la célula T en la lepra lepromatosa. Tesis UNAM. 1995 41-79.
11. Neeru G, Bhatia A, Tickoo S: Cytomorphologic features of scleromato lymphadenitis. *Diagnostic Cytopathology*. 1995 13(4):320-321.

12. Nichols P: Identification of rhinoscleroma by immunoperoxidase technique. *Laryngoscope*. 1983 93:627-629.
13. Porto R, Havia O, Hensley G, Mayer P: Disseminated *Klebsiella rhinoscleromatis* infection. *Arch pathol Lab Med*. 1989 113:1381-1382.
14. Puxeddu P, Montaldo C: Essential characteristics of the etiopathogenetic factors in scleromatous granuloma. *Arch De Vecchi Anat Patol*. 1975 60(3): 449-62.
15. Sosa R, García E, Alanis A: Rinoscleroma. *Dermatología Rev Mex* 1994. 38(3):199-201.
16. Tapozzada H, Mazzloun H, El-Sawy M, Malaty R Yakout Y: The complement fixation test in rhinoscleroma. *J. Laryngol Otol*. 1983 97:55-57.
17. Tapozzada H, Elsayy M, Dogheim Y: The skin window test in rhinoscleroma contacts. *The journal of Laryngology and Otology*. 1984 98:475-479.

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES SOBRE LA FORMA DE PRESENTAR SUS MANUSCRITOS.

ANALES DE OTORRINOLARINGOLOGÍA MEXICANA acepta trabajos presentados en los Congresos de la SOCIEDAD MEXICANA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO, de la ASOCIACIÓN PANAMERICANA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO y de la SOCIEDAD MEXICANA DE AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA, así como artículos independientes, cartas al Editor, comentarios o artículos de revisión relacionados con la Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello que sean inéditos y que sean aprobados por el Consejo Editorial. Los manuscritos deberán ser enviados al Editor, Dr. Marcos Antonio Ramírez Perales, a la dirección de la revista Montes Urales No. 723-402 Lomas de Chapultepec. c.p. 11000 Tel 55-40-19-05. Los autores deberán exigir un número de folio y una carta a la entrega de su artículo. Podrán consultar en que proceso se encuentra su artículo en la dirección siguiente: www.smorlccc.org.mx

Los manuscritos son evaluados por el sistema de "revisión por iguales" (peer review) para poder ser aceptados. Los manuscritos aceptados serán propiedad de la Revista y no podrán ser publicados en otro lugar, completos o en parte, sin la autorización por escrito de los Anales de Otorrinolaringología Mexicana.

Por el simple hecho de que el (los) autor (es) sometan el texto de su trabajo en consideración para su publicación en los "Anales de Otorrinolaringología Mexicana", aceptan todas las modificaciones de tipo editorial que los Editores de la revista juzguen necesarias.

La responsabilidad de las ideas expresadas en los artículos, así como de la posible infracción a los derechos de autores de terceros, recae exclusivamente en el (los) autor (es) que afirma (n) el trabajo.

Por favor estudie con cuidado las siguientes instrucciones. Los manuscritos son leídos ópticamente (scanner). Los manuscritos que no cumplan los requisitos, podrán sufrir retrasos en su publicación o ser rechazados.

El manuscrito debe ser precedido con una página expresando el título exacto, los nombres completos de el o los autores a sus afiliaciones institucionales. Deberá llevar por separado nombre, dirección, teléfono, fax y correo electrónico si es posible, del autor con quién haya que establecer la correspondencia. El resto del texto no deberá lle-

var referencia alguna a los nombres de los autores o a la Institución en que se realizó, para evitar prejuicio en el proceso de revisión para su aceptación. Si se presentó en alguna reunión científica, deberá expresarse en forma completa el nombre de la reunión, la fecha y el lugar en que se realizó.

RESUMEN DE REQUISITOS TÉCNICOS

1. Doble espacio en todo el manuscrito.
2. Iniciar cada sección de manuscrito en página aparte.
3. Seguir esta secuencia: página del título (inicial), resúmenes, texto, agradecimientos, referencias, cuadros (cada uno en una página por separado), pies o epígrafes de las ilustraciones (figuras).
4. Las ilustraciones (fotografías sin montar) no deben ser mayores de 203 x 254 mm. (8 x 10 in.).
5. Enviar tres copias del artículo.
6. Conservar copias de todo lo enviado.

PREPARACIÓN DE MANUSCRITO

Con muy pocas excepciones, el texto de los artículos de observación y experimentales debe estar dividido en secciones con los títulos: Introducción, Métodos, Resultados, y Discusión.

Los artículos extensos pueden necesitar subtítulos dentro de algunas secciones a fin de hacer más claro su contenido (especialmente las secciones de Resultados y Discusión).

Otros tipos de artículos, como los informes de casos, revisiones y editoriales requieren otras estructuras.

Mecanografiarse o imprímase el manuscrito en papel bond blanco, de la medida estándar ISO A4 (212 x 297 mm), con márgenes de 25 mm (1 in.). Usar tipos sencillos, como Courier New o similares, de 12 puntos.

Escribir o imprimir solamente sobre la cara del papel.

Utilizar doble espacio a lo largo de todo el documento.

Enumerar las páginas en forma consecutiva, empezando por la del título. Anotar el número correspondiente de página sobre el ángulo inferior del lado derecho de cada página.

Manuscritos en disquete Se dará preferencia a los artículos que se reciban acompañados de una copia en forma electrónica (en disquetes); son aceptables los formatos con programas comunes, como

Words o Word Perfect, o como archivo de texto ASCII.

Cuando se envíen disquetes, los autores deberán cerciorarse de incluir una copia impresa de la versión del artículo en disquete; incluir en el disquete únicamente la versión más reciente del manuscrito, titular al archivo claramente y etiquetar el disquete con el nombre del archivo y el formato (software) empleado.

Página del título (inicial) La página inicial contendrá:

A) El título del artículo, que debe ser conciso pero informativo;

B) El nombre y apellido (s) de cada autor, acompañados de sus grados académicos más importantes y su afiliación institucional;

C) El nombre del Departamento o Departamentos e Institución o Instituciones al los que se debe atribuir el trabajo.

D) Declaraciones de descargo de responsabilidad, si las hay.

E) Nombre y dirección del autor responsable de la correspondencia relativas a el manuscrito.

F) Fuente (s) del apoyo recibido en forma de subvenciones, equipo, medicamentos, o de todos éstos.

Resúmenes. La segunda página incluirá un resumen estructurado de no más de 250 palabras. En éste deberá indicarse: 1.- Los propósitos del estudio o investigación. 2.- Los procedimientos básicos (la selección de sujeto de estudio o animales de laboratorio; los métodos de observación y analíticos); 3.- Los hallazgos principales (dando datos específicos y si es posible, su significancia estadística); y 4.- Las conclusiones principales. El resumen no debe tener citas bibliográficas ni discusión.

El resumen se acompañará con una versión en idiomas Inglés, cuyo contenido deberá ser idéntico al de la versión en Español.

Introducción. Expresar el propósito del artículo y resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.

Métodos. Describa claramente la forma como se seleccionaron los sujetos observados o de experimentación (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los controles). Identifique la edad, sexo, y otras características importantes de los sujetos. Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis), y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Proporcione referencias de los métodos acreditados, incluidos los métodos estadísticos. De referencias y descripciones breves de métodos ya publicados pero que no son bien

conocidos; describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron, y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y los productos químicos utilizados, incluyendo el nombre genérico, dosis, y vías de administración.

Los artículos de ensayos clínicos aleatorizados deberán dar información sobre todos los elementos importantes del estudio, incluyendo el protocolo (población de estudio, intervenciones o exposiciones, resultados, y el razonamiento para los análisis estadísticos), y el método de enmascaramiento (ciego).

Los autores que envíen artículos de revisión deben incluir una sección que describa los métodos utilizados para la ubicación, selección, extracción y síntesis de los datos. Estos métodos también deberán sintetizarse en el resumen.

Ética. Cuando se informe sobre experimentos en seres humanos, señale si los procedimientos que se siguieron estuvieron de acuerdo con las normas éticas del comité (institucional o regional) que supervisa la experimentación en seres humanos y con la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1983. No use el nombre, las iniciales, ni el número de clave hospitalaria de los pacientes, especialmente en el material ilustrativo. Cuando dé a conocer experimentos con animales, mencione si se cumplieron las normas de Institución o cualquier ley nacional sobre el cuidado y uso de los animales de laboratorio.

Estadística. Describa los métodos estadísticos con detalles suficientes para que el lector versado en el tema que tenga acceso a los datos originales, pueda verificar los resultados presentados. Cuando sea posible, cuantifique los hallazgos y preséntelos con indicadores apropiados de error o incertidumbre de la medición (por eje. intervalos de confianza).

No dependa exclusivamente de las pruebas de comprobación de hipótesis estadísticas, tales como el uso de los valores de P, que no transmiten información cuantitativa importante. Analice la elegibilidad de los sujetos de experimentación. Dé los detalles del proceso de aleatorización. Describa la metodología utilizada para enmascarar las observaciones (método ciego).

Informe sobre las complicaciones del tratamiento. Especifique el número de observaciones. Señale las pérdidas de sujetos de observación (por eje., las personas que abandonan un ensayo clínico). Siempre que sea posible, las referencias, sobre el diseño del estudio y métodos estadísticos serán de trabajos vigentes (indicando el número de las páginas), en lugar de artículos originales donde se describieron por vez primera. Especifique cualquier programa de computación de uso general que se haya empleado.

Las descripciones generales de los métodos utilizados debe aparecer en la sección de Métodos. Cuando los datos se resumen en la sección de Resultados, especifique los métodos estadístico utilizados para analizarlos.

Limite el número de cuadros y figuras al mínimo necesario para explicar el tema central del artículo y para evaluar los datos en que se apoya.

Use gráficas o cuadros solo cuando sean indispensables para la claridad del trabajo y nunca repita datos en texto, gráficas o cuadro.

Evite el uso no técnico de términos de la estadística, tales como "al azar" (que implica el empleo de un método aleatorio), "normal" "significativo", correlación, y "muestra". Defina términos, abreviaturas, y la mayoría de los símbolos estadísticos.

Resultados Presente los resultados en sucesión lógica dentro del texto (al que deberá darse preferencia siempre), cuadros e ilustraciones. No repita en el texto datos de cuadros o ilustraciones; enfatice o resuma tan solo las observaciones importantes.

Discusión Haga hincapié en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de ellos. No repita en forma detallada los datos u otra información ya presentada en la sección de Introducción y Resultados. Explique en la sección de Discusión el significado de los resultados y sus limitaciones, incluyendo sus consecuencias para investigaciones futuras. Relacione las observaciones con otros estudios pertinentes.

Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos de estudio evitando hacer afirmaciones genérales y extraer conclusiones que no estén completamente respaldadas por los datos.

En particular, los autores evitarán hacer declaraciones sobre costos y beneficios económicos a menos que su manuscrito incluya análisis y datos económicos.

Evite reclamar prioridad y aludir a un trabajo que no se ha finalizado. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello, pero identifícalas claramente como tales. Las recomendaciones, cuando sea apropiado, puedan incluirse.

Agradecimientos. Se deberán especificar con apéndice del texto:

A) Colaboraciones que deben ser reconocidas pero que no justifican autoría, tales como el apoyo genera del jefe del departamento;

B) La ayuda técnica recibida;

C) El agradecimiento por el apoyo financiero y material, especificado la naturaleza del mismo; y

D) Las relaciones financieras que pueda crear un conflicto de intereses.

Las personas que colaboraron intelectualmente pero cuya contribución no justifica la autoría pueden ser citadas por su nombre añadiendo su fun-

ción o tipo de colaboración por ejemplo, "asesor científico", "revisión crítica del propósito del estudio", "recolección de datos", o "participación en el ensayo clínico". Estas personas deberán conceder su permiso para ser nombradas. Los autores son responsables de obtener la autorización por escrito de las personas mencionadas por su nombre en los Agradecimientos, dado que los lectores pueden inferir que éstas respaldan los datos y las conclusiones.

El reconocimiento por la ayuda técnica recibida figurará en un párrafo separado de los testimonio de gratitud por otras contribuciones.

Referencias Las referencias deberán enumerarse con números arábigos consecutivamente siguiendo el orden en que se menciona por primera vez el texto. El número aparecerá entre paréntesis. Las referencias citadas solamente en cuadros o ilustraciones se numerarán siguiendo una secuencia establecida por la primera mención que se haga en el texto de ese cuadro o esa figura en particular.

Emplee el formato de los "Requisitos uniformes" (estilo de Vancouver), que se basa en su mayor parte en un estilo estándar ANSI que utiliza la U. S. National Library of Medicine en el Index Medicus.

Nótese: Número de referencia sin guión, no comas ni puntos excepto para separar con comas cada autor. Con puntos, solo se separa Autores. Título. Solo minúsculas excepto letra inicial tras el punto y letra inicial de nombres propios. No punto final después de la cita.

EJEMPLOS DE CITAS EN REVISTAS PERIODICAS

• Artículo ordinario de revista:

1. Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124:980-3

Más de seis autores:

1. Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73:1006-12

• Autor corporativo:

1. The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282-4

• No se indica el nombre del autor:

1. Cancer in South Africa (editorial). *S. Afr Med J* 1994; 84: 15

• Suplemento de un número

1. Payne DK, Sullivan MD. Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (1 supl 2): 89-97

• Parte de un número

1. Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994; 107 (986 Pt 1): 377-8

- Indicación del tipo de artículo, según corresponda

1. Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [carta]. *Lancet* 1996; 347: 1337.

LIBROS Y MONOGRAFÍAS

- Individuos como autores

1. Rigsvén MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996

- Directores (editores) o compiladores como autores

1. Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996

- Una organización como autor y editor

1. Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington (DC): The Institute; 1992

- Capítulo del libro

1. Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. En: Laragh JH, Brenner BM, editores. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78

- Actas de conferencias o congresos

1. Kimura J, Shibasaki H, editores. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996

- Artículo publicado en actas de conferencias o congresos

1. Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. En: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editores MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland, Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5

- Tesis doctoral

1. Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995

Otros trabajos Publicitarios

- Artículo de periódico

1. Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col 5)

- Diccionario y referencias similares

1. Stedman's medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119-20

- Obras clásicas

1. The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines

13-16. The complete works of William Shakespeare. London: Rex; 1973

TRABAJOS INÉDITOS

1. Leshner AI. Molecular mechanism of cocaine addiction. *N Engl J Med*. En prensa 1997

Cuadros o Tablas Mecanografiadas o imprenta cada cuadro a doble espacio y en hoja por separado. No presente los cuadros en forma de impresiones fotográficas. Numérelos consecutivamente con números romanos, siguiendo en el orden en que se citan por primera vez en el texto, y asigne un título breve a cada uno. Cada columna llevará un título corto o abreviado.

Las explicaciones irán como notas al pie y no en el encabezado. Explique todas las abreviaturas no usuales que se utilizaron en cada cuadro.

Identifique las medidas estadísticas e variación, tales como la desviación estándar y el error estándar de la medida.

No trace líneas horizontales ni verticales en el interior de los cuadros.

Cerciórese de que cada cuadro sea citado en el texto.

Ilustraciones (Figuras) Se aceptarán ilustraciones a color solo si el Congreso Editorial considera que incrementan en forma importante el valor informativo del manuscrito, pero los autores deberán cubrir los costos de la impresión a color, si los hubiese. Podrán ser enviados como impresiones de 12.5 x 17.5 cm o como diapositivas de 35 mm POR TRIPLICADO. La Revista no se responsabiliza de pérdida de las ilustraciones que, en todo caso, no serán regresadas al autor excepto si el trabajo no se publicase.

Envíe los juegos completos de figuras, que deberán ser dibujadas y fotografiadas profesionalmente; no se aceptarán los letreros trazados a mano o con máquina de escribir. En lugar de dibujos, radiografías, y otros materiales de ilustración originales, envíe impresiones fotográficas en blanco y negro, bien contrastadas, en papel satinado (brillante), y que midan 127 x 178 mm (5 x 7 in.) sin exceder de 203 x 254 mm (8 x 10 in.). Las letras, números, y símbolos deberán ser claros, y uniformes en todas las ilustraciones y de tamaño suficiente para que sigan siendo legibles incluso después de la reducción necesaria para publicarlas. Los títulos y explicaciones detalladas se incluirán en los pies o epígrafes, no sobre las propias ilustraciones.

Al reverso de cada figura pegue una etiqueta de papel que indique el número de la figura, nombre del autor, y cual es la parte superior de la misma. No

escriba directamente sobre el dorso de las figuras ni las sujete con broches para papel (clips), pues se rompen y quedan marcadas. Las figuras no se doblarán ni se montarán sobre cartón o cartulina.

Las fotomicrografías incluirán en sí mismas un indicador de la escala. Lo símbolos, flechas o letras usadas en éstas deberán contrastar claramente con el fondo.

Si se utilizan fotografías de personas, éstas no deberán ser identificables o de lo contrario, habrá que anexar un permiso por escrito para poder usarlas (véase protección de los derechos del paciente a la privacidad).

Las figuras deberán numerarse consecutivamente con números arábigos de acuerdo con su primera mención en el texto. Si una figura ya fue publicada, se dará a conocer la fuente original y se presentará la autorización por escrito que el titular de los derechos de autor (copyright) concede para reproducirla. Este permiso es necesario, independientemente de quien sea el autor o la editorial, a excepción de los documentos del dominio público.

Leyendas (pies de figuras) para ilustraciones. Los pies o epígrafes de las ilustraciones se mecanografiarán o imprimirán a doble espacio, comenzando en hoja aparte e identificándolos con los números arábigos correspondientes. Cuando se utilicen símbolos, flechas, números, o letras para referirse a ciertas partes de las ilustraciones, será preciso identificar y aclarar el significado de cada uno en el pie o epígrafe. En las fotomicrografías habrá que explicar la escala y especificar el método de tinción.

Unidades de medida. Las medidas de longitud, talla, peso, y volumen se expresarán en unidades del sistema métrico decimal (metro, kilogramo, litro) o en sus múltiplos y submúltiplos. Las temperaturas deberán registrarse en grados Celsius. Los valores de presión arterial se indicarán en milímetros de mercurio. Todos los valores hemáticos y de química clínica se presentarán en unidades del sistema métrico decimal y de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI).

Abreviaturas y símbolos. Utilice sólo abreviaturas ordinarias (estándar). Evite abreviaturas en el título y resumen. Cuando se emplee por primera vez una abreviatura, ésta irá precedida del término completo (a menos que se trate de una unidad de medida común).

REFERENCIAS

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Engl J Med* 1997; 336: 309-15

Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para manuscritos destinados a revistas biomédicas. *An ORL Mex* 1998 volumen 43, número 2.

Todo el texto de estas Instrucciones es una adaptación condensada del artículo citado; los ejemplos mencionados son los mismos usados en dicha cita. Para ejemplos diferentes a los aquí reproducidos, o aclaraciones de cualquier naturaleza, consultar la publicación original.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

ANALES DE OTORRINOLARINGOLOGÍA MEXICANA publishes original papers presented at meetings of the following Medical Societies:

SOCIEDAD MEXICANA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA y CUELLO, PAN AMERICAN ASSOCIATION OF OTORHINOLARYNGOLOGY- HEAD AND NECK SURGERY, SOCIEDAD MEXICANA DE AUDIOLOGÍA y FONIATRÍA.

It also welcomes independent basic science and clinical research papers, clinical notes, solicited reviews, letters, historical notes, and articles and commentary.

ANALES DE OTORRINOLARINGOLOGÍA MEXICANA reserves the right to exclusive publication of all accepted manuscripts.

We will not consider any manuscript previously published or concurrently submitted to any other publication.

Manuscripts are subject to peer review and revision is required as a condition of acceptance. These instructions apply to all submissions.

By submitting their manuscript for possible publication on ANALES DE OTORRINOLARINGOLOGÍA MEXICANA, the author(s) accept all and any editorial modifications that the Editors of ANALES DE OTORRINOLARINGOLOGÍA MEXICANA consider necessary.

The author(s) assume responsibility of the ideas and concepts expressed in the paper, and for the possible infringement of copyrights laws.

GENERAL

Copies. Submit one original and three copies of the manuscript, bibliography, legends, tables, charts and three sets of original illustrations. Keep another complete copy for your records.

Letter. Include a cover letter stating title, author(s), and the name and address of the corresponding author. no more than 40 characters and spaces in the upper right corner of each page.

Electronic manuscripts. Preference will be given to papers received with a computed copy on PC compatible diskettes. Common programs (Words, WordPerfect, ASCII etc.) are suitable. Check that a printed copy is also sent, that the diskette contains only the definitive version of the paper and that is labeled with the name of the archive and of the program.

CONTENTS

Title Page. The first page will include the full

title of paper, the names of the authors and their highest degrees attained and the name and address of the institution(s) where work/study was done. If the paper was presented at a meeting, state the name of the meeting, the sponsoring society, the city and country where the meeting took place, and the dates.

Financial support must be acknowledged, including equipment, drugs and any other form of help. Provide the names and addresses of the donors.

Abstract. The second page will include a structured summary of no more than 250 words. It will include four paragraphs:

- 1.- Purpose of the study or investigation;
- 2.- Basic procedures like selection of subject or laboratory animals and observational or analytical methods.
- 3.- The main findings, expressing specific data and statistical significance if possible;
- 4.- The main conclusions. Text and references. Follow the recommendations published by the International Committee of Medical Journal Editors (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997; 336: 309-15).

The full text of the Uniform Requirements has been reprinted in many other journals, in English and translated into other languages.

ANALES DE OTORRINOLARINGOLOGÍA
Illustrations.

Send three complete sets of unmounted illustrations, one for each copy of the manuscript. Each illustration must be identified on the back with the figure number, the first author's name, and an arrow pointing to the top. Each set of illustrations must be sent in a sealed envelope labeled with the author's last name and the title of the paper. Do not use paper clips or staples. Line drawings, graphs, and charts should be professionally drawn, photographed, and sent as prints. Do not send original artwork. No dot-matrix or other computer-generated illustrations will be accepted without the editor's consent.

Illustrations must be 12.5 x 17.5 cm (5" x 7") glossy prints. Photographs of recognizable persons must be accompanied by a signed release from the patient or legal guardian that authorizes publication. Also, permission must be obtained from the publisher of any illustrative material that has previously appeared in print.

Provide, in a separate sheet, a typed, double-spaced legend for each illustration, numbered to match the illustration number. For photomicrographic material, indicate stain and

magnification or use an internal scale marker.

A reasonable number of black and white illustrations will be published without charge. Color illustrations will be accepted only if the Editorial Board considers that they significantly add to the information of the paper, but the Authors can be charged for color illustrations.

If the illustrations have numbers, letters or any other signals, they must be in lowercase and explained in the legend.

EXAMPLES OF QUOTATIONS

• Normal quotation from a Journal

1. Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1; 124 (11): 980-3

• More than six authors:

1. Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73: 1006-12

BOOKS AND MONOGRAPHS

• Individuals as authors

1. Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd. ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996

• Editors or compilers as authors

1. Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996

• An organization as author

1. Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program Washington (DC): The Institute; 1992

• Chapter in a book

1. Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. En: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd. ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78

SUBMISSION

Normal mail, including registered mail, is not reliable; send the manuscript by Commercial Courier (Federal Express, DHL etc.) to:

JORGE CORVERA, M.D.

DIRECTOR-EDITOR

ANALES DE OTORRINOLARINGOLOGÍA MEXICANA
Montes Urales 723 -402

Col. Lomas de Chapultepec

México D.F. 11000, MEXICO

Tel:(525) 55 40 1905; Fax: (525) 55 40 22 54

SOCIEDAD MEXICANA DE RINOLOGÍA Y CIRUGÍA FACIAL A.C.

PROGRAMA ACADÉMICO 2003



MAYO

Día 15

Taller

LABIO PALADAR HENDIDO

Lugar

Hospital Español

Hora: 16:00 a 20:00 hrs.

Sesión Ordinaria

Tema:

MANEJO NASAL EN LABIO Y
PALADAR HENDIDO

Lugar

Hotel Niko Ciudad de México

20:30 hrs.

JULIO

Día 17 al 19

Curso Taller Internacional

RINOPLASTIA Y CIRUGÍA FACIAL

Lugar

Auditorio General del
Hospital Español

Sesión Ordinaria

Temas a Tratar:

DISECCIÓN EN CADÁVER

CIRUGÍA EN VIVO

TEORÍA Y VIDEOS

CON:

PROFESORES NACIONALES

E INTERNACIONALES

Día 17

Sesión Ordinaria

HISTORIA DE LA RINOLOGÍA EN EL
HOSPITAL CENTRAL MILITAR

Lugar

Hotel Niko Ciudad de México

20:30 hrs.

Ponente: Dr. Edgar Novelo Guerra

SEPTIEMBRE

Días 15 y 16

Curso Taller Internacional

TRANSPLANTE DE PELO

Lugar

Clinica de Cirugía Facial y
Cosmetológica Puebla, Pue.

Tehuacan Sur 96 Col. La Paz Puebla, Pue.

Profesor: Dr. Fernando J. Ramírez Oropeza

OCTUBRE

Día 3

CENA DEL PRESIDENTE

Lugar

(Por Confirmar)

NOVIEMBRE

XIV CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD
MEXICANA DE RINOLOGÍA

Y CIRUGÍA FACIAL

Lugar

Puerto Vallarta, Jal.

Hotel Sede: Marriott Casa Magna

Presidente del Congreso

Dr. Luis Enrique Aramburo Tirado

CANCÚN 2003



53

**Congreso Nacional
de la Sociedad Mexicana
de Otorrinolaringología
Cirugía de Cabeza y Cuello, A.C.**

**Hotel Sede y Centro de Convenciones
Hilton Cancún**

Del 30 de abril al 5 mayo