

Anales de

Otorrinolaringología

MEXICANA

Nuevos abordajes en el manejo
del vértigo periférico: eficacia
y seguridad de dos antagonistas
de los canales de calcio en un
estudio multicéntrico, doble
ciego de 12 semanas

Revisión y descripción
endoscópica de la
membrana basal de la mucosa
de la laringe humana,
conservada con el microscopio
confocal

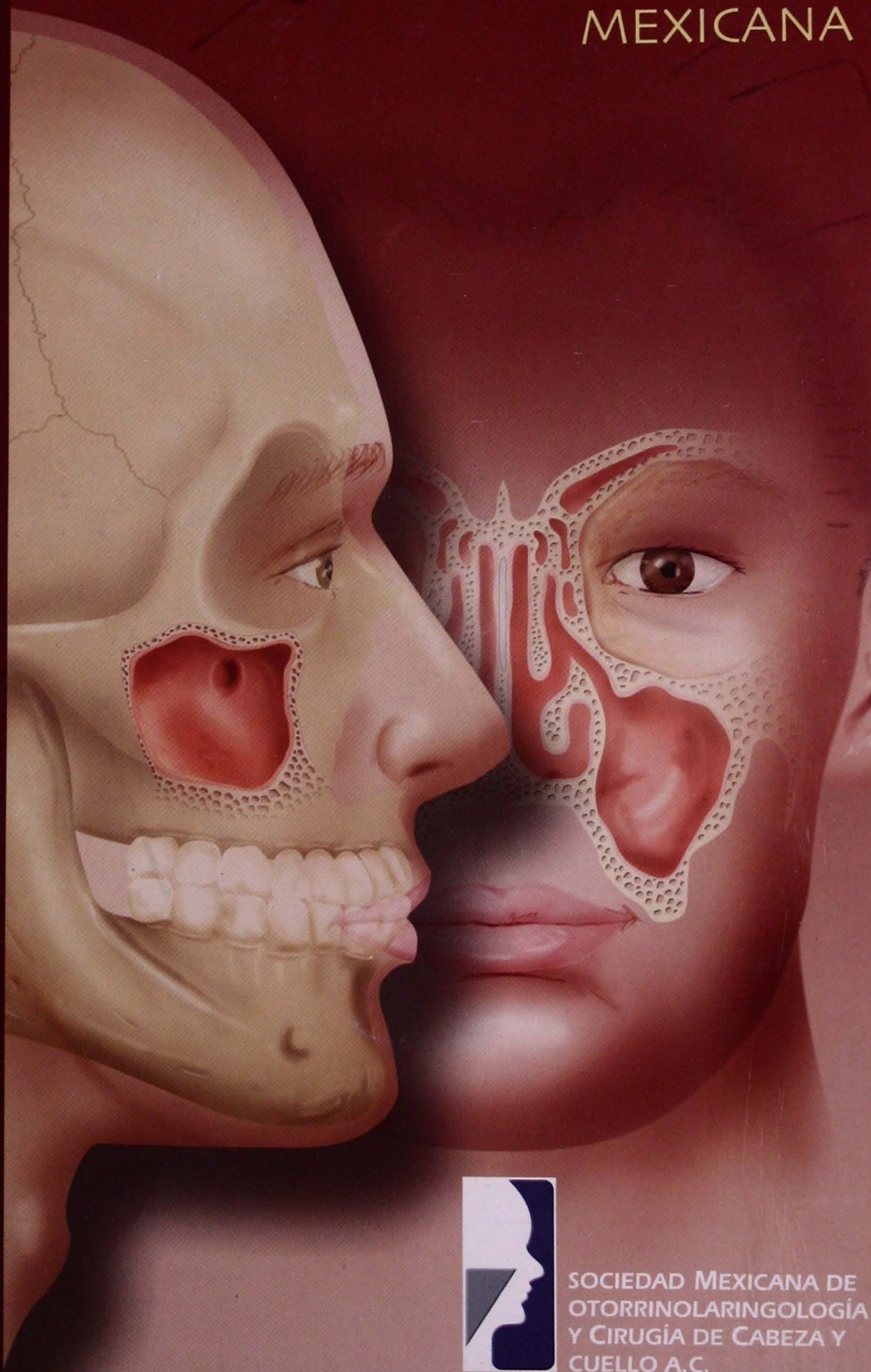
El eosarcoma metastásico de
o maxilar y oído medio.
Informe de un caso

Scintilografía con biopsia
de ganglio centinela en cáncer
de cavidad oral y correlación
con tomografía de emisión de
positrones e
immunohistoquímica

Scintigraphy with
sentinel node biopsy in oral
cavity cancer, and
correlation with positron
emission tomography image
and histopathology

Manifestaciones otovestibulares
de neurocisticercosis
paraparenquimatosa

Condrosarcoma etmoidal.
Informe de un caso



SOCIEDAD MEXICANA DE
OTORRINOLARINGOLOGÍA
Y CIRUGÍA DE CABEZA Y
CUELLO A.C.

Forma farmacéutica y formulación: Cada gragea contiene: Telitromicina 400 mg, Excipiente c/bp 1 gragea. **Indicaciones terapéuticas:** KETEK® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en pacientes a partir de los 18 años de edad, excepto para amigdalitis/faringitis en las que está indicado para pacientes desde los 13 años de edad: ◊ Neumonía adquirida en la comunidad, leve o moderada. ◊ Exacerbación aguda de bronquitis crónica. ◊ Sinusitis aguda. ◊ Amigdalitis /Faringitis debida a *S. pyogenes*. **Contraindicaciones:** ◊ Antecedentes de hipersensibilidad a telitromicina y/o alguno de los componentes de la fórmula, o a algún macrólido. ◊ Administración concomitante de KETEK® con alguno de los siguientes fármacos: cisaprida, pimozida, astemizol y terfenadina. **Precauciones generales:** Como con casi todos los fármacos antibacterianos, la diarrea, particularmente si es grave, persistente y/o sanguinolenta, que se presenta durante o después del tratamiento con telitromicina puede ser sintomática de la colitis pseudomembranosa. Si se sospecha de colitis pseudomembranosa, KETEK® debe ser suspendido inmediatamente y los pacientes deben ser tratados con terapia específica y/o medidas de soporte. Existe la posibilidad de que telitromicina prolongue el intervalo QTc del electrocardiograma en algunos pacientes. La prolongación de QTc puede inducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares, inclusive *torsades de pointes* (TdP). Por lo tanto, KETEK® debe ser evitado en pacientes con prolongación congénita del intervalo QTc, con hipokaliemia incorregible (≤ 3 mmol/L [mEq/L]), hipomagnesemia, bradicardia (< 50 bpm), y/o en pacientes a los que se administran fármacos antiarrítmicos Clase IA (p. ej. quinidina y procainamida) o Clase III (p. ej. dofetilida). En los estudios clínicos, el efecto sobre QTc fue reducido (promedio de aproximadamente 1 mseg). En estudios comparativos, se observaron efectos similares a los de claritromicina con un QTc > 30 mseg durante el tratamiento en el 7.6% y 7.0% de los casos, respectivamente. Ningún paciente de cualquiera de los dos grupos presentó un QTc > 60 mseg. No se informó de TdP u otras arritmias ventriculares graves ni de síncope relacionado, en el programa clínico, y no se identificaron subgrupos de riesgo. Se ha informado exacerbación de miastenia gravis en pacientes con miastenia gravis que fueron tratados con telitromicina. Los reportes han incluido insuficiencia respiratoria aguda de rápido inicio que puede poner en riesgo la vida, en pacientes con miastenia gravis que fueron tratados con telitromicina por infecciones de vías respiratorias. Telitromicina no se recomienda para pacientes con miastenia gravis, a menos que no estén disponibles otras alternativas terapéuticas. Si otras alternativas terapéuticas no están disponibles, los pacientes con miastenia gravis que tomen telitromicina deben ser vigilados de cerca. Los pacientes deben ser advertidos de que si manifiestan exacerbación de sus síntomas, es necesario suspender el tratamiento con telitromicina, y buscar atención médica inmediatamente. Deben instituirse medidas de apoyo como medicamento sea necesario. Telitromicina puede causar efectos secundarios que pueden reducir la capacidad para realizar ciertas tareas; por tal razón, los pacientes deben ser informados de la posibilidad de estos efectos adversos, y deben estar enterados de cómo reaccionar a este medicamento antes de conducir vehículos o operar maquinaria. **Restricciones de uso durante el embarazo y lactancia: Embarazo:** No hay datos sobre el uso de KETEK® en mujeres embarazadas. En dosis superiores a 150 mg/kg y 20 mg/kg en ratas y conejos, respectivamente, la toxicidad materna dio como resultado, retardo de la maduración fetal. KETEK® no debe usarse durante el embarazo a menos que los beneficios esperados para la paciente superen al posible riesgo para el feto. **Lactancia:** Telitromicina es excretada en la leche de animales que amamantan. No se dispone de datos correspondientes para humanos. KETEK® no debe usarse durante la lactancia a menos que los beneficios esperados para la paciente superen al posible riesgo para el recién nacido. **Reacciones secundarias y adversas:** Se ha utilizado la siguiente clasificación de frecuencias de aparición de efectos adversos: **Muy común** $\geq 10\%$; **Común** = 1 - 10% de los pacientes; **Poco común** = 0.1 - 1% de los pacientes; **Raro** = 0.01 - 0.1% de los pacientes; **Muy raro** = 0.01% o menos de los pacientes.

Organos/Sistemas	Efectos adversos				
	Muy común $\geq 10\%$	Común 1 - 10%	Poco común 0.1 - 1%	Raro 0.01 - 0.1%	Muy raro 0.01% o menos
Gastrointestinal	Diarrea	Náusea, vómito, dolor gastrointestinal, flatulencia	Estreñimiento, anorexia, moniliasis oral y estomatitis		
Alergia			Eritema, urticaria y prurito		Reacciones alérgicas graves, inclusive angioedema y anafilaxia
Sistema biliar y hepático		Aumento de enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina)		Ictericidad colestásica	
Sistema nervioso		Vértigo, cefalea	Somnolencia, insomnio, nerviosismo	Parestesia	
Sistema linfático y hemático			Eosinofilia		
Organos sensoriales		Trastorno del gusto	Visión borrosa*		
Sistema urogenital		Moniliasis vaginal			
Piel				Eccema	
Músculo-esquelético				Calambres musculares, exacerbación de miastenia gravis	
Trastornos cardiovasculares			Rubor	Arritmia atrial, hipotensión, bradicardia	

* Consistente con un leve retraso de la acomodación, y descrita como ligera y transitoria. Esto puede suceder unas horas después de haberse administrado, y resolverse generalmente sin secuelas algunas horas después.

Adicionalmente, los siguientes efectos adversos se han reportado en casos aislados: hepatitis, eritema multiforme y edema facial. **Interacciones medicamentosas y de otro género: Alimentos:** No hay interacción con los alimentos, por lo que las grageas de KETEK® pueden tomarse con o sin alimentos. **Interacciones con fármacos:** Telitromicina es un inhibidor del CYP3A4 *in vitro*. La administración concomitante de fármacos que son metabolizados principalmente por esta enzima puede provocar aumento de las concentraciones plasmáticas, lo que puede resultar eventualmente en aumento de eventos adversos. Debe tenerse precaución durante la administración concomitante de otros fármacos que son sustratos de CYP3A4 (ver **Contraindicaciones y Precauciones generales**). Telitromicina es un inhibidor ligero de CYP2D6. Telitromicina es metabolizada principalmente por el citocromo P450-3A4 (CYP3A4) y en menor grado por el citocromo P450 1A (CYP1A). En estudios de farmacología clínica se comprobaron las siguientes interacciones fármaco-fármaco: **Cisaprida:** Las concentraciones plasmáticas máximas de cisaprida (un fármaco capaz de aumentar el intervalo QT) en el estado estacionario, fueron aumentadas 70% cuando se administró concomitantemente con dosis repetidas de telitromicina, lo que provocó aumentos significativos en el QTc. En consecuencia, la administración concomitante de telitromicina y cisaprida está contraindicada (ver **Contraindicaciones**). **Digoxina:** Se ha demostrado que KETEK® aumenta las concentraciones plasmáticas de la digoxina. En voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas mínimas al estado estacionario se incrementaron 21%. Sin embargo, no se observaron cambios significativos en los parámetros del ECG ni signos de toxicidad por digoxina. Deberá considerarse el monitoreo de los efectos secundarios o de las concentraciones séricas de digoxina durante la administración concomitante de digoxina y telitromicina. **Estatinas:** Cuando la sinvastatina fue coadministrada con KETEK®, hubo un incremento

de 5.3 veces en la C_{max} y de 8.9 veces en el ABC de la sinvastatina, así como un aumento de 15 veces en la C_{max} y de 12 veces en el ABC de la sinvastatina ácida. La interacción observada es, en promedio, del mismo orden de magnitud que la observada con eritromicina. Deberán tomarse precauciones cuando telitromicina se coadministre con sinvastatina. Los pacientes deberán monitorearse cuidadosamente, en especial, a fin de detectar signos o síntomas de miopatía, dado que el riesgo de miopatía puede incrementarse con concentraciones elevadas de sinvastatina. En base a los resultados de este estudio, a las propiedades farmacocinéticas de las otras estatinas y a las interacciones reportadas para las otras estatinas debido a la inhibición de CYP3A4, cabe esperar que telitromicina produzca una interacción similar con lovastatina y una interacción menor con atorvastatina, por ello, deberán tomarse precauciones similares. Por lo que se sabe, pravastatina y fluvastatina no son metabolizadas por CYP3A4, en consecuencia, no se espera interacción alguna. **Teofilina:** Cuando se coadministró KETEK®, no hubo efecto farmacocinético de relevancia clínica sobre la formulación de liberación prolongada de teofilina. Sin embargo, la coadministración de telitromicina y teofilina debe ser separada por 1 hora, con objeto de reducir la probabilidad de efectos secundarios gastrointestinales. **Itraconazol y ketoconazol:** Los estudios de interacción de dosis múltiples realizados en sujetos jóvenes con itraconazol y ketoconazol, dos inhibidores del CYP3A4, demostraron que las concentraciones plasmáticas máximas de telitromicina fueron incrementadas 22% y 51%, respectivamente, y el ABC 54% y 95%, respectivamente. La vida media terminal de telitromicina no tuvo cambios en presencia de itraconazol y ketoconazol. Estos cambios en la farmacocinética de telitromicina no requieren ajuste de dosis, ya que la exposición a telitromicina permanece dentro de un intervalo bien tolerado. **Warfarina:** Cuando se coadministró con KETEK® en sujetos sanos, no hubieron efectos farmacodinámicos o farmacocinéticos sobre la mezcla racémica de warfarina. **Anticonceptivos orales:** En un estudio de interacción fármaco-clínica/farmacodinámica, KETEK® no interfirió con el efecto antiovitatorio de los anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y levonorgestrel. **Ranitidina, antiácidos:** La ranitidina o los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y magnesio, no evidenciaron interacción farmacocinética clínicamente relevante sobre telitromicina. **Paroxetina:** Cuando se coadministró con KETEK® no hubo efecto farmacocinético sobre paroxetina, un sustrato de CYP2D6. **Benzodiazepinas:** La administración concomitante de telitromicina con midazolam intravenoso u oral, provocó aumentos de 2 y 6 veces, respectivamente, en el ABC de midazolam, debido a la inhibición del metabolismo de midazolam dependiente de CYP3A4. Los pacientes a los que se administre concomitantemente midazolam deberán ser monitoreados y, de ser necesario, deberá considerarse el ajuste de la dosis de midazolam. Deberá actuarse con precaución cuando se coadministren otras benzodiazepinas que son metabolizadas por CYP3A4 (p. ej. triazolam y en menor medida, alprazolam). Es improbable la interacción con telitromicina en el caso de las benzodiazepinas que no son metabolizadas por CYP3A4 (p. ej. temazepam, nitrazepam y lorazepam). **Sotalol:** Se ha demostrado que KETEK® reduce la C_{max} de sotalol en un 34% y el ABC en un 20%, debido a una disminución de la absorción. **Rifampicina:** La C_{max} y el ABC de KETEK® fueron disminuidas 79% y 86%, respectivamente, durante la administración concomitante de rifampicina y KETEK® en dosis repetidas. Debe evitarse el tratamiento con KETEK® durante 2 semanas y después del tratamiento con inductores de CYP3A4 (tales como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y el extracto de *Hypericum perforatum* [St. John's wort]). **Metoprolol:** Cuando el metoprolol fue coadministrado con KETEK®, hubo un aumento de aproximadamente 38% sobre la C_{max} y el ABC de metoprolol, sin efecto sobre la vida media de eliminación de metoprolol. La exposición de KETEK® no es modificada con la administración concomitante de dosis únicas de metoprolol. **Las siguientes interacciones con otros fármacos no se han estudiado con telitromicina pero se han descrito con macrólidos: Alcaloides derivados del cornejo de centeno (tales como ergotamina y dihidroergotamina):** Se ha informado de vasoconstricción grave ("ergotismo"), posiblemente con necrosis de las extremidades, cuando los antibióticos macrólidos fueron coadministrados con alcaloides derivados del cornejo de centeno. Sin datos adicionales, no se recomienda la administración concomitante de KETEK® y estos fármacos. **Pimozida, astemizol y terfenadina:** Se ha informado que los macrólidos alteran el metabolismo de estos fármacos y aumentan sus concentraciones séricas. Esto puede resultar en prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, que incluyen taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y *torsades de pointes*. Por analogía, está contraindicada la administración concomitante de telitromicina y cualquiera de estos fármacos. **Otras interacciones:** Fármacos metabolizados por el sistema del citocromo P450, tales como quinidina, carbamazepina, ciclosporina, hexobarbital, disipramida y fenitoína: Es posible que se observe aumento de las concentraciones séricas de estos fármacos cuando se coadministren con telitromicina. **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad: Carcinogénesis:** No se han llevado a cabo estudios de largo plazo en animales, para determinar el potencial carcinogénico de KETEK®. **Toxicidad reproductiva:** Telitromicina no fue teratogénica en ratas ni en conejos. En dosis superiores a 150 mg/kg y 20 mg/kg en ratas y conejos, respectivamente, la toxicidad materna dio como resultado, retardo de la maduración fetal. Una ligera reducción en los índices de la fertilidad fue observada en ratas con dosis superiores a 150 mg/kg, tóxicas para las crías. **Genotoxicidad:** No se observó evidencia de genotoxicidad con telitromicina en los siguientes cuatro ensayos: mutación genética en células bacterianas, mutación genética en células de mamíferos, aberración cromosómica en linfocitos humanos y en la prueba del micronúcleo en el ratón. **Otras toxicidades:** En los estudios de toxicidad con dosis repetidas de telitromicina administradas durante 1, 3 y 6 meses en la rata, el perro y el mono, se demostró que el hígado fue el principal blanco de toxicidad, con aumentos de enzimas hepáticas y evidencia histológica de daño. Estos efectos presentaron una tendencia a la regresión después del cese del tratamiento. Las exposiciones plasmáticas basadas en la fracción libre del fármaco, en los niveles sin observación de efectos adversos, oscilaron entre 1.6 a 13 veces la exposición clínica esperada. Se ha observado fosfolipidosis (acumulación intracelular de fosfolípidos) que afecta a varios órganos y tejidos (p. ej. hígado, riñón, pulmón, timo, bazo, vesícula biliar, nodos linfáticos mesentéricos, tracto gastrointestinal) en ratas y perros, a los que se administró telitromicina en dosis repetidas de 150 mg/kg/día o más durante un mes, y de 20 mg/kg/día o más durante 3 - 6 meses. Esta administración corresponde a concentraciones de exposición sistémica del fármaco libre de al menos 9 veces las concentraciones esperadas en humanos después de un mes, y de menos de una vez la concentración esperada en humanos después de 6 meses, respectivamente. Al suspender el tratamiento hubo evidencia de reversibilidad. Se desconoce el significado de estos hallazgos para el humano. Los estudios farmacológicos señalaron un efecto de prolongación tanto del intervalo QTc en perros, como de la duración del potencial de acción en fibras de Purkinje de conejo *in vitro*. Estos efectos se observaron con concentraciones de fármaco libre 8 a 13 veces las circulantes en el uso clínico. **Dosis y vía de administración:** Dosis estándar y duración del tratamiento en adultos: En adultos y adolescentes a partir de los 13 años de edad, la dosis recomendada es 800 mg una vez al día, es decir, dos grageas de 400 mg una vez al día. De acuerdo a la indicación, la duración del tratamiento será la siguiente: • Neumonía adquirida en la comunidad: 800 mg, una vez al día, durante 7 a 10 días. • Exacerbación aguda de bronquitis crónica: 800 mg, una vez al día, durante 5 días. • Sinusitis aguda: 800 mg, una vez al día, durante 5 días. • Amigdalitis/Faringitis: 800 mg, una vez al día, durante 5 días. **Poblaciones especiales: Pacientes pediátricos:** No se ha establecido aún la eficacia y seguridad de telitromicina en poblaciones pediátricas de menos de 13 años de edad. **Pacientes de edad avanzada:** Con base únicamente en la edad, no es necesario ajuste alguno de la dosis en pacientes de edad avanzada. **Insuficiencia hepática:** No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, a menos que la función renal esté severamente deteriorada. **Insuficiencia renal:** No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En presencia de insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min), la dosis deberá reducirse a la mitad (es decir, 400 mg una vez al día). **Poblaciones especiales:** En pacientes hemodializados, las grageas deberán administrarse después de la sesión de diálisis, en los días de diálisis. **Administración:** Las grageas de KETEK® pueden ser administradas con o sin los alimentos. **Sobredosisificación o ingesta accidental: manifestaciones y manejo (antídotos):** En caso de sobredosis aguda, debe realizarse vaciamiento gástrico ya sea induciendo vómito o lavado gástrico. Los pacientes deben ser observados cuidadosamente (p. ej. ECG, electrolitos), y dando tratamiento sintomático y de soporte. Debe mantenerse una hidratación adecuada. **Presentaciones:** Caja con 10 grageas, en envase de burbuja. **Legendas de protección:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. Una información para prescribir más amplia puede ser solicitada al representante médico o directamente al laboratorio. **AVENTIS PHARMA, S.A. DE C.V. Oficinas:** Av. Universidad No. 1738, 04000, Coyoacán, México, D.F. **Planta:** Acueducto del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial Cooyoacán, 52740 Cooyoacán, Edo. de México. © Marca registrada.

Reg. No. 372M2001 SSA IV. No. de autorización de la IPP:GEAR 211057/R 2001. Fecha de autorización: Agosto 2001.

Referencias bibliográficas.

- Sagunir R. Barriers to the effective management of Respiratory tract infections in the community. *Journal of Infectious Disease*. 2001; 29(suppl. 2): 3-10.
- Barman JA, Figgitt DP. Telithromycin. *Drug*. 2000. 61(6):815-29.

Ketek[®]
TELITROMICINA



primer Ketólido para las infecciones respiratorias

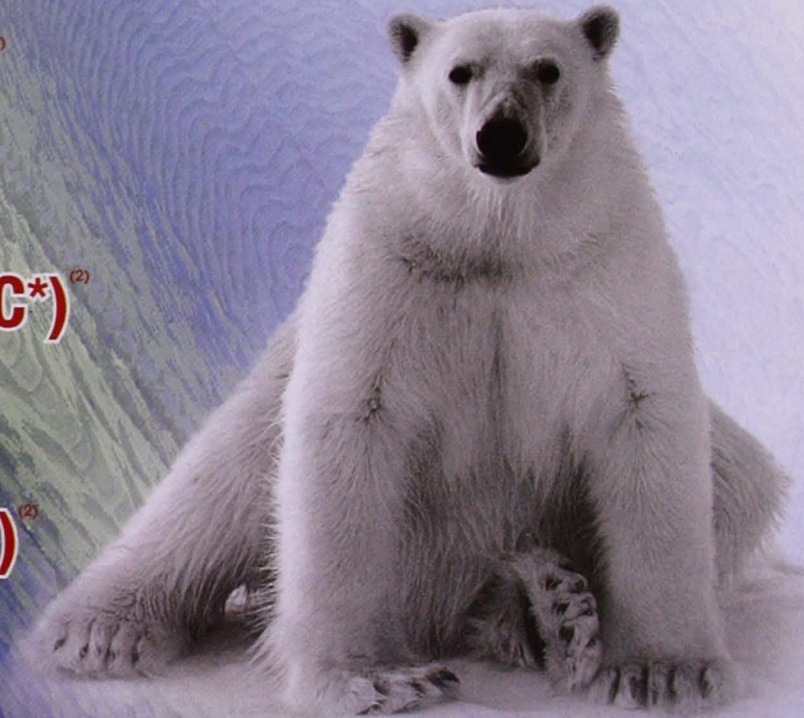
Potente actividad sobre un amplio espectro
de patógenos respiratorios⁽¹⁾ en:

 **SINUSITIS AGUDA**⁽²⁾

 **BRONQUITIS (EABC*)**⁽²⁾

 **NEUMONIA (NAC**)**⁽²⁾

 **FARINGITIS / AMIGDALITIS**⁽²⁾



Efectivo régimen de corta duración,
5 días de tratamiento^{***}

* Exacerbación de Bronquitis Crónica.

** Neumonía Adquirida en la Comunidad.

*** Excepto Neumonía Adquirida en la Comunidad, que requiere de 7 - 10 días de tratamiento.

**ANALES DE
OTORRINOLARINGOLOGÍA
MEXICANA**

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

Dirección de correo electrónico: aom@smorlccc.org.mx

DIRECTOR-EDITOR

MARCOS ANTONIO RODRÍGUEZ PERALES

EDITOR EN JEFE

DANIEL BROSS SORIANO

EDITORES ASOCIADOS

Arch Tirado Emilio
Arrieta Gómez José R.
Azuara Pliego Enrique

Hernández Palestina Mario
Martín Biasotti Fernando
Mena Ayala Julio César A.

Navarro Meneses Rafael
Novelo Guerra Edgard
Pane Pianesse Carlo

CONSEJO EDITORIAL

Campos Navarro Luz Arcelia. Méx. D.F.
Chavola Magaña Rogelio. Méx. D.F.
Collado Corona Miguel Ángel. Méx. D.F.
Covera Behar Gonzálo. Méx. D.F.
Cruz Ponce Jorge. MTY, N.L.
Dávalos Valenzuela Roberto. Morelia Mich
De la Garza Hesles Héctor. México, D.F.
Espinosa Ulloa Rafael. Hermosillo, Son.
Fajardo Dolci Germán. Méx. D.F.
Fandiño Izundegui Jaime. Méx. D.F.
García García Miguel Ángel. Méx. D.F.
García Palmer Rafael. Méx. D.F.
González Romero Armando. Guad. Jal.
Gutiérrez Marcos José Ángel. Méx. D.F.
Hernández López Xochiquetzal. Méx. D.F.
Hernández Orozco Francisco. Méx. D.F.

Kume Omine Masao. Méx. D.F.
López Lizárraga Eduardo. Guad. Jal.
López Sanabria Karina. Méx. D.F.
Martín Armendáriz Luis G. Jalapa, Ver.
Medina Godínez José Luis. Guad. Jal.
Ramírez García Arturo. Méx. D.F.
Ramírez Ojeda Héctor. Méx. D.F.
Ramírez Oropeza Fernando. Puebla, Pue.
Reynoso Othon Jesús. Hermosillo, Son.
Romero Fernández Fernando. Méx. D.F.
Rosete de Díaz Marta. Méx. D.F.
Sánchez Marle Juan Felipe. Méx. D.F.
Soda Merhy Antonio. Méx. D.F.
Toledo de Coutinho Heloisa. Méx. D.F.
Vilar Puig Pelayo. Méx. D.F.

CONSEJO EDITORIAL EXTANJERO

Casiano Roy R. Miami, FL.
Cernea Claudio. Sao Paulo, BR
De la Cruz Antonio. Los Ángeles, C.A.
Draf Wolfgang. Fulda. Alemania.
Gantz J. Bruce. Iowa City
Lee K.J. Boston MA

Myers Eugene. Pittsburgh, M.A.
Paparella Michael. Minneapolis, MN.
Papel Ira. Washington, DC.
Tardy Eugene. Oak Park, IL.
Waltzman Susan. New York NY.
Weinstein Gregory. Philadelphia PA

EDITORES ASOCIADOS PARA LA PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA

Carlos Iglesias Ramos México D.F. Manuel López Atristain. Méx. D.F.

Publicada por la

SOCIEDAD MEXICANA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

Presidente: Víctor E. Vera Martínez
Secretario: Rogelio Chavolla M.

Vice-Presidente: Guillermo Alatorre S.B.
Tesorero: Rafael Zárate García

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. 743-92

Certificado de licitud de contenido No. 4877 Certificado de licitud de título No. 6442 Registro I.S.S.N. No. 16665-5672. 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.

Esta Revista se encuentra Indexada a : LILACS, ARTEMISA Y MEDIC LATINA.

GUPO EDITORIAL DE PUBLICACIONES MÉDICAS, S.A. DE C.V.

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



PRONTO

Contenido

- 6 Editorial
Tecnología como factor determinante en la evolución de la otorrinolaringología
-

Editorial
Technology as determinant factor to the otorhinolaryngology evolution

Rodríguez-Perales Marcos Antonio

- 10 Nuevos abordajes en el manejo del vértigo periférico: eficacia y seguridad de dos antagonistas de los canales de calcio en un estudio multicéntrico, doble ciego de 12 semanas
-

New approaches in the management of peripheral vertigo: efficacy and safety of two calcium antagonists in a 12 week-long multicentric, double-blind study

Pane-Pianesse Carlo, Vales-Hidalgo Lourdes Olivia, Hinojosa-González Ramón, Esteinou-Madrid Cecilia, Cruz-Ponce Jorge Enrique, Mañé-Ramírez Alberto, Martínez-Morán Luis, Poo-Arenas José Enrique, Torres y Gutiérrez-Rubio Arturo

- 21 Revisión y descripción microscópica de la membrana basal de la mucosa de la laringe humana, observada con el microscopio confocal
-

Microscopic revision and description of the basement membrane of human larynx, observed with a confocal microscope

Ortega-Rangel Juan Ambrosio, Perea-Paz Juan Martín, Molina-Téllez Eduardo, Espinosa-Villanueva Jesús

29 Osteosarcoma metastásico de seno maxilar y oído medio.
Reporte de un caso

Metastatic osteogenic sarcoma of maxillary sinus and middle ear. Case report

Ordóñez-García Rafael, Oserín-García Lyssette, Valverde-Covarrubias América, Cruz-Hernández Joel, Shoup-Fierro Claudia, Pérez-Tobar María del Carmen, García-Gallardo Martha

37 Linfocentellografía con biopsia de ganglio centinela en cáncer de cavidad oral y correlación con tomografía de emisión de positrones e inmunohistoquímica

49 Lymphoscintigraphy with sentinel node biopsy in oral cavity cancer, and correlation with positron emission tomography image and histopathology

Civantros Francisco J, Jarrard-Goodwin William, Gómez Carmen, Whiteman Michelle, Moffat Fred, Duque Carlos, Cambronero Efraín, López Edgardo A, Pedroso Felipe

61 Manifestaciones otovestibulares en neurocisticercosis extraparenquimatosa

Otovestibular manifestations in extraparenchymal neurocysticercosis

Hernández-Gómez Laura, García-Sánchez Guillermina, Gómez-Torres David Omar, Martínez-Cruz Carlos Fabián

65 Condrosarcoma etmoidal. Reporte de un caso

Ethmoidal chondrosarcoma. Case report

Rodríguez-Perales Marcos Antonio, Almonte-Murillo María

Editorial

TECNOLOGÍA COMO FACTOR DETERMINANTE EN LA EVOLUCIÓN DE LA OTORRINOLARINGOLOGÍA

Actualmente vivimos los inicios de un siglo que lleva en sí la responsabilidad de toda una gama de acontecimientos ocurridos en el siglo XX, en el cual surgió un impresionante empuje en varios aspectos, de los cuales son sumamente notorios los avances que la tecnología ha aportado a la vida humana. Éstos van desde cosas tan básicas como las telecomunicaciones y la electrónica, las cuales tienen estrecha relación con cualquier clase y nivel social, hasta aquéllos avances que incumben a la humanidad pero que sólo están al alcance y responsabilidad de unos cuantos científicos e intelectuales y que sin lugar a dudas han generado una revolución en las actividades y resultados de los individuos.

El siglo XX es sin duda un período que lleva la vida de los individuos a un nivel lleno de comodidades, de resultados más óptimos con menos esfuerzo, de incremento en la productividad, etc. Sin embargo, estos beneficios no siempre están al alcance de la población mundial y generan una nueva forma de discriminación y marginación social, que no dependen del individuo sino del medio en que se desarrolla y de la accesibilidad a los avances tecnológicos de reciente o mediana aparición.

En medicina, los avances tecnológicos representan actualmente no sólo un instrumento de apoyo diagnóstico y terapéutico, sino también un medio que apoya la enseñanza médica continua, proporcionando al médico una exactitud diagnóstica y terapéutica muchas veces "a prueba de errores". Eso genera, obviamente, una diferencia abismal entre médicos con acceso a la tecnología "de punta", y los que por diversas cuestiones no cuentan con capacidad estructural para poner en práctica los avances terapéuticos. Esto repercute en la diversidad de resultados diagnósticos y terapéuticos en diferentes sectores de la sociedad, no sólo dentro de un país sino también entre países.

En otorrinolaringología, los avances tecnológicos y el acceso a los mismos representan un arma elemental en el manejo del paciente, además de la actualización académica del médico especialista, lo cual genera competencia académica, intelectual y laboral. Entre lo que debemos comentar como preámbulo

está el acceso del médico a los medios de comunicación a distancia, tecnología aplicada en todas las ramas médicas y que se ha utilizado desde mediados del siglo pasado. Día con día presenta mayor avance e interés, muestra de ello son las teleconferencias, que proporcionan al médico la capacidad de asistir a cursos o congresos de alto reconocimiento mundial que en otros tiempos hubieran requerido desplazarse al sitio del evento. En la actualidad sólo se requiere de una conexión y un monitor para presenciar conferencias a cientos de kilómetros de distancia, para las que en algunas ocasiones se cuenta incluso con traducción simultánea.

Otro aspecto relacionado con las telecomunicaciones es el uso de Internet. A pesar de ser un medio de alto riesgo para obtener información poco veraz y de dudosa procedencia, permite por otra parte acceso a información que antes sólo se podía obtener con suscripción a un medio informativo, como las revistas, que publicaban las experiencias médicas de otras regiones del mundo o las actualidades médicas. Actualmente es posible contar con estudios de reciente publicación y confiabilidad académica en cuestión de minutos.

Por otro lado, en el aspecto diagnóstico-terapéutico, específicamente en nuestra especialidad, es de gran trascendencia la aparición del neuronavegador, que con apoyo de estudios de imagen como resonancia y tomografía ha dado un giro a la cirugía endoscópica en otorrinolaringología. La endoscopia ya había revolucionado en gran escala a la actividad quirúrgica del médico otorrinolaringólogo. Ahora, con apoyo del neuronavegador, es capaz de orientar anatómicamente al cirujano a fin de obtener mejores resultados trans y postoperatorios, aunque desafortunadamente no se encuentra al alcance de todos los niveles sociales ya que se requiere equipo especial de costo elevado, difícilmente accesible para todas las instituciones de salud. Sin embargo, el uso del neuronavegador ha repercutido también en los tiempos quirúrgicos de procedimientos, que en algunas ocasiones incrementan el tiempo quirúrgico por requerir personal capacitado para el uso del equipo y la preparación preoperatoria del paciente, lo cual resulta en un incremento en tiempo y costos. A pesar de ello, representa una mayor seguridad transoperatoria, creándose por tanto una polémica entre los pros y los contras.

Los avances terapéuticos han favorecido ampliamente a pacientes que antes no contaban con opciones terapéuticas, para los que actualmente existe la posibilidad de resolver sus padecimientos. Tal es el caso del implante coclear, desde 1960 objeto de estudio y aplicación terapéutica con resultados impresionantes en la audición de pacientes con deficiencia auditiva marcada, pero que sigue siendo un manejo terapéutico poco disponible para la población en general, a pesar de las décadas de las que ha sido estudio, ya que su costo es extremadamente elevado.

Asimismo, la tecnología ha generado el nacimiento de materiales biocompatibles, como el uso de titanio para crear material de osteosíntesis, que ha revolucionado el manejo del trauma facial ya que es de muy bajo peso molecular, sumamente maleable, tiene una biocompatibilidad extraordinaria y es altamente resistente a la

corrosión, cualidades que lo hacen el material de elección para manejo del trauma facial. Podemos mencionar también al alloderm, material no sintético con alta biocompatibilidad que ha sido utilizado ampliamente en sitios como el oído en perforaciones timpánicas o en perforaciones del septum nasal, que elimina la necesidad de tomar un injerto y es un material relativamente accesible. Sin embargo, las ventajas en relación al tejido tomado del paciente siguen en discusión en relación con los resultados.

Finalmente, cabe mencionar la presencia de cirugía con láser en otorrinolaringología, la cual ha contribuido ampliamente a la especialidad, ya que es utilizada en todas las ramas de la otorrinolaringología como laringe, oído e incluso nariz. Es también utilizada en cirugía funcional y estética (por ejemplo, en el manejo de rinofima), proporciona mejor control trans y postoperatorio, favorece un manejo exacto de las lesiones y contribuye a resultados favorables a largo plazo o bien a un período más prolongado, tal como se observa en el manejo de papilomatosis laríngea.

En la actualidad la tecnología ha invadido todas las áreas de la ciencia, la cultura y la sociedad en general, dando como resultado el cambio y evolución de la vida cotidiana. Lo que antes era útil ahora se encuentra en una página del pasado, limitando la integración a la sociedad de aquellos que no cuentan con los aportes tecnológicos actuales. En el campo médico podemos considerar a la tecnología como un aspecto indispensable en la formación del médico actual. No sólo es herramienta, sino parte fundamental en el desempeño laboral y académico; a pesar de ello, sólo se encuentra disponible para una minoría de médicos y, consecuentemente, para una pequeña parte de la población.

En otorrinolaringología, la repercusión de la tecnología ha generado cambios trascendentales para aquellos con acceso a los elementos de actualidad, siendo éste el motivo por el cual las publicaciones médicas han sido y seguirán siendo del dominio de quienes por sus posibilidades estructurales puedan ir a la par del avance y revolución tecnológicos. Éste es un factor para el rezago de instituciones, e incluso países, que no cuenten con infraestructura capaz de ir al ritmo de la evolución científica actual, a pesar de que los resultados sin equipo de actualidad sigan siendo óptimos y de que los costos se incrementen progresivamente a la par que aumenta la comodidad y, principalmente, la tranquilidad y seguridad del proceder médico.

Dr. Marcos A. Rodríguez Perales
Director-editor

Dr. Efrén Montiel Gutiérrez

Para el
control efectivo y seguro
del

VÉRTIGO



Nimotop®

Siempre en mente...

actúa desde su origen

- **EQUILIBRA** las concentraciones de calcio entre perilinfa y endolinfa.¹
- **Reduce** los episodios de Vértigo con una mínima incidencia de efectos secundarios.²

Por su eficacia y tolerabilidad, Nimotop es el tratamiento de elección en el control del Vértigo.¹

Bibliografía:

1. Lassen LF, Hirsich BE, Kamerer DB. Use of Nimodipine in the Medical Treatment of Ménière's Disease: Clinical Experience. *The American Journal of Otolaryngology*. 1996, 17: 577-580.
2. Pane C., et al. New Approches to the managment of Peripheral Vertigo; Efficacy and Safety of Two Calcium Antagonists in a 12 weak Multinational Double Blind Study. *Otolaryngology & Nuerology*. 23:357-363, 2002.



Nuevos abordajes en el manejo del vértigo periférico: eficacia y seguridad de dos antagonistas de los canales de calcio en un estudio multicéntrico, doble ciego de 12 semanas

*Pane-Pianesse Carlo, *Vales-Hidalgo Lourdes Olivia, *Hinojosa-González Ramón, *Esteinou-Madrid Cecilia, ***Cruz-Ponce Jorge Enrique, **Mañé-Ramírez Alberto, ****Martínez-Morán Luis, *****Poo-Arenas José Enrique, *****Torres-Gutiérrez Rubio Arturo

Resumen

Con el objetivo de evaluar la eficacia y perfil de seguridad de 30 mg de nimodipino, tableta oral (una tableta con el desayuno, una en la comida y una en la cena) o una cápsula oral de 150 mg de cinnarizina (con la cena) durante 12 semanas, se condujo un estudio piloto, comparativo, multicéntrico y doble ciego en centros de tercer nivel. Un total de 109 pacientes cubrieron los criterios del estudio, de los cuales 100 pacientes adultos terminaron el estudio, 70 mujeres y 30 hombres cuyas edades fluctuaron entre los 33 y 65 años. Se utilizaron dos antagonistas del calcio para el tratamiento de vértigo (51 pacientes se trataron con nimodipino y 49 con cinnarizina), se mantuvo a todos los pacientes con el mismo régimen de dosis hasta que completaron 12 semanas de tratamiento. Al final del período, los pacientes fueron evaluados en intervalos de 2 y 4 semanas; una evaluación adicional fue hecha en la semana 14 para determinar la recurrencia del vértigo en el período postratamiento. La respuesta fue evaluada utilizando el índice de intensidad del vértigo, el cual es una evaluación del número de episodios de vértigo en un período determinado de tiempo y cada episodio es medido de acuerdo con su intensidad. El tratamiento de nimodipino redujo la incidencia de episodios de vértigo moderado en 71.8%, y los episodios de vértigo grave en 91.8%. El tratamiento con cinnarizina disminuyó la incidencia de episodios de vértigo moderado en 69.1%, y los episodios de vértigo grave en 72.7%. El número de pacientes con episodios de vértigo grave fue mayor en el grupo de nimodipino. Ambos compuestos mostraron perfil de seguridad similar. Estos datos confirman la marcada eficacia de ambos tratamientos (nimodipino y cinnarizina) en el tratamiento del vértigo vestibular. Clínicamente, el nimodipino se relacionó con una mayor eficacia que la cinnarizina.

Palabras clave: antagonista de los canales de calcio, sistema vestibular, electronistagmografía, vértigo periférico, tratamiento, nimodipino, cinnarizina.

Abstract

To evaluate the efficacy and safety profile of one 30 mg nimodipine oral tablet t.i.d (one tablet with breakfast, one with lunch and one with dinner) or one 150 mg cinnarizine oral capsule q.d. (with dinner) during 12 weeks, we designed a comparative, double blind, multicentric pilot study in a tertiary referral center. A total of 109 patients met the study criteria; 100 adult patients completed the study, 70 women and 30 male whose ages ranged from 33 to 65 years. Two calcium antagonists were used to treat vertigo (51 on nimodipine and 49 on cinnarizine), all patients were maintained on the same dosage regimen until they had completed 12 weeks of treatment. Patients were then evaluated at 2-week and 4-week intervals, and an additional evaluation was made at week 14 to determine vertigo recurrence in the posttreatment period. The response was evaluated using the vertigo severity index, which is a count of vertigo episodes in a given time period with each episode weighted according to its intensity. Nimodipine treatment decreased the incidence of moderate vertigo episodes by 71.8%, and decreased severe vertigo episodes by 91.8%. Cinnarizine treatment decreased the incidence of moderate vertigo episodes by 69.1%, and

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Dr. Manuel Velasco Suárez" de la S.S. México. **Centro de Especialidades Médicas (CEM), México. *Hospital Universitario "José E. González", México. ****Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías" del ISSSTE, México. *****BAYER DE MEXICO S.A. DE C.V., México.*

decreased severe vertigo episodes by 72.7%. Nimodipine and cinnarizine exhibited similar safety profiles. These data confirm the marked efficacy of both nimodipine and cinnarizine in the treatment of vestibular vertigo; clinically the nimodipine presents a higher effectiveness profile than the cinnarizine.

Key words: calcium antagonist, vestibular system, electronystagmography, peripheral vertigo, therapy, nimodipine, cinnarizine.

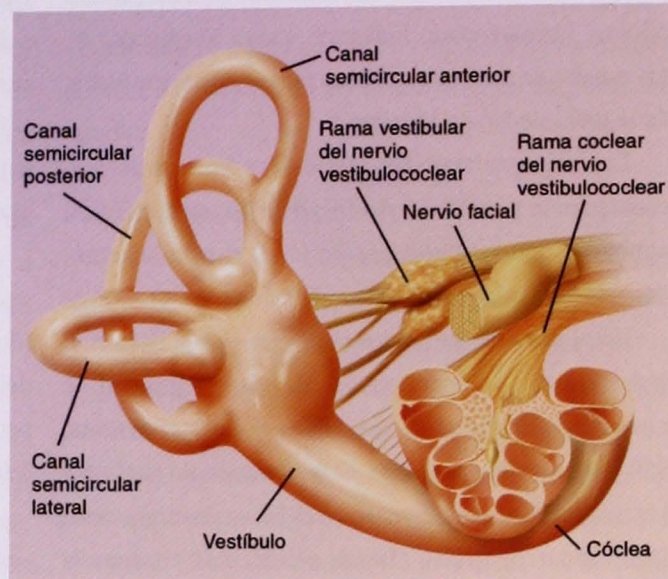
Introducción

El vértigo es una ilusión de movimiento rotatorio, sea del cuerpo o de los objetos que lo rodean. Habitualmente las crisis de vértigo se acompañan de ciertos síntomas autonómicos, tales como sudoración, náuseas y vómitos. Un signo observado frecuentemente es el nistagmo (movimiento ocular involuntario). Estos síntomas y sensaciones pueden ser persistentes y permanentes, o pasajeros y aparecer espontáneamente.

La interacción entre el sistema vestibular y los centros nerviosos superiores es factor determinante en el vértigo, pero pueden intervenir muchos otros factores.¹ El vértigo puede ser generado por lesiones en distintas localizaciones, tales como oído interno, receptores de estiramiento paravertebrales profundos del cuello, centros de conexión óculo-vestibulares en el tallo cerebral y el cerebelo y las vías propioceptivas talámicas y corticales. Las lesiones asociadas con vértigo, como la laberintitis, frecuentemente producen síntomas y signos auditivos, tales como hipoacusia, acúfenos y sensación de presión o plenitud en el oído.

El vértigo se puede originar en el oído o en el cerebro. Si se origina en el oído, se le denomina periférico. Las causas periféricas de vértigo son enfermedad de Ménière, trauma acústico, laberintitis y neuronitis vestibular. El nistagmo vertical y el rotatorio indican un origen central, ya que no pueden ser provocados por una lesión periférica aislada. En las lesiones periféricas, los movimientos oculares provocados corresponden con el plano del conducto semicircular estimulado; por ejemplo, cuando está comprometido el conducto semicircular horizontal, su estimulación no generará nistagmo rotatorio. El nistagmo posicional sin vértigo indica una lesión central.

Existen sólo unos pocos fármacos (antihistamínicos, anticolinérgicos, entre otros) que pueden



indicarse para el tratamiento de pacientes con vértigo. Lamentablemente, estos fármacos no siempre son eficaces y sus eventos colaterales pueden causar problemas. Los bloqueadores de los canales de calcio son una alternativa promisoriosa de otros fármacos administrados actualmente para tratar el vértigo, pero no se han evaluado en forma adecuada. Dos de los antagonistas de los canales de calcio que con mayor frecuencia se indican para el tratamiento del vértigo son cinnarizina y flunarizina.² Se ha observado que cinnarizina inhibe el mareo y el nistagmo posrotacionales, pero no se conoce con exactitud su mecanismo de acción.³ Es posible que los bloqueadores de los canales de calcio actúen como inhibidores vestibulares a nivel de los canales de calcio de las células ciliadas del vestíbulo.³ Sin embargo, los bloqueadores de los canales de calcio a menudo provocan actividad anticolinérgica o antihistamínica y no se ha determinado la importancia relativa del bloqueo de los canales de calcio con respecto a otros mecanismos por los que estos fármacos pueden generar inhibición vestibular.⁴

Los bloqueadores de los canales de calcio deprimen la actividad vestibular en los humanos,⁵ y su eficacia clínica se ha demostrado en estudios doble ciego y controlados. Se ha reportado que estos fármacos son eficaces para tratar algunas formas de vértigo periférico.⁶ Por ejemplo, los resultados de un estudio piloto y no controlado indicaron que el bloqueador de los canales de calcio nimodipino es eficaz para profilaxis de la enfermedad de Ménière.⁵

Los antagonistas del calcio se administran frecuentemente para tratar el vértigo de origen periférico, aunque ningún estudio previo ha evaluado sistemáticamente su eficacia en esta indicación.

En el presente estudio multinacional, multicéntrico y doble ciego comparamos la eficacia y seguridad de nimodipino, 30 mg tres veces al día, con las de cinarazina, 150 mg una vez por día, en el tratamiento de pacientes con vértigo sin lesión central. El objetivo de este estudio fue brindar una base clínica sólida para evaluar la indicación de los antagonistas del calcio en el tratamiento del vértigo periférico.

Material y métodos

Pacientes

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de vértigo de origen vestibular o periférico.

Se excluyeron del estudio a los pacientes con signos de compromiso oculomotor vestibular central o de lesión focal. Otros criterios de exclusión fueron entidades de etiología tóxica endógena (uremia, diabetes, hapatopatías), imágenes de aplastamiento vertebral en las radiografías de columna cervical, compresión o desplazamiento intervertebral, antecedentes de evento vascular cerebral o infarto agudo del miocardio dentro de los cuatro meses previos, epilepsia, disfunción renal grave (creatininemia ≥ 2.5 mg/dL) o disfunción hepática grave (valores de aspartatoamino-transferasa [AST] o alaninoamino-transferasa [ALT] ≥ 1.8 veces por encima de los normales). Tampoco se les permitió participar a los pacientes que habían recibido dentro de las dos semanas

del inicio del estudio vasodilatadores centrales, anticonvulsivantes, antidepresivos, alfametildopa o neurolépticos. Se desalentó el consumo de bebidas alcohólicas durante el estudio. Ninguno de los sujetos del estudio presentaba hipertensión descontrolada. También se excluyeron a los pacientes que en los exámenes de escrutinio (electronistagmografía [ENG], audiometría, potenciales evocados y Doppler transcraneal) presentaban signos compatibles con una enfermedad con tratamiento bien establecido distinto al de los antagonistas del calcio.

Se exceptuaron los pacientes cuyo tratamiento podía postergarse durante un mínimo de 16 semanas (duración total del estudio) y que requerían tratamiento del vértigo durante ese período. Por ejemplo, algunos pacientes con enfermedad de Ménière cumplían este criterio.

Todos los casos de vértigo tenían al menos dos semanas de evolución antes de ser seleccionados para el estudio. El protocolo fue aprobado por los comités de ética de todos los centros participantes. Cada paciente brindó su consentimiento de informado, por escrito y con testigos, antes de incorporarse al estudio.

Diseño del estudio

Estudio piloto, multicéntrico, prospectivo, comparativo entre grupos paralelos, controlado, aleatorio y doble ciego, desarrollado en cuatro centros de la República Mexicana (Distrito Federal, Mérida, Yuc., Monterrey, N.L. y Guadalajara, Jal.)

La asignación aleatoria de los pacientes fue realizada por un centro de operaciones de investigación clínica y todos los centros de estudio desconocían la asignación. La duración del estudio fue de 17 meses. El reclutamiento de pacientes requirió de 53 semanas. El tiempo total de participación de cada paciente en el estudio fue de 16 semanas.

Durante una fase de pretratamiento, con dos semanas de duración se administró placebo. Después de esta fase los pacientes fueron asignados de manera aleatoria a los dos grupos de tratamiento. La fase de

tratamiento tuvo una duración de 12 semanas, seguida por un período de postratamiento de dos semanas adicionales.

Los pacientes se evaluaron en la visita 1 (visita de selección), seguida por un período de pretratamiento de dos semanas de duración administrándose sólo placebo y evaluándose en este lapso los criterios de inclusión y exclusión, así como realizando los exámenes de laboratorio y gabinete programados. El tratamiento con el medicamento en estudio se inició en la visita 2 (basal). Las variaciones en la intensidad de los episodios de vértigo después del tratamiento con nimodipino o cinarizina se evaluaron a través de la comparación de los valores basales determinados en las semanas -2 y 0 (visita 1 y visita 2) con los valores registrados durante las últimas cuatro semanas de tratamiento, incluidas las semanas 8 a 12 (visitas 4 y 5). Los pacientes suspendieron cualquier otra forma de tratamiento del vértigo antes de incorporarse al estudio.

Técnicas de evaluación

A lo largo de todo el estudio, incluido el período de pretratamiento, se solicitó a los pacientes que cumplieran las instrucciones entregadas en la visita inicial y que se sometieran a los métodos de evaluación. También se les solicitó que se sometieran a las siguientes evaluaciones: exámenes audiológico y neurológico, ENG,^{7,8} audiometría,⁹ potenciales evocados¹⁰ y Doppler transcraneal.^{11,12} Se efectuaron ENG al comienzo del estudio (pretratamiento), a la mitad del tratamiento medicamentoso y al final de éste (semana 12). En cada visita se registró a intervalos de cuatro semanas, además de otras pruebas, la adherencia al tratamiento, la eficacia terapéutica y los resultados de los exámenes de laboratorio.

El tratamiento se dividió en tres fases. En la fase pretratamiento los pacientes tomaron por vía oral un comprimido placebo de 30 mg de nimodipino, tres veces al día, y una cápsula placebo de 150 mg de cinarizina, una vez al día, durante dos semanas. Al final de esta fase, los pacientes que cumplieron los criterios para participar en

el estudio se asignaron aleatoriamente a uno de dos grupos para la fase de tratamiento: el grupo nimodipino (nimodipino *verum* en comprimidos de 30 mg, por vía oral, tres veces al día con las comidas, durante 12 semanas) o el grupo cinarazina (cinarazina *verum* en cápsulas de 150 mg, por vía oral, una vez al día con la cena, durante 12 semanas). La fase postratamiento duró dos semanas, durante las cuales no se administró un fármaco de estudio.

Parámetros de eficacia

Los valores de los parámetros de eficacia determinados al final del período de tratamiento de 12 semanas se compararon con los valores basales. En todos los casos estos últimos valores fueron el promedio de las determinaciones realizadas en las consultas de selección (semana -2) y basal (semana 0), mientras los postratamiento se refieren a la media de los obtenidos a la semana 12 de tratamiento y a la semana 14, después del tratamiento. La variable primaria para evaluar eficacia fue la intensidad del vértigo experimentado por el paciente. Para su determinación se utilizó la siguiente escala: ausente, desaparición completa del vértigo; leve, existía vértigo pero no interfería con las actividades diarias; moderado, el vértigo era lo suficientemente intenso como para interferir con las actividades diarias; y grave, discapacidad (el paciente no se podía mantener de pie, por lo que requería reposo absoluto en cama, o presencia de vómito). También se utilizó el índice de vértigo: cantidad de episodios de vértigo en un período determinado ponderados de acuerdo con su intensidad. Para calcular el índice cada episodio de vértigo clasificado como leve fue ponderado con un factor de 1, los episodios moderados con un factor de 3 y los graves con un factor de 6. Es importante observar que la cantidad de días entre las consultas 1 y 2 y las consultas 5 y 6 fue la mitad de la cantidad de días entre las consultas 4 y 5. Como el índice de intensidad del vértigo se mide para un período de exposición, la cantidad de días de los períodos a comparar fue pareada. Por lo tanto, para comparar los períodos se multiplicaron por dos los índices

obtenidos en las consultas 1 y 2 y en las consultas 5 y 6. Una vez calculadas, se evaluaron las diferencias en intensidad y los resultados se clasificaron de la siguiente manera: se definió éxito una disminución del 50% ó más en la intensidad de los episodios de vértigo, y fracaso una disminución menor del 50% en la intensidad de los episodios de vértigo.

Para evaluar la eficacia secundaria determinamos las variaciones en la ENG y la audiometría de aquellos pacientes con alteraciones en estos exámenes durante el período de selección (semana -2). Para evaluar la eficacia y la seguridad de nimodipino y cinarizina como tratamiento del vértigo periférico se determinaron los siguientes parámetros: variación en la cantidad de los episodios de vértigo padecidos durante las fases de placebo y de tratamiento, desde las semanas -2 y 0 a la semana 12; recurrencia de vértigo en la fase postratamiento entre las semanas 12 y 14; variaciones en los síntomas auditivos (hipoacusia y acúfenos) durante la duración total del estudio, desde la semana -2 a la semana 14 y la seguridad de nimodipino (eventos adversos, pruebas bioquímicas en sangre, hematología, pruebas de función hepática) en el tratamiento del vértigo a la dosis propuesta, en comparación con cinarizina, después de 12 semanas de tratamiento.

Evaluación de seguridad

Antes de incorporarse al estudio, a todos los pacientes se les realizó un examen físico completo y análisis de laboratorio (hemograma, perfil bioquímico que incluyó: creatininemia y pruebas de función hepática [ALT y AST], examen general de orina y prueba de embarazo). Al finalizar el estudio se repitieron estos exámenes. No se les administró nimodipino ni cinarizina a los pacientes con trastornos en la función hepática (definida como ALT o AST ≥ 1.8 veces al límite normal superior) o disfunción renal (creatininemia, ≥ 2.5 mg/dL). Se suspendió la participación del paciente en el estudio si presentaba disminución importante de la presión arterial u otros eventos adversos conocidos, tales como rubefacción,

mareos, cefalea, náuseas, molestias gastrointestinales, sensación de debilidad o edema periférico. Cada cuatro semanas se realizaron exámenes físicos para evaluar los signos vitales y descubrir eventos adversos. Todas las mediciones de laboratorio fueron desarrolladas con técnicas estandarizadas en los laboratorios del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en la Ciudad de México, del Centro de especialidades Médicas en Mérida, Yucatán, del Hospital Universitario "José E. González" en Monterrey, N.L., y del Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías" del ISSSTE en Guadalajara, Jal.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SAS versión 8.0. Se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión. Para variables continuas las diferencias entre los grupos de tratamiento fueron evaluadas por la *t* de Student o *U* de Mann Whitney, según la distribución paramétrica o no paramétrica, respectivamente. Las diferencias entre visitas se evaluaron con la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas. La comparación de las distribuciones se realizó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables discretas se analizaron con la chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher. Se consideró diferencia con significado estadístico cuando el valor de *p* fue inferior a 0.05.

Resultados

Pacientes

Un total de 109 pacientes fueron incluidos en el estudio. Cincuenta y cinco pacientes fueron asignados al grupo de nimodipino, y cincuenta y cuatro pacientes al grupo de cinarizina. Nueve pacientes fueron excluidos, cuatro del grupo de nimodipino y cinco del de cinarizina (*p*=no significativa). Las principales razones de exclusión fueron: terminación prematura del estudio por pérdida en el seguimiento (tres pacientes en el grupo de nimodipino y un paciente del grupo de cinarizina) y por eventos adversos (un paciente en el de nimodipino y dos en el de cinarizina).

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio según tratamiento

	Nimodipino	Cinarizina	p
N	51	49	ns
Sexo** (%)			
Masculino n (%)	15 (29.4)	15 (30.6)	ns
Femenino n (%)	36 (70.6)	34 (69.4)	ns
Grupo Étnico**			ns
Caucásica n (%)	2 (3.9)	0 (0)	
Hispánica n (%)	49 (96.1)	49 (100)	ns
Edad (años)*	48.9±15.8	48.6±13.0	ns
Peso (Kg)*	69.2±13.2	67.8±11.0	ns
Estatura (cm)*	158.2±9.3	157.8±9.2	ns
IMC (Kg/m ²)*	27.8±5.7	27.4±4.7	ns
TAS*	121.4±16.3	118.1±16.2	ns
TAD*	78.2±8.8	75.9±6.4	ns
FC*	71.9±6.4	71.3±8.0	ns

*Los valores se expresan como media ± D.E. **Prueba de chi cuadrada o *t de Student.

IMC = índice de masa corporal; TAS = tensión arterial sistólica; TAD = tensión arterial diastólica; FC = frecuencia cardiaca; ns= no significativa.

Se reportó historia familiar de vértigo en 18 pacientes (35.3%) en el grupo de nimodipino y en 10 pacientes (20.4%) en el grupo de cinarizina. En 20 pacientes (39.2%) fue reportada historia personal otoneurológica en el grupo de nimodipino, y en 23 pacientes (46.9%) en el grupo de cinarizina. No se encontraron diferencias con significado estadístico, evaluadas por la prueba de chi cuadrada, entre los dos grupos de tratamiento al analizar los antecedentes personales de historia

otoneurológica y en los antecedentes familiares de vértigo.

Las características antropométricas y demográficas de los pacientes que terminaron el estudio se muestran en la tabla 1 y en la figura 1.

En ambos grupos de tratamiento predominó el origen mestizo. La incidencia de pacientes del sexo femenino fue mayor en los dos grupos de tratamiento. Los resultados de las variables antropométricas y

Figura 1. Distribución de los pacientes por edad en los grupos de tratamiento

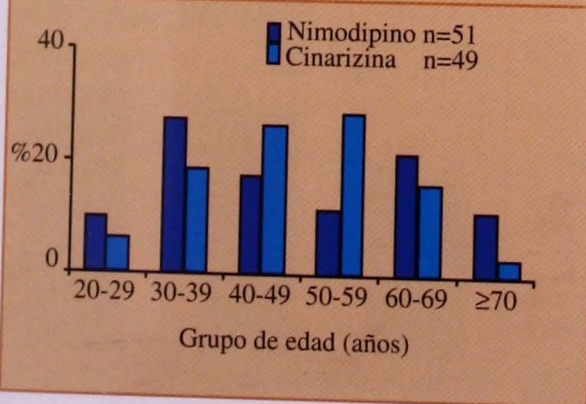


Figura 2. Porcentaje de cambio en los episodios de vértigo estratificado

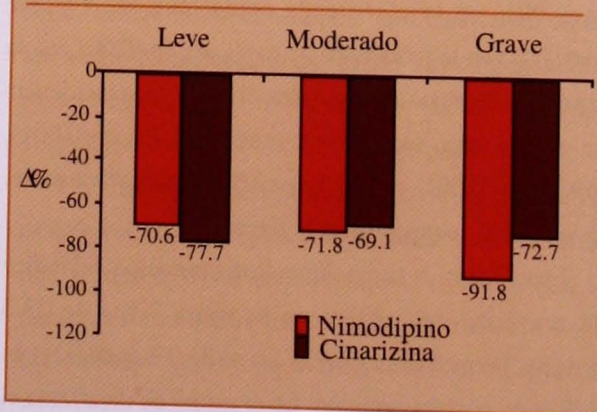


Tabla 2. Índice de gravedad de vértigo antes y después de tratamiento con nimodipino o cinarizina según tiempo de tratamiento

	Nimodipino (n=51)		Cinarizina (n=49)		p*
	Media ± DE	Mediana (IIC)	Media ± DE	Mediana (IIC)	
Basal	75.1±173.8	23.5 (12.5-56.0)	42.1±55.7	21.0 (7.75-46.0)	0.258
Visita 3	54.1±176.3	9.0 (0-49.0)**	30.0±76.2	4 (0-26.5)**	0.307
Postratamiento	33.3±136.4	4.0 (0-19.5)**	14.3±31.6	2.5 (0-18.25)**	0.435

DE = desviación estándar; IIC = intervalo intercuartil. ** p<0.001 vs. basal; prueba de Wilcoxon. * Prueba de U de Mann-Whitney.

demográficas fueron similares en los grupos de nimodipino y cinarizina (Tabla 1). Al realizar la prueba de Kolmogorov-Smirnov, no se observaron diferencias significativas en la distribución de pacientes por grupo de edad en ambos grupos de tratamiento (Figura 1).

Eficacia

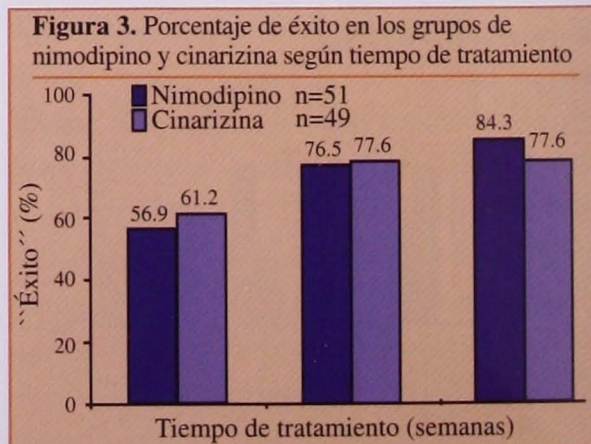
Los 100 pacientes que completaron el estudio tuvieron diagnóstico de vértigo de origen vestibular o periférico. No se encontraron diferencias con significado estadístico en las tasas de incidencia basal o en el índice de gravedad entre los grupos de tratamiento (Tabla 2 y Figura 2).

Cincuenta y un pacientes del grupo de nimodipino y 49 pacientes en el grupo de cinarizina terminaron el tratamiento de 12 semanas. En el grupo de nimodipino la disminución en la incidencia de vértigo fue de -70.6% (p<0.001) en la clasificada como leve, de -71.8% (p<0.001) en la moderada y de -91.8% (p<0.001) en la grave. En el grupo de cinarizina disminuyó la incidencia de vértigo leve, moderada y grave: -77.7% (p<0.001), -69.1% (p<0.001) y -72.7% (p<0.001), respectivamente, todo lo cual se muestra en la figura 2.

En el grupo de nimodipino la disminución del índice de gravedad del vértigo en la visita 3 fue de 23.5 a 9 (61.7% p<0.001) y de 23.5 a 4 (83.0%, p<0.001) en la fase de post-tratamiento. En el grupo de cinarizina el

índice de severidad disminuyó en la visita 3, de 21 a 4 (81%, p<0.001) y de 21 a 2.5 (88.1%, p<0.001) en la fase de post-tratamiento. Cabe mencionar que la mayor incidencia de episodios de vértigo de intensidad severa correspondió al grupo de nimodipino.

El tratamiento del vértigo en la mayoría de los pacientes en ambos grupos de tratamiento fue catalogado como "exitoso", en el que el objetivo del mismo fue alcanzar una disminución igual o mayor al 50% en el índice de severidad del vértigo. Cuarenta y tres pacientes del grupo de nimodipino (84.3%) fueron clasificados como "éxito", mientras que en el grupo de cinarizina 38 pacientes (77.6%) alcanzaron dicho objetivo. No se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos de tratamiento al analizar los cambios porcentuales por la



prueba de chi cuadrada. Como se observa en la figura 3, los pacientes catalogados como "exitosos" incrementaron en función del tiempo de tratamiento en los dos grupos.

Posterior a las dos semanas post-tratamiento sin que el paciente recibiera tratamiento, se evaluó la recurrencia de vértigo. Ningún paciente del grupo de nimodipino reportó recurrencia de los episodios de vértigo, mientras que dos pacientes del grupo de cinarizina si la manifestaron. Cabe señalar, que durante este periodo no se presentaron cambios en los signos vitales.

Una variable importante es la prueba térmica cuando se realiza la ENG; nosotros analizamos pacientes con prueba anormal en la visita 1 y el cambio anormal-normal en visita 5. El porcentaje de pacientes con ENG anormal en visita 1 se observó en 24 pacientes (47.1%) en el grupo de nimodipino y en 17 pacientes (34.7%) en el de cinarizina. En la visita 5 los pacientes que cambiaron de prueba anormal a prueba normal de ENG fueron 9 pacientes (37.5%), $p < 0.001$) y 10 pacientes (58.8%, $p < 0.001$) para los grupos de nimodipino y cinarizina, respectivamente. No se observaron diferencias significativas entre los grupos al evaluarse por la prueba exacta de Fisher. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con nimodipino o cinarizina tiene un efecto similar sobre estas variables.

Los potenciales evocados de tallo cerebral fueron realizados exclusivamente antes del inicio del tratamiento. En esta prueba, 22 pacientes (43.1%) del grupo de nimodipino tuvieron un diagnóstico anormal y 22 pacientes (44.9%) en el grupo de cinarizina ($p =$ no significativa). El Doppler transcraneal fue realizado sólo en un paciente y, se reportó como normal.

En resumen, el tratamiento con nimodipino y cinarizina redujo de manera similar el índice de severidad de los episodios de vértigo y de los síntomas acompañantes durante el estudio.

Seguridad

La media del período de tratamiento activo (tiempo entre la primera y la última dosis del fármaco) fue de

81.0 \pm 4.4 días en el grupo de nimodipino y de 81.2 \pm 3.9 días en el grupo de cinarizina.

En el análisis de seguridad se incluyeron a los 109 pacientes que ingresaron al estudio. Un total de 47 (43.1%) de éstos reportó al menos un evento adverso durante el estudio: 25 pacientes (45.4%) del grupo de nimodipino y 22 pacientes (40.7%) del grupo de cinarizina.

Discusión

El vértigo puede clasificarse en dos tipos. El de origen periférico se asocia con hipoexcitabilidad o hiperexcitabilidad, unilateral o bilateral, del laberinto. El vértigo de origen central se asocia con alteraciones en el procesamiento de la información sensorial. En algunos casos de vértigo crónico o recurrente, la administración prolongada de medicamentos es útil. Algunos bloqueadores del calcio se han evaluado en el vértigo, tanto central como periférico¹³. Los fármacos más estudiados son flunarizina y cinarizina y se ha visto que son valiosos en el tratamiento del vértigo¹⁴. Se han realizado pocos estudios piloto con nimodipino, incluido uno en el que se observó que este fármaco es muy eficaz como tratamiento profiláctico de la enfermedad de Ménière⁵, sin embargo, se carece de estudios controlados. En un estudio, la mejoría se confirmó objetivamente a través de medidas de evolución del vértigo, con determinaciones apropiadas del desempeño en una población específica de pacientes¹⁵. Hasta ahora no se ha realizado un estudio comparativo de la eficacia de distintos bloqueadores de los canales de calcio en el tratamiento del vértigo periférico. Por lo tanto, comparamos nimodipino con cinarizina, uno de los pocos bloqueadores del calcio cuya frecuencia de prescripción es alta, sin los estudios que demuestren su eficacia en el tratamiento del vértigo periférico.

Una de las características metodológicas de este estudio fue la administración previa de placebo durante dos semanas. Este procedimiento mostró que los pacientes incluidos en la fase de tratamiento no presentaban cambios en la intensidad de los episodios

de vértigo. Al comenzar el tratamiento, ambos grupos mantenían el índice de intensidad, lo que de cierto modo nos permite considerar que las variaciones en la intensidad del vértigo pueden relacionarse con el efecto directo del fármaco administrado.

Los resultados aquí presentados demuestran que tanto nimodipino como cinarizina son eficaces para tratar el vértigo, así como para el alivio de los síntomas acompañantes. La eficacia de ambos tratamientos fue similar, observándose una tendencia no significativa en el grupo de cinarizina de ser más eficaz en el tratamiento de pacientes con episodios de vértigo leve y moderado, mientras que nimodipino, mostró una mayor eficacia en el control de los episodios de vértigo grave. Esto puede ser debido a que en el grupo de cinarizina se registraron pacientes con episodios de menor gravedad con respecto a los pacientes del grupo de nimodipino, como se muestra en los valores medios en la tabla 2. También pudiera significar que nimodipino sea el fármaco de elección en los pacientes con episodios de vértigo grave.

La tolerabilidad cardiovascular de ambos fármacos fue excelente; sin embargo, se observó un mayor número de eventos colaterales subjetivos en el grupo de cinarizina.

No se conoce exactamente el mecanismo por el cual los bloqueadores del calcio ejercen su intenso efecto antivertiginoso. Una posible interpretación es que el sistema vestibular, ya sea periférica o centralmente,³ utiliza canales de calcio, y al bloquear estos canales los fármacos inhiben los efectos vestibulares. Existen datos que indican que los canales de calcio tienen expresión a nivel periférico. A nivel central, existe expresión de canales de calcio de umbral alto (tipos L y N) y de umbral bajo (tipo T) en el núcleo vestibular interno.^{16,17} Recientemente se ha informado que todos los bloqueadores del calcio examinados reducen la tasa en reposo y que los bloqueadores de los canales L, como nimodipino y quizás verapamil, reducen la actividad evocada mecánicamente en el sapo.³ La reducción de la tasa en reposo podría disminuir el nistagmo espontáneo y la reducción de la actividad evocada mecánicamente se podría correlacionar con disminución en los síntomas generados por el movimiento. Se ha planteado que los canales tipo L están involucrados en la transmisión

sináptica de las células ciliadas y que otro receptor también participa en la regulación de las descargas aferentes.¹⁸

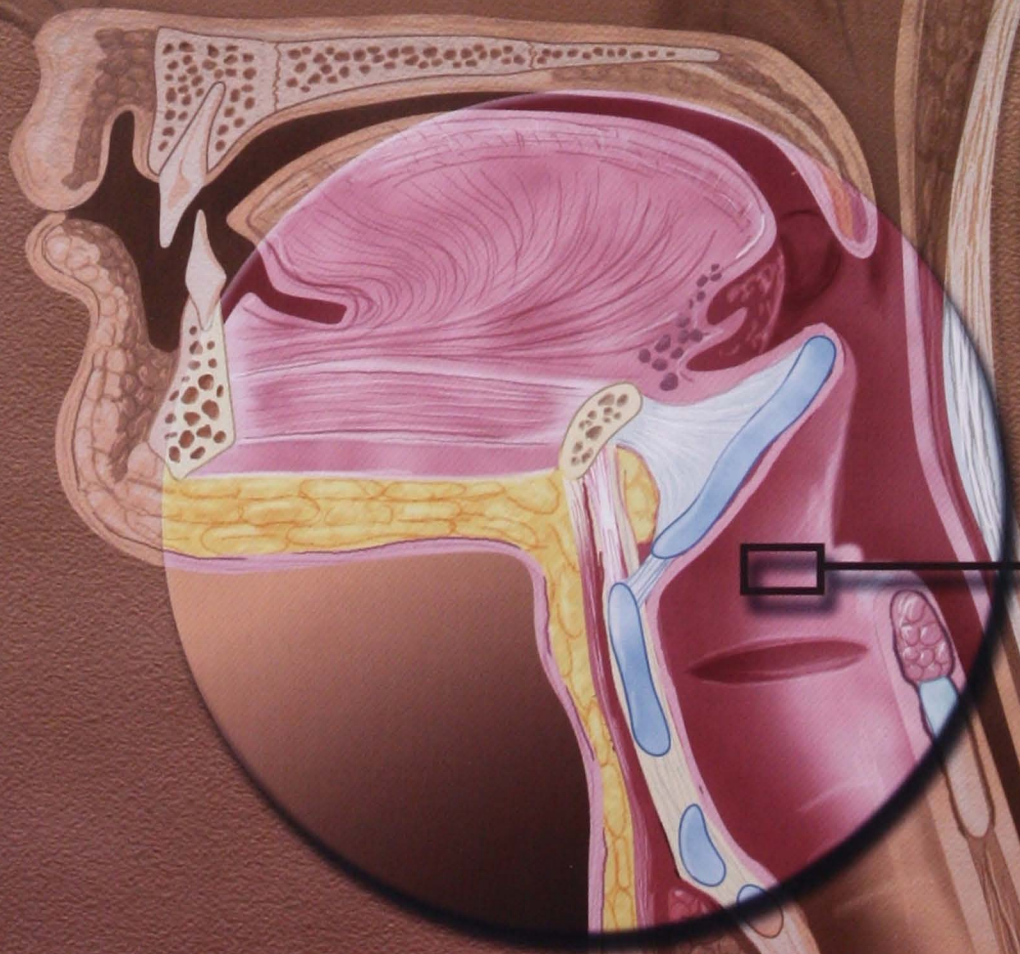
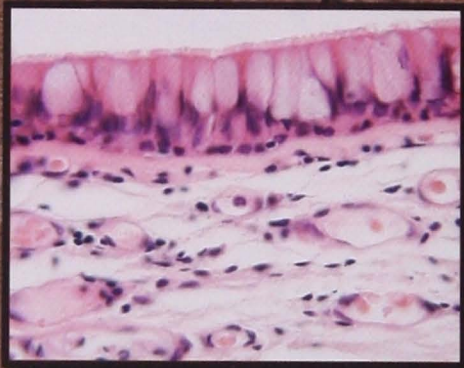
Conclusiones

No se conocen con exactitud los mecanismos por los cuales los bloqueadores del calcio ejercen importantes efectos antivertiginosos. En este estudio se ha establecido el valor de los antagonistas del calcio nimodipino y cinarizina en el tratamiento del vértigo periférico.

Ambos fármacos tienen un buen perfil de seguridad y, por lo tanto, son alternativas valiosas para el tratamiento sintomático del vértigo; sin embargo, vale la pena destacar que clínicamente el perfil de eficacia de nimodipino fue significativamente mayor que el de cinarizina.

Referencias

1. Towler HMA. Dizziness and vertigo. *British Medical Journal* 1984;288:1739-1743.
2. Olsen J. Calcium entry blockers in the treatment of vertigo. *Ann NY Acad Sci* 1988; 522:690-797.
3. Olsen, J. Calcium antagonists in migraine and vertigo; possible mechanisms of action and review of clinical trials. *Eur Neurol* 1990; 30 (suppl. 2): 31-34.
4. Rascol O, Hain TC, Brefel C, et al. Antivertigo medications and drug-induced vertigo. A pharmacological review. *Drug* 1995;50(5):777-791.
5. Lassen LF; Hirsch BE; Kamerer DB. Use of nimodipine in the medical treatment of Ménière's disease: clinical experience. *Am J Otol* 1996;17(4):577-580.
6. Elbaz P, Haguenaer JP, Muler H, et al. Activité thérapeutique d'un inhibiteur de la surcharge calcique; la flunarizine, dans les troubles vestibulaires; étude double insu contre placebo. *J Fr Otorhinolaryngol* 1986;35:301-308.
7. Hofferberth B. Calcium entry blockers in the treatment of vertebro-basilar insufficiency. Results of animal experiment and clinical studies. *Fortschr Med* 1984;102(27-8):725-728.
8. Bojrab DI, Stockwell CW. Electronystagmography and rotation tests. In: Jackler AK, Brackmann DE, editores *Neurotology*. St Louis: Mosby; 1994. p. 219-218.
9. Kileny PR, Young KE, Niparko JK. Acoustic and electrical assessment of the auditory pathway. In: Jackler AK, Brackmann DE, editores *Neurotology*. St Louis: Mosby, 1994. p. 261-281.
10. Moller AR. Physiology of the ear and the auditory nervous system. In: Jackler AK, Brackmann DE, editores *Neurotology*. St Louis: Mosby, 1994. 19-39.
11. Becker G, Lindner A, Brogdahn U. Imaging system by transcranial colour-coded real-time sonography. *J Ultrasound Med* 1993;12:395-301.
12. Sipos C, Salca H, Popa V. Ultrasonographic study of normal and pathological hemodynamics in the arterial vertebro-basilar system. *Rom J Neurol Psychiat* 1994;32:57-62.
13. Tolu E, Mameli O. Pharmacological improvement of vestibular plasticity. Effects of a calcium antagonist agent. *Pharmacol Res Commun* 1984;16:1161-1172.
14. Wouters L., Amery W., Towse G. Flunarizine in the treatment of vertigo. *J Laryngol Otol* 1983;97:697-604.
15. Gerard JM. Management options for acute versus chronic vertigo. *Otolaryngol Clin North Am* 2000, Jun ;33 (3): 483-494.
16. Serafin M, et al. Low threshold calcium spikes. *Exp Br Res* 1990;82:187-191.
17. Serafin M, et al. Medial vestibular nucleus. *Exp Br Res* 1991;84:426-433.
18. Perin P, et al. Calcium channels functional roles in the frog semicircular canal. *Neuro Report* 2000;11:417-420.



Revisión y descripción microscópica de la membrana basal de la mucosa de la laringe humana, observada con el microscopio confocal

*Ortega-Rangel Juan Ambrosio, *Peréa-Paz Juan Martín,
**Molina-Téllez Eduardo, *Espinosa-Villanueva Jesús

Resumen

El objetivo de este estudio es presentar información nueva respecto de la organización y composición molecular de la membrana basal (MB) de la mucosa laríngea, así como relacionar a ambas con sus aspectos funcionales. Se emplearon cortes de tres laringes humanas teñidas con hematoxilina y eosina para estudiarlas con el microscopio confocal, mediante el cual, al aplicar su rayo láser, se logra: producir fluorescencia de la eosina combinada con colágena en la MB; obtener planos ópticos precisos y reconstrucciones tridimensionales de la MB; y comprobar cualitativamente el espesor y continuidad de la MB en diferentes segmentos del tejido. Se observó que la MB es más gruesa en mucosa de cuerdas vocales y se dispone como una banda continua subepitelial en toda la extensión de la mucosa laríngea, excepto en zonas con nódulos linfáticos donde es interrumpida por la migración individual de linfocitos y en áreas donde células de los tejidos epitelial y conectivo aparentan tener contactos entre sí. Con base en las observaciones se concluye que: el uso de la combinación del microscopio confocal y la tinción con eosina permite visualizar la colágena en la MB; la MB es de mayor grosor al nivel de las cuerdas vocales donde la mucosa se expone al impacto físico del aire y del trabajo fonético; la MB es un medio de interacción ordinario entre epitelio y tejido conectivo; sin embargo, en la mucosa del ventrículo laríngeo existe discontinuidad de la MB, ya sea por migración selectiva de células del sistema inmunitario o debido al contacto directo entre células del tejido conectivo con las epiteliales.

Palabras clave: membrana basal, microscopio confocal, colágena.

Abstract

The study's objective is to present recent information about organization as well as molecular composition of the basement membrane (B.M.) in the larynx mucosa, and to relate both to their functional aspects. Three cuts of human larynxes, stained with haematoxylin and eosin, were observed by means of a confocal microscope. It is possible to make the eosin fluorescent when applying the laser, which in combination with the collagen of the basement membrane, allows obtaining precise optic planes and three-dimensional reconstructions to qualitatively check the thickness and continuity of the basement membrane in different segments of the tissue. It was observed that this structure is thicker in the vocal cords' mucous, and that it lays like a continuous sub-epithelial band along the laryngeal mucous, except in areas with lymphatic nodules, where it is interrupted by individual migration of lymphocytes, and in areas where cells of both epithelial and connective tissues seem to connect with each other. From these observations we conclude that: using the combination of a confocal microscope with the eosin staining allows the observation of the collagen in the BM; the BM is thicker at the vocal cords' level, where the mucous is exposed to the physical impact of air and phonetic work; the BM is a continuous interface of interaction between the epithelial and connective tissues; however, there is in fact discontinuity of the BM in the laryngeal ventricle mucous, either because of selective migration of the immune cells, or due to direct contact between connective and epithelial cells.

Key words: basement membrane, confocal microscope, collagen.

*Laboratorio de Microscopía Confocal, Laboratorio de Histomorfología. Instituto de la Comunicación Humana. Centro Nacional de Rehabilitación. México, D. F. **Servicio de Otorrinolaringología.

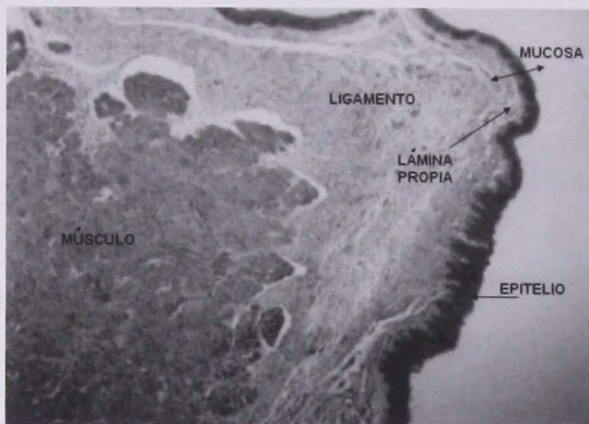


Figura 1. Cuerda vocal (verdadera). Mucosa integrada por epitelio estratificado que cubre tejido conectivo de la lámina propia. En su espesor se observa ligamento de tejido fibroso y músculo estriado. Hematoxilina-eosina, 6X.

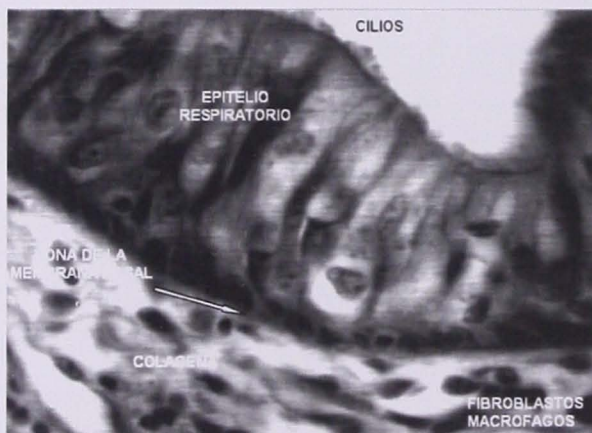


Figura 2. Mucosa de ventrículo laríngeo con epitelio cilíndrico ciliado pseudoestratificado o epitelio respiratorio, membrana basal difusa y lámina propia con células y fibras de colágena. Microscopio confocal, canal ordinario de transmisión, 40X.

Introducción

La mucosa que reviste la superficie de la laringe humana está integrada por la interacción de dos tejidos básicos del cuerpo: el tejido epitelial en la superficie libre y el tejido conectivo en la parte profunda, que a su vez cubre otros tejidos como el muscular (Figura 1). El tejido epitelial (Figura 2) por estar en contacto con el aire circulante que contiene partículas y contaminantes del medio externo, tiene como primera función ser una barrera protectora del medio interno, el cual está representado por el tejido conectivo subepitelial, que en esta zona constituye la lámina propia (LP).¹ Esta capa tisular le proporciona a las membranas epiteliales sostén físico por la presencia de la matriz extracelular compuesta

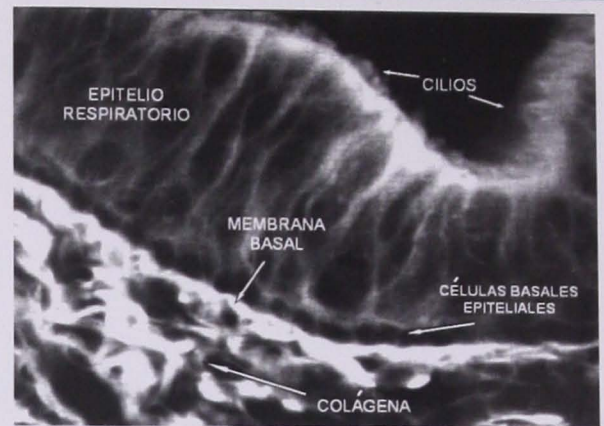


Figura 3. Microfotografía del mismo campo de la figura 2, observado con microscopio confocal en su canal de fluorescencia. Membrana basal delgada, fluorescente y bien definida. Lámina propia con haces irregulares de colágena fluorescente y núcleos celulares en imagen negativa oscura. 40X.

por las fibras de colágena y de elastina, así como los proteoglicanos con sus glucosaminoglucanos (GAG) como el ácido hialurónico; todos estos son productos de las células del tejido conectivo, como son los fibroblastos y miofibroblastos (Figura 2). La lámina propia contiene los capilares sanguíneos cuya función es nutrir a las células de los epitelios, así como a los tejidos circundantes (músculo y cartílago); además, participa en los mecanismos biológicos de defensa más específicos y efectivos del organismo, como son la fagocitosis y los complejos procesos de la inmunidad.

Entre las membranas epiteliales y el tejido conectivo de la lámina propia, existe una estructura que limita y separa a las células epiteliales basales de la matriz extracelular del tejido conectivo, la cual corresponde a la membrana basal (MB) (Figura 4). Este componente tisular es un complejo que se considera una especialización de la matriz extracelular del tejido conectivo, aunque algunos de sus componentes son producidos por las células basales del epitelio.² El término membrana basal se aplica a la banda subepitelial, observada con el microscopio fotónico y teñida con la tinción del PASchiff, de 2 a 3 micrómetros de espesor promedio.³ Con el microscopio electrónico de transmisión se observa que la ultraestructura de la MB corresponde a la denominada lámina basal (LB), que a su vez está integrada por dos capas: la lámina lúcida o rala asociada a la base del epitelio, y la lámina densa orientada hacia

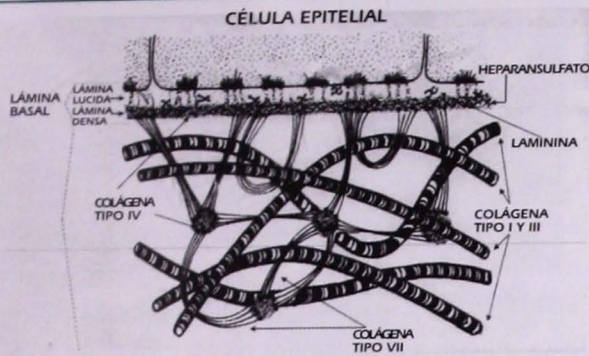


Figura 4. Esquema compuesto tomado de micrografías de microscopio electrónico y de modelos reconstruidos de las macromoléculas que integran la membrana basal.

el tejido conectivo (Figura 3).⁴ Los avances de la biología molecular de las últimas décadas,⁵ han demostrado que la LB está compuesta por macromoléculas que configuran la ultraestructura de la misma (Figura 3), resaltando: la colágena tipo IV,^{6,7} proteína no fibrilar y de localización única en la lámina densa; la laminina, proteína fibrilar que atraviesa la lámina lúcida para anclarse en receptores de membrana de las células basales del epitelio y así fijar éste a la membrana basal;⁸ además, se agregan proteoglucanos con sus glucosaminoglucanos (GAG) como el heparánsulfato, que son cadenas polianiónicas de azúcares complejos que por sus cargas negativas funcionan como un filtro iónico para iones y pequeñas moléculas solubles con carga eléctrica. En la parte profunda de la LB frecuentemente se localiza una condensación de fibras reticulares formadas por colágena tipo III y moléculas de fibronectina, integrando la lámina reticular (Figura 4), donde las moléculas de adhesión, como la colágena VII,⁹ se extienden y se fijan a la lámina basal, proporcionando en conjunto una unión fuerte entre la MB y la matriz del tejido conectivo. La capa reticular es más constante en áreas donde los epitelios deben resistir fuertes impactos del medio externo, como el aire que circula a presión por la luz de la laringe.

La membrana basal que limita y separa los dos tejidos de la mucosa cumple varias funciones importantes. Primero, es el sostén físico de las membranas epiteliales, porque sus células basales tienen receptores para laminina que las conecta con la LB y

ésta, por medio de sus proteínas de adhesión, se fija a la capa reticular y a la matriz del tejido conectivo (Figura 3). Sin el apoyo y la fijación que proporciona la MB, el epitelio pierde consistencia y propicia su desprendimiento, lo cual expone al medio interno a la invasión de microorganismos patógenos. Segundo, los componentes moleculares de la MB actúan como un filtro, que por un lado favorece la difusión de agua, iones, moléculas y nutrientes, y por el otro puede retener otras macromoléculas, dependiendo de su tamaño, carga eléctrica y afinidad por receptores. Esta función de filtro de la MB contribuye a que las células epiteliales presenten un metabolismo adecuado para procesos, como la reproducción cíclica de sus células basales que restituyen el desprendimiento de células muertas de la superficie. Una variante de esta función de la MB es actuar como un filtro celular al permitir el paso de algunas células como leucocitos y, por el contrario, evitar que otras células migratorias atraviesen los epitelios. Tercero, la MB desempeña una función fundamental durante la cicatrización de las lesiones de la mucosa laríngea que pueden ser causadas por la inspección con instrumentos como el laringoscopio, la toma de biopsias y la cirugía de la laringe, donde el común denominador es la pérdida del epitelio. Entonces, la MB actúa como un manto para que sobre la misma se extiendan, orienten y migren las células epiteliales que proliferan en los bordes sanos circundantes de la herida y restituyan la mucosa dañada. Si la lesión destruye la MB, los procesos de cicatrización se retardan hasta que las células de ambos tejidos reintegran la membrana basal.¹⁰ Por último, conjugando las funciones de la MB, esta estructura determina la zonificación de los tejidos de la mucosa laríngea, en especial el epitelio, por la cual mantiene su organización tisular; además, los queratocitos, caliciformes y ciliadas, mediante sus receptores, interactúan con macromoléculas de la MB, (por ejemplo, los factores de crecimiento) para mantener su diferenciación y especialización celular. Cuando se alteran estos procesos, como en los carcinomas intraepiteliales donde se presenta una desdiferenciación celular, el desequilibrio en cantidad y calidad de los receptores y factores de crecimiento, así como la modificación de las estructuras de adhesión intercelulares de las células alteradas, determinan que los componentes

de la MB no eviten el tránsito de las células neoplásicas, lo que permite su diseminación en la matriz de la lámina propia e invasión vascular. Esto da lugar a la metástasis, el proceso biológico más agresivo del cáncer.^{11,12}

El epitelio y la lámina propia de la mucosa de la laringe humana se observan con el microscopio de luz blanca y con la tinción de hematoxilina y eosina (H-E), no así la membrana basal, que con la tinción de PASHiff sólo se observa como una banda difusa e irregular. El microscopio confocal (MC) presenta dos funciones especiales: primero, su fuente de iluminación que es el rayo láser, induce la fluorescencia de algunos componentes tisulares;³ y segundo, la función que define al MC, la cual es enfocar todo el grosor del corte por planos muy precisos (disección óptica) y éstos, al ser procesados por programas de cómputo, reconstruyen imágenes tridimensionales de las estructuras microscópicas. En cuanto a la primera función, se descubre que la eosina, al combinarse con la colágena de la MB, emite fluorescencia (Figura 3) que se aprovecha como un marcador para obtener planos ópticos y reconstrucciones tridimensionales de planos profundos. De esta manera se analiza por completo la integridad y grosor, así como las relaciones de la MB de la mucosa laríngea, lo cual constituye el objetivo principal del presente trabajo.

Material y métodos

Se estudiaron tres laringes humanas, dos se obtuvieron de necropsia y la otra pieza fue de origen quirúrgico (laringectomía total), y se seccionaron longitudinalmente por su línea media desde la base de la epiglotis hasta el primer anillo de la tráquea. Las piezas se fijaron con formol al 10% amortiguado con sales de fosfato, se procesaron según la técnica histológica ordinaria para inclusión en bloques de parafina donde las laringes completas se orientaron en sentido longitudinal. Los bloques fueron cortados con micrótopo rotatorio en secciones seriadas de 8 y 25 micrómetros de espesor, para retirarles la parafina y teñirlos con H-E. Las observaciones se efectuaron con el microscopio confocal, primero en campo claro para explorar la pared anterior del órgano; después se aplicó el rayo láser y a través del canal de transmisión se obtuvieron imágenes

ordinarias de una zona específica de la mucosa. Luego, con los canales de fluorescencia excitando los cortes histológicos con el rayo láser en longitud de onda de 488 nm, barrera de 590 LP (filtro de polarización) y hendidura (*Slit*) 50 µm, para obtener emisión fluorescente específica de la colágena de la MB para su análisis morfológico. En algunas zonas seleccionadas de la mucosa laríngea se efectuó disección óptica por planos, para procesarlos y obtener reconstrucciones tridimensionales de la MB y así poder determinar con precisión la continuidad de la misma.

Resultados

Las observaciones con microscopio fotónico de luz blanca y los cortes teñidos H-E mostraron bien definida la mucosa de la laringe, revestida por el tejido epitelial que cubre a la lámina propia de tejido conectivo (Figura 1 y 2). El primero corresponde a una membrana epitelial continua en toda la superficie del órgano, formada sólo por células unidas entre sí, siendo de tipo ciliado pseudoestratificado con células calciformes, típico epitelio respiratorio (Figura 2), en superficies donde sólo circula el aire como es en los pliegues ventriculares y la subglotis; después es sustituido en la glotis o cuerdas vocales por epitelio escamoso estratificado con células planas (Figura 1). El tejido conectivo de la lámina propia y sus células, como fibroblastos y los macrófagos entre otros, están ampliamente separados por la matriz, donde sólo se distinguen las fibras colágenas teñidas con eosina, las cuales son irregulares en su orientación y grosor. Por lo que corresponde a su matriz amorfa compuesta por proteoglicanos, las áreas que ésta ocupa se ven vacías por su nula afinidad a los colorantes de la tinción.

En los cortes teñidos con H-E y observados con microscopio de luz blanca, la membrana basal se muestra como una línea de colágena difusa e irregular, lo cual dificulta su análisis morfológico. Al observar estos cortes con el MC, primero, en el canal de transmisión se obtiene la imagen antes mencionada, por lo que sólo proporciona la morfología ordinaria (Figura 2). Con los canales de fluorescencia del mismo MC, la MB, al ser excitada con rayo láser a una longitud de onda de 488 nm, se observa como una banda fluorescente y brillante que la distingue

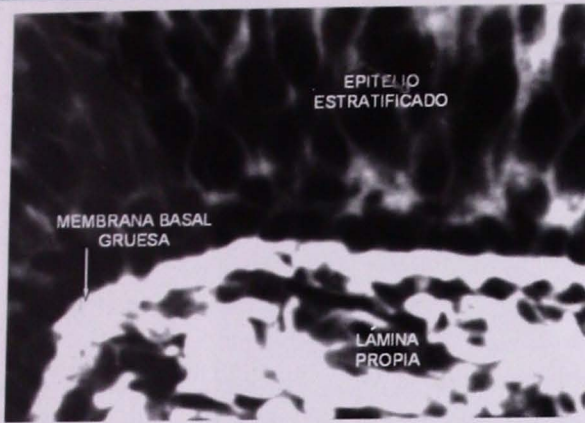


Figura 5. Mucosa de cuerda vocal o glotis, con membrana basal gruesa que sostiene células compactas del epitelio estratificado. Microscopio confocal, canal de fluorescencia, 60X.

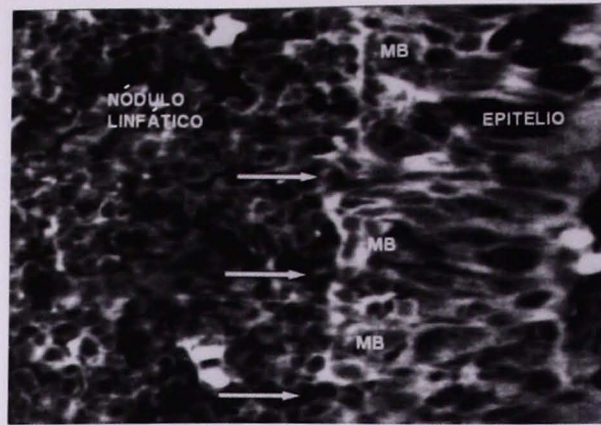


Figura 7. Campo microscópico semejante al de la figura 6, observado con canal de fluorescencia del microscopio confocal. Segmentos fluorescentes de membrana basal resaltan el límite entre nódulo y epitelio. Las flechas indican las irrupciones de la membrana basal por migración de células linfoides. Microscopio confocal, canal de fluorescencia, 40X.

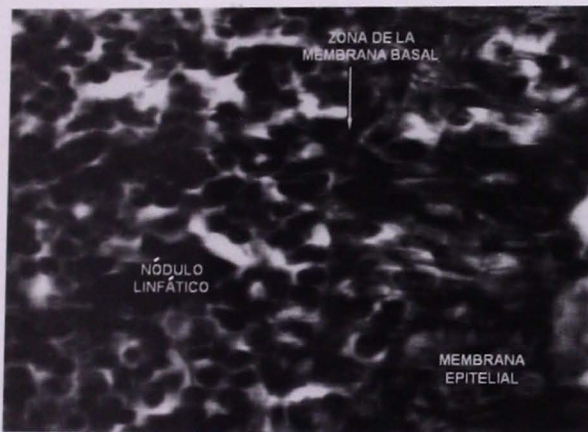


Figura 6. Mucosa de banda ventricular con epitelio de tipo respiratorio que cubre nódulo linfóide. No se distingue zona de membrana basal que separe a las células linfoides de las basales epiteliales. Microscopio confocal, canal ordinario de transmisión, 40X.

de otras emisiones secundarias y marca el límite preciso entre el epitelio y el tejido conectivo de la LP (Figura 3). La colágena de la matriz del tejido conectivo también emite fluorescencia, pero las fibras son irregulares tanto en su grosor como en su orientación. Por lo que corresponde al epitelio, el citoplasma de sus células emite luz débil y difusa, y los núcleos destacan por la oscuridad de su imagen negativa (Figura 3). En las mucosas que se encuentran en la base de la epiglottis, bandas ventriculares y subglotis, la MB es una banda delgada de 2 a 3 μm de espesor, compacta y casi no contacta con los haces de colágena de la matriz del tejido conectivo subyacente (Figura 3). La membrana basal que sustenta al epitelio escamoso de las cuerdas vocales es una banda compacta,

de mayor grosor, cuyo límite es difícil de definir, debido a la continuidad de sus haces de colágena que se entrelazan con los observados en la LP, los cuales son abundantes e irregulares, en especial los que se encuentran en las papilas del tejido conectivo (Figura 5), estas últimas presentes en este segmento de la laringe.

En la mucosa de la laringe, la MB es continua en casi toda la extensión de la zona subepitelial; sin embargo, al observar con el canal de transmisión del MC, existen zonas en los ventrículos laríngeos donde el epitelio cubre cúmulos organizados de linfocitos y macrófagos (nódulos linfáticos), en donde no se distingue el límite entre éstos y las células del epitelio (Figura 6). En cambio, excitando y observando con el canal de fluorescencia, se marca una línea delgada y brillante que separa al nódulo de las células epiteliales basales, pero que alterna con cortas discontinuidades, donde una o dos células linfoides irrumpen en la MB para penetrar en el espesor del epitelio (Figura 7). Estas áreas, al analizarlas con la disección óptica proporcionada por el MC, muestran planos precisos de alta definición donde se comprueba que las discontinuidades son puntiformes para el paso de células individuales. Esto se ratifica con la reconstrucción tridimensional de todos los planos al ser procesados por el programa de cómputo del mismo microscopio. En otras zonas de la mucosa cubiertas por epitelio de tipo respiratorio no se distingue el límite entre éste y el tejido

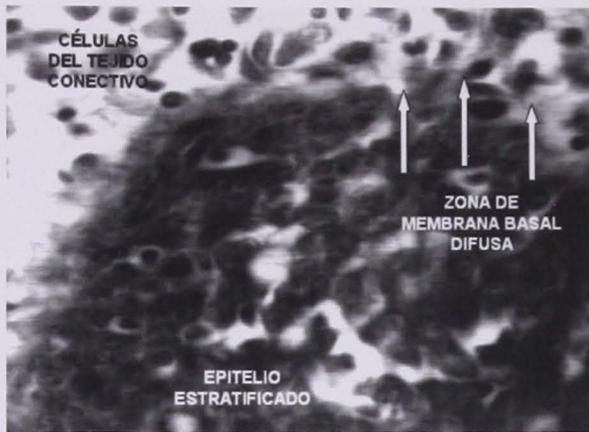


Figura 8. Mucosa de ventrículo laríngeo, con tinción de H-E. Las flechas señalan la ausencia de límite preciso entre células basales del epitelio y las de la lámina propia de tejido conectivo. Microscopio confocal, canal ordinario de transmisión, 40X.

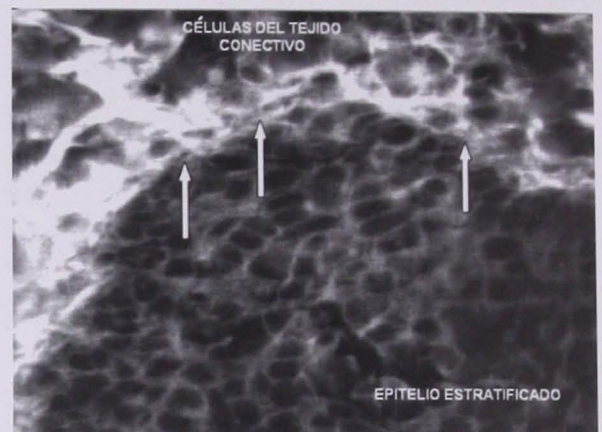


Figura 9. Mucosa de ventrículo laríngeo, semejante a la Figura 8. Membrana basal fluorescente, irregular y difusa. Las flechas señalan disolución de la misma, con posibles contactos entre células basales epiteliales y células del tejido conectivo de la lámina propia. Microscopio confocal, canal de fluorescencia, 40X.

conectivo (Figura 8); en cambio, al aplicar el rayo láser, se observa la MB como una banda fluorescente, difusa y con pérdida de contorno por la discontinuidad de la misma (Figura 9). Sin esta estructura limitante, cúmulos de células del tejido conectivo se aproximan con las basales epiteliales, sin que se puedan definir sus bordes celulares y saber si establecen o no contactos citoplásmicos entre sí, lo cual es difícil de comprobar con las técnicas utilizadas en este estudio.

Discusión

Para comprobar la fluorescencia específica del conjunto molecular de la membrana basal subepitelial, ésta se compara con componentes tisulares que se tiñen con eosina, los cuales carecen de colágena y proteoglicanos, como es el caso del tejido nervioso en el cual, utilizando el rayo láser con los mismos parámetros para iluminar la zona de la MB, se observa que las sustancias gris y blanca del encéfalo emiten una luz difusa, de baja intensidad e inespecífica por parte de sus componentes eosinofílicos como son las neuritas de las células nerviosas. Al contrario, en los tejidos con abundante colágena, por ejemplo, la emisión de luz presenta características similares a la fluorescencia de la zona de la MB; por tanto, se deduce que esta estructura comparte componentes químicos semejantes que permiten utilizarlos como marcadores.

La emisión fluorescente de la colágena pro-

porciona imágenes para apreciar el espesor de la zona de la MB en diferentes segmentos del órgano.³ En la base de la epiglotis, las bandas ventriculares y en la subglotis, la zona de la MB es una línea que sólo sostiene al epitelio de tipo respiratorio no expuesto a fuertes fricciones del aire circulante. Lo delgado de esta MB es favorable por no actuar como una barrera que impida el intercambio de sustancias necesarias para la actividad fisiológica de este epitelio, como es el complejo movimiento ciliar de sus células columnares y la síntesis y secreción de moco por sus células caliciformes. En las cuerdas vocales, la zona de la MB es gruesa y algunas de sus fibras colágenas se desprenden del plano para continuarse con los haces de colágena de la LP subyacente. Esto explica que el epitelio escamoso con sus células compactas y el reforzamiento de matriz fibrosa de la MB y de la lámina propia, proporcionan mayor resistencia al impacto del aire sobre la superficie de la glotis, y así contribuyen a la emisión de sonidos.

En el estudio de los cortes histológicos seriados de la mucosa laríngeo, se comprueba que la zona de la MB es una estructura íntegra y continua, presente en la interfase ordinaria entre el epitelio y el tejido conectivo de la lámina propia. La zona de la MB proporciona la separación de ambos tejidos contribuyendo a mantener su compartimentalización para realizar sus procesos biológicos. Una de las funciones de los epitelios

estratificados es la renovación celular por medio de la proliferación cíclica de sus células basales, como respuesta a la pérdida por descamación de células en la superficie de las membranas epiteliales. En el caso de las células del tejido conectivo de la LP, éstas deben proporcionar una adecuada cantidad y calidad de matriz celular, así como de capilares que permita mantener su homeostasis. Sin embargo, la observación sistemática con la fluorescencia mediante el MC descubre discontinuidades en la misma. En el epitelio de las bandas ventriculares que cubren los nódulos linfáticos de la LP, estas soluciones de continuidad de la MB explican el paso de leucocitos hacia el epitelio y la luz del órgano, donde realizan funciones de defensa.¹³ Como estas interrupciones no son amplias, sino estrechas para una o dos células, la migración de éstas es selectiva, con base en la afinidad y correspondencia entre moléculas, tanto de la membrana de las células migrantes, como de los componentes químicos de la MB. Las discontinuidades de la MB son necesarias para el paso de células linfoides hacia la superficie del epitelio, donde actúan como células efectoras del sistema inmunitario. Estas interrupciones son resultado de la solución de continuidad transitoria en la MB, donde individual y selectivamente pasan estas células. En la migración celular interactúan receptores, citoquinas y enzimas disolutivas como la gelatinasa y las colagenasas,^{11,12} todo lo cual demuestra que la MB es una estructura dinámica, sensible a las señales del microambiente para modificar su composición y disposición.

En las zonas de las bandas ventriculares sin tejido linfoide subyacente, donde la fluorescencia de la MB es difusa, irregular y discontinua, existen células del tejido conjuntivo que se aproximan a las basales epiteliales para establecer contacto. Esto abre la posibilidad de demostrar que no sólo en las etapas embrionarias existe intercambio de mensajeros químicos y contactos celulares.¹⁴ También en epitelios de organismos adultos, las células del tejido conectivo inducen la diferenciación celular y proliferación de las células basales. Esto es posible por los cambios de conformación de la MB, como es su solución de continuidad transitoria,^{15,16} y a nivel molecular actúa como un factor permisible para el intercambio de mensajeros químicos, como factores de crecimiento,

entre ellos el de fibroblastos.^{15,17} Este proceso puede contribuir a mantener la adecuada diferenciación de tejidos como el epitelial, alto índice mitótico-proliferativo puede desequilibrarse por falta de mensajeros adecuados de las células del tejido conectivo,¹⁸ los cuales mantienen la homeostasis del epitelio, y si se pierde, puede contribuir al origen de trastornos celulares como la transformación neoplásica y carcinoma intraepitelial.

Conclusiones

Los resultados del presente trabajo dan la posibilidad de utilizar la combinación del microscopio confocal y la tinción con la eosina para observar la colágena en la membrana basal.³ La MB es de mayor grosor en las cuerdas vocales, donde la mucosa se expone al impacto físico del aire y del trabajo fonético. La MB es un medio de interacción ordinario entre epitelio y tejido conectivo.^{1,2,4,7} En el ventrículo laríngeo existe discontinuidad de la MB por migración selectiva de células del sistema inmunitario e interacción entre células del tejido conectivo con las epiteliales.¹³

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo técnico y revisión del manuscrito al Ingeniero Biomédico Efrén Alatorre Miguel, del Laboratorio de Neurofisiología, Centro Nacional de Rehabilitación.

Referencias

1. Strocchi R, De Pascuale V, Masseroti D, Raspanti M, Franchi M, Ruggeri A. Particular structure of the anterior third of the human true vocal cord. *Acta Anatomica* 1992; 145: 189-194.
2. Miosge N. The ultrastructural composition of basement membranes in vivo. *Histology & Histopathology* 2001; 16(4): 1239-1248.
3. Rubio CA, Slezak P. The subepithelial band in collagenus colitis is autofluorescent -a study in H-E stained sections source. *In Vivo* 2002; 16(2): 123-126.
4. Inoue S, Leblond CP. Three-dimensional network of cords: The main component of basement membranes. *J. Anat* 1988; 181: 341-358.
5. Timpl R. Macromolecular organization of basement membranes. *Curr Opin Cell Biol* 1996; 8: 618-624.
6. Miner JH, Sanes JR. Collagen alfa 3, alfa 4 y alfa 5 chains in rodent basal laminae: sequence, distribution, association with laminins, and developmental switches. *The Journal of Cell Biology* 1996; 127: 879-891.

7. Sinclair RD, Wonjnarowska F, Leigh IM, Dawber RPR. The basement membrane zone of the nail. *British J. Of Dermatology* 1994; 131: 499-505.
8. Aumailley M, Smyth N. The role of laminins in basement membrane function. *J Anat* 1998; 193:1-21.
9. Keen DR, Sakay LY, Lunstrum GP, Morris NP, Burgeson RE. Type VII collagens forms an extended network of anchoring fibrils. *Journal of Cell Biology* 1987; 104: 611-621.
10. Vachon PH, Durand J, Beaulieu JF. Basement membrane formation and re-distribution of the beta1 integrins in human intestinal co-culture system. *Anatomical Record* 1993; 236: 567-576.
11. Karakiulakis G, Missirlis E, Aletras A, Maragoudakis ME. Degradation of intact basement membranes by human and murine tumor enzymes. *Biochimica and Biophysica Acta* 1988; 967: 163-175.
12. Hagedorn HG, Bachmeier B.E, Nerlich A.G. Synthesis and degradation of basement membranes and extracellular matrix and their regulation by TGF-beta in invasive carcinomas. *International Journal of Oncology* 2001; 18(4): 669-81.
13. Howat J, Holmes JA, Holgate ST, Lackie PM. Basement membrane pores in human bronchial epithelium: a conduit for infiltrating cells? *American Journal of Pathology* 2001; 158(2):673-80.
14. Cheng LH, Hudson J. Ultrastructural changes in malignant transformation of oral mucosa. *Brithish Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2002; 40 (3): 207-212.
15. Dong L, Chen Y, Lemus M, Hisieh JC. Neurologic defects and selective disruption of basement membranes in mice lacking entactina nidogen. *Laboratory investigation* 2002; 82 (12): 1617-1630.
16. Bechetoille N, Haftek M, Staquet MJ, Cochran AJ, Schmitt D. Penetration of human metastatic melanoma cells through an authentic dermal-epidermal junction is associated with dissolution of native collagen types IV and VII. *Melanoma Research* 2000; 10(5):427-34.
17. González AM, Buscaglia M, Ong M, Baird A. Distribution of basic fibroblast growth factor in the 18-day rat fetus: membranes of divers tissues localization in the basement. *Journal of Cell Biology* 1990; 110: 753-765.
18. Mernier F, Kitasako JT, Hatton GL. Fractones and other basal lamina in the hypothalamus. *Journal of Comparative Neurology* 2003; 455 (3): 324-340.

Osteosarcoma metastásico de seno maxilar y oído medio

(Reporte de un caso)

Ordóñez-García Rafael, Oserín-García Lyssette, Valverde-Covarrubias América, Cruz-Hernández Joel, Shoup-Fierro Claudia, Pérez-Tobar María del Carmen, García-Gallardo Martha

Resumen

Se presenta el caso de un paciente masculino de 22 años quien inició su padecimiento con obstrucción nasal bilateral, rinorrea, epistaxis, otalgia, otorrea, plenitud ótica, acúfeno, hipoacusia y parálisis facial; el cual presentaba una tumoración rojiza en fosa nasal izquierda, friable y sangrante, y otra ocupando totalmente el conducto auditivo externo izquierdo, de las mismas características. La tomografía computarizada mostró ocupación de caja timpánica y celdillas mastoideas izquierdas por isodensidad, misma que causaba lisis ósea de mastoides y piso de caja timpánica ipsolateral; así como isodensidad de mismas características ocupando casi en su totalidad ambas fosas nasales, seno maxilar, celdillas etmoidales anteriores y posteriores izquierdas y ambos senos frontales, con lisis de pared interna y piso de órbita e invasión de ésta, y lisis de lámina horizontal de etmoides con invasión craneal. Se tomó biopsia de ambos tejidos cuyo reporte histopatológico consistió en sarcoma osteogénico. Por el estadio en el cual se encontraba no fue candidato a cirugía, por lo que fue manejado con quimioterapia paliativa durante 4 meses y medio, evolucionó con deterioro progresivo y falleció.

Abstract

A case is presented of a 22 year-old male patient who started his ailment with bilateral nasal obstruction, rhinorrhea, epistaxis, otalgia, otorrhea, aural fullness, tinnitus, hearing loss, and facial palsy. The patient had a reddish, friable, bleeding mass in the left nasal cavity, and another with similar characteristics totally occupying the left external auditory canal. A computerized tomography (CT) showed occupation of the tympanic box and the left mastoid cells by isodensity, which also caused bone lysis of both the mastoids and the ipso-lateral floor of the tympanic box. The CT also showed isodensity almost completely filling both nostrils, maxillary sinus, left front and back ethmoid cells, and both frontal sinuses, with lysis of the internal wall and orbital floor, this last one invaded, as well as lysis of the ethmoid horizontal plate with cranial invasion. A biopsy of both tissues was taken, and its histo-pathological report consisted of osteogenic sarcoma. Due to the patient's stage he did not qualify for surgery, instead being handled with palliative chemotherapy for four months and a half, after which he evolved with progressive deterioration, and finally died.

Introducción

El osteosarcoma, conocido también como sarcoma osteogénico, es un tumor óseo maligno de alto grado que, a pesar de ser el tumor óseo maligno más frecuente, rara vez se presenta en cabeza y cuello (incidencia menor de 2%),¹ y en el cual característicamente se produce material osteoide o hueso inmaduro en el estroma que sintetizan las células malignas ahusadas. Suele afectar a niños y adolescentes, con un pico de incidencia entre los 10 y 19 años, pero cuando se presenta en cabeza y cuello es más frecuente en personas de la tercera y cuarta décadas de vida,² con predominio en el género masculino. Se han considerado los siguientes factores de riesgo para la presentación de dicha neoplasia: antecedente de exposición a radiación (éste es el principal), retinoblastoma, enfermedad de Paget, displasia fibrosa,³ síndrome de Li Fraumeni o predisposición genética por mutación de los genes RBI y TP53.⁴ Los sitios en los que con mayor frecuencia ocurre esta neoplasia son la articulación de la rodilla (50%) y el húmero proximal (25%); en 80% a 90% de todos los casos el tumor se origina en huesos largos. Las metástasis se producen casi exclusivamente por vía sanguínea, ya que los huesos carecen de vasos linfáticos; éstas se manifiestan por afección pulmonar en etapas tempranas y, de forma secundaria, en otros huesos. Las metástasis suelen ocurrir dentro de los 24 primeros meses posteriores al diagnóstico. En pacientes con dicho tumor la sobrevida a dos años es de 5 a 20%.

En cabeza y cuello los sitios que con mayor frecuencia se afectan por este tumor son la mandíbula (49%) y el maxilar (37%); todos los sitios extragnáticos (cigoma, órbita, senos esfenoidal o maxilar, hueso temporal y resto del cráneo) originan 14%.³ Los signos y síntomas de presentación varían dependiendo de la localización y extensión del tumor, cuando se presenta en senos paranasales son: epistaxis (70%), obstrucción nasal (25%), dolor facial (5%), rinorrea, deformidad facial y alteraciones oftalmológicas.⁵ Cuando se afecta al oído los signos y síntomas frecuentes son: otorrea, otorragia, otalgia, hipoacusia conductiva o sensorial y

vértigo, una vez que se ha afectado al oído interno. La alteración de los pares craneales ocurre cuando el tumor invade la base del cráneo, y el primer nervio afectado, en la mayoría de los casos, es el facial. Los tumores metastásicos del oído medio y tracto nasosinusal son excepcionales y su ubicación habitual es el seno maxilar. En general, los tumores que de forma más frecuente producen este tipo de diseminaciones son los de riñón (adenocarcinoma), pulmón, mama y, con menor frecuencia, tracto urinario y gastrointestinal.⁶ Los estudios auxiliares para la evaluación de dichas neoplasias son la tomografía computada y la resonancia magnética, siendo determinante la biopsia directa para el diagnóstico definitivo, mediante el estudio histopatológico. El tratamiento más efectivo en ambos casos es la resección quirúrgica en bloque, aunque se ha manejado la terapia combinada con radioterapia y quimioterapia con diferentes resultados; esta última se reserva para casos de resecciones incompletas, inoperables o recurrentes.

Reporte del caso

Paciente masculino de 22 años con antecedentes heredofamiliares de leucemia y carcinoma cervicouterino. El padecimiento actual consistió en sarcoma osteogénico osteoblástico pleomorfo en miembro pélvico izquierdo, por lo que fue sometido a desarticulación coxofemoral de miembro pélvico izquierdo y a cuatro ciclos de quimioterapia a base de cisplatino + adriamicina y cuatro ciclos de ifosfamida + errubicina durante siete meses. Un año después, por hallazgo radiológico, se descubrió metástasis en pulmón derecho, por lo que se practicó resección de dos nódulos metastásicos, se mantuvo en vigilancia y aparentemente bajo control durante cinco meses. Después ingresó con dos semanas de evolución a nuestro servicio con: rinorrea anterior bilateral, constante (de lado derecho con característica hialina y líquida y, de lado izquierdo, amarillenta no fétida y con estrías sanguinolentas); epistaxis unilateral izquierda, alternando con los episodios de rinorrea sanguinolenta, la cual siempre

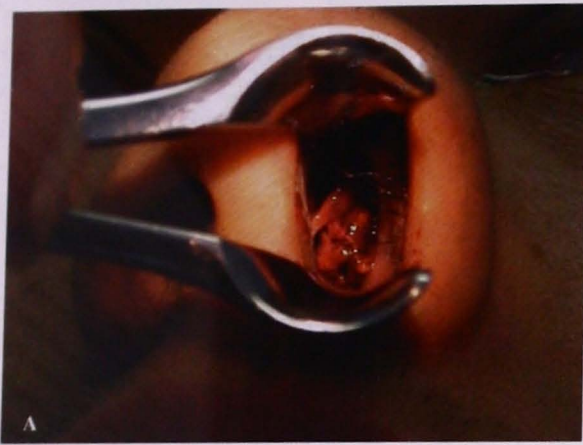


Figura 1.

A. Rinoscopia anterior en la cual se observa tumoración obstruyendo aproximadamente el 80% de fosa nasal izquierda de coloración rojiza, friable, de superficie irregular y con áreas de necrosis y sangrado.
 B. Otoscopia en la que se observa tumoración en conducto auditivo externo izquierdo de aspecto rojizo, superficie lisa y regular, forma redondeada, vascularizada, friable y la cual obstruía el 100% del conducto a partir de su tercio medio.

cedía con maniobras compresivas; obstrucción nasal unilateral izquierda, la cual era constante y sin fenómenos que la exacerbaran o atenuaran; otalgia izquierda sin irradiaciones, pulsátil, constante e intensa que disminuía parcialmente con antiinflamatorios no esteroideos; plenitud ótica izquierda, constante, que no desaparecía con maniobras de Valsalva, acompañada de acúfeno unilateral izquierdo de tono grave, el cual era constante; otorrea unilateral izquierda en moderada cantidad, de aparición espontánea, la cual alternaba con otorragia constante; hipoacusia unilateral izquierda de aparición súbita, sin llegar a la anacusia, de curso permanente; desviación de la comisura bucal hacia la derecha

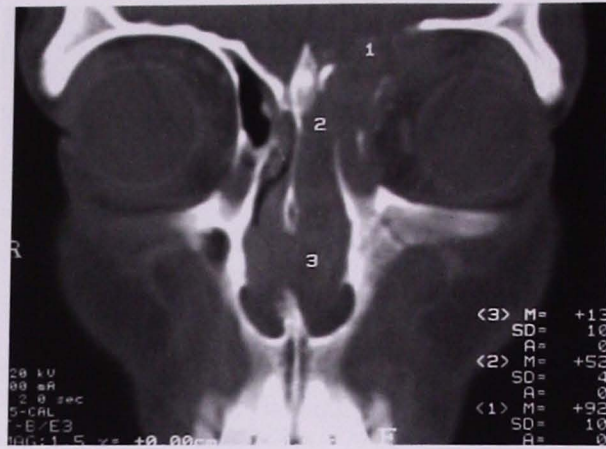


Figura 2. Tomografía computada de nariz y senos paranasales simple en corte corona, en la cual se observa isodensidad de tejidos blandos ocupando ambas fosas nasales, celdillas etmoidales anteriores izquierdas con lisis de pared medial de órbita e invasión de ésta por dicha isodensidad; desplazamiento del globo ocular y lisis de lámina horizontal de etmoides con diseminación tumoral intracraneal.

acompañada de dificultad para sostener líquidos en la boca y para el cierre palpebral, asociadas con epífora izquierda así como dificultad para la realización de los movimientos de la mímica facial y pérdida del pliegue nasogeniano izquierdos. Negó vértigo, fiebre, pérdida de peso, astenia, adinamia y cualquier otra sintomatología.

Exploración física: paciente de edad aparente igual a la cronológica. Cráneo normocéfalo. Ojos simétricos, isocoria, pupilas normorreflécticas, movimientos oculares conservados, cierre palpebral izquierdo completo sólo con máximo esfuerzo, epífora ipsilateral, discreta dificultad y asimetría al realizar movimientos de mímica facial de lado izquierdo. La nariz contenía masa de aspecto rojizo la cual obstruía 80% de la fosa nasal izquierda, friable, sangrante, con áreas de necrosis, de superficie irregular, no dolorosa a la manipulación y que impidió visualizar cornetes y áreas septales posteriores (Figura 1); además, rinorrea verdosa sanguinolenta unilateral izquierda. Oído izquierdo con pabellón auricular sin alteraciones; conducto auditivo externo no permeable por presencia de masa de aspecto rojizo, de superficie lisa y regular, redonda, la cual obstruía al 100% del conducto a partir de su tercio medio,



Figura 3. Tomografía computada simple de oído izquierdo en corte coronal, en la cual se observa ocupación del conducto auditivo externo y caja timpánica por isodensidad de tejidos blandos que se extiende hacia caja timpánica, ocupándola en su totalidad y en forma parcial a las celdillas mastoideas, con pérdida y morfología normal de la cadena osicular, y con lisis ósea de mastoides y piso de caja timpánica.

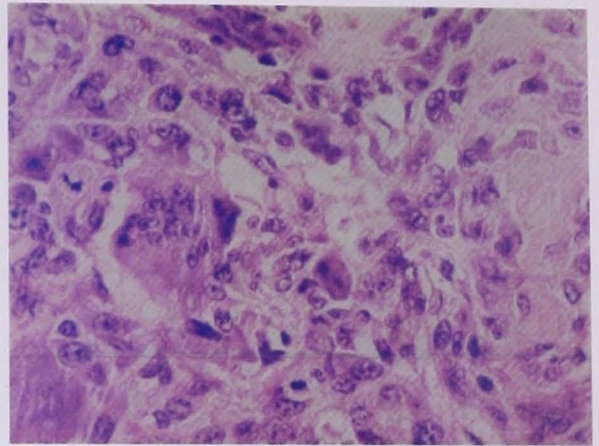


Figura 4. Corte histopatológico de biopsia de oído con tinción de hematoxilina y eosina (40x), en el cual se identifica neoplasia hipercelular que presenta células con escaso citoplasma, núcleos grandes, pleomorfos y cromatina densa; se observan mitosis atípicas, así como células gigantes multinucleadas y formación de osteoide con áreas de necrosis y hemorragia.

friable y dolorosa a la manipulación. Oído derecho sin alteraciones. Cavidad oral con mucosa bien hidratada y de buena coloración; lengua eutrófica, central y con movilidad normal; paladar duro sin alteraciones; paladar blando y úvula simétricos con reflejo nauseoso presente; amígdalas grado I, sin reacción periamigdalina; orofaringe normocrómica, sin descarga posterior. Laringoscopia indirecta sin datos de tumoraciones, buena movilidad cordal. Cuello simétrico con tráquea central y desplazable, sin megalias palpables, pulsos homocrotos y sincrónicos. Acumetría: Schwabach bilateral normal; Rinné derecho positivo, izquierdo negativo; y Weber lateralizado hacia la izquierda.

En la tomografía de nariz y senos paranasales se observó isodensidad que ocupaba casi la totalidad de ambas fosas nasales, seno maxilar izquierdo, celdillas etmoidales anteriores y posteriores izquierdas; además, lisis septal en ambos senos frontales, pared interna y piso de órbita izquierda, invasión a esta última por dicha isodensidad y lisis de lámina horizontal de etmoides e invasión craneal hacia lóbulo frontal (Figura 2). La tomografía computada de oídos mostró ocupación de conducto auditivo externo izquierdo por isodensidad, con extensión hacia caja timpánica, ocupándola en su totalidad y, en forma parcial, en celdillas mastoideas, con pérdida de morfología normal de la cadena osicular y

lisis ósea de mastoides y piso de caja timpánica (Figura 3).

Se tomaron biopsias de ambas tumoraciones y se enviaron para estudio histopatológico, el cual reportó en ambos casos sarcoma osteogénico. Una semana después el paciente fue sometido al procedimiento Caldwell-Luc izquierdo, y se obtuvo el mismo reporte transoperatorio (Figura 4).

Por tratarse de un paciente no candidato a tratamiento quirúrgico con base en la extensión tumoral, se decidió iniciar quimioterapia paliativa con cisplatino + etopósido + ifosfamida; completó cuatro ciclos en un periodo de dos meses; después, inició manejo con radioterapia paliativa al macizo facial y región frontal con un campo anterior y lateral izquierdo a dosis de 30 Gy en 10 sesiones; sin embargo, sólo se completaron dos sesiones, pues presentó deterioro neurológico importante, motivo por el que se suspendió la radioterapia y se continuó quimioterapia paliativa con mismos antineoplásicos. El paciente presentó deterioro progresivo y falleció cuatro meses después de su admisión a nuestro servicio.

Discusión

El osteosarcoma es una neoplasia maligna rara de tejido óseo con una incidencia anual de 1:100,000 en la

población general. Dicha neoplasia proviene de células mesenquimatosas inmaduras formadoras de hueso, y puede ser suave y granular o densa y esclerótica. Frecuentemente se asocian con la presencia de áreas cartilaginosas prominentes y extensión a tejidos blandos. Las características histopatológicas consisten en: estroma maligno e indiferenciado asociado con hueso u osteoide neoplásico; el componente estromal se caracteriza por pleomorfismo, una densa celularidad y presencia de osteoblastos citológicamente atípicos. En base a las características predominantes del mismo se clasifica en: osteoblástico, condrobástico o fibroblástico. Se ha empleado un sistema de graduación histopatológica basado en la anaplasia relativa del componente estromal, donde el grado 1 corresponde a lesiones de bajo grado parecidas a la displasia fibrosa, y dicho grado aumenta con base en el nivel de anaplasia. Se determina como cuatro (grado máximo) cuando existe un componente citológico de característica bizarra.

El sitio donde provoca metástasis con mayor frecuencia es a los pulmones, aunque recientes estudios indican que se ha incrementado la incidencia de metástasis extrapulmonar. Los afectados con mayor frecuencia, en orden decreciente, son: hueso, epidural, cerebro, tejidos blandos, hígado, mediastino y diafragma (excepcionalmente en laringe, riñón, corazón, glándulas suprarrenales y párpado),⁷ sin que al momento exista un caso reportado de metástasis ótica en la literatura revisada.

Los tumores metastásicos en el tracto sinusal son excepcionales, siendo lo más habitual encontrarlos en el hueso maxilar; son más frecuentes en varones con una relación 2:1 y la edad de presentación es entre la cuarta y sexta décadas de vida.⁶ El 50% al 70% de dichos tumores son de origen renal y el adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente.^{5,6,8} Le siguen, por orden de frecuencia, los tumores primarios de pulmón (12%), mama (10%) y el seminoma (7%). Otros tumores capaces de metastatizar en el tracto nasosinusal son los del tracto gastrointestinal, uterinos, tiroideos, suprarrenales, melanomas y pancreáticos.⁸ La localización de las

metástasis nasosinusales en orden decreciente son: seno maxilar (47%), seno etmoidal (18%), seno frontal (14%), cavidad nasal (14%) y esfenoides (7%), aunque otros sitios de diseminación son hueso temporal, glándulas salivales, laringe y ganglios linfáticos cervicales. Se ha llegado a reportar un tumor metastásico al conducto auditivo externo.⁹ Estas localizaciones pueden ser únicas en un tercio de los casos, lo cual se explica, según Bastón,¹⁰ por la existencia del plexo venoso vertebral, sistema de baja presión y avalvular que se comunica con las venas intercostales, cava, sistema ácigos y plexo venoso pelviano. Los aumentos de presión intratorácica o intrabdominal permiten un flujo retrógrado desde estos sistemas y, por tanto, desde los riñones, pulmones o mamas hacia los plexos pterigoideos y seno cavernoso, y en consecuencia, a los senos paranasales. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, pero dada la importante vascularidad de dichos tumores, el sangrado es lo más frecuente hasta en 70% de casos, sobretudo en las metástasis nasosinusales de origen renal.⁵

Un meta-análisis en base al tratamiento para el osteosarcoma de cabeza y cuello, realizado por Kassir y otros,³ demuestra que los pacientes sometidos a cirugía como única alternativa terapéutica tienen un mejor pronóstico comparado con los pacientes manejados con cirugía y alguna otra terapia adyuvante, ya sea quimio o radioterapia. Esto sugiere que la adición de una de estas dos últimas al tratamiento quirúrgico no se relaciona con un efecto benéfico y significativo en la supervivencia de los pacientes, aunque sí se recomienda para casos en los que la neoplasia es irreseccable, recurrente o reseccada incompleta.

Para el tratamiento de estas metástasis hay que tener en cuenta las características y curabilidad del tumor primario, la extensión local de la metástasis, la existencia de metástasis coexistentes y las condiciones generales del paciente. Aquellos pacientes con un buen estado general y metástasis única serán candidatos a tratamiento quirúrgico con intención radical, y en el resto de los casos el tratamiento de elección será sólo paliativo.^{11,12,13}

Referencias

1. Mutafoğlu UK, Koyuncuoglu M, Akman F, Güneri A, Sariaoğlu F, Kargı A, Olgun N, Manisalı M. A rare tumor of craniofacial bones in children: a pediatric chondroblastic osteosarcoma case with diagnostic and therapeutic problems. *Ped Hematol and Oncol* 2001;18:147-152.
2. Mardinger O, Givol N, Talmi YP, Taicher S. Osteosarcoma of the jaw 2001;91:445-51.
3. Kassir RR, Rassekh CH, Kinsella JB, Segas J, Carrau RL, Hokanson JA. Osteosarcoma of the head and neck: meta-analysis of nonrandomized studies. *Laryngoscope* 1997;107:56-61.
4. Ha PK, Eisele DW, Frassica FJ, Zahurak ML, McCarthy EF. Osteosarcoma of the head and neck: a review of the Johns Hopkins experience. *Laryngoscope* 1999;109:964-969.
5. Martínez M, Vilas L, Freixa G, Orán D, Gili M, Llopis F. Metástasis nasosinusal de un carcinoma renal. A propósito de un caso. *Acta Otorrinolaring Esp* 1999;50:653-656.
6. Torrico RP, Mogollón CT, López-Ríos VJ, Fernández MJ, Blasco HA. Carcinoma de células transicionales vesicales con metástasis en seno maxilar como primer síntoma. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2001;52:622-624.
7. Sharma HS, Reddy SC, Mamad A, Meor KM, Halder D. Metastatic osteosarcoma of the ethmoid: an unusual cause of recurrent epistaxis and proptosis. *Journal of Laryngol and Otol* 1996;110:676-678.
8. Larrosa F, Aguilar F, Traserra J. Metástasis etmoidal de adenocarcinoma renal. *Acta Otorrinolarin Esp* 2000; 51: 76-79.
9. Goldman N, Htchinson RE, Goldman MS. Metastatic renal cell carcinoma of the external auditory canal. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;106:410- 411.
10. Batson OU. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastasis. *Ann Surg* 1988;112:138-49.
11. Jiménez OV, Lazarich VA, Dávila MA, Molina RJ. Metástasis fronto-etmoidal de adenocarcinoma prostático. Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2001;52:151-154.
12. Bailey B. *Head and neck surgery otolaryngology* Vol II. 3a ed. Philadelphia, New York USA: Lippincotte Williams and Wilkins; 2001.
13. De Vita Jr. VT, Hellman S, Rosemberg S. *Cancer principles and practice of Oncology*. 5a ed. Philadelphia, New York USA: Lippincotte-Raven Publishers; 1997.

Nuevo **evastel 20**
la evolución
antihistamínica
Ebastina 20 mg

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Evastel®

Ebastina

Comprimidos

FÓRMULA

Cada comprimido contiene:

Ebastina 10 mg

Excipiente cbp 1 comprimido

Cada comprimido contiene:

Ebastina 20 mg

Excipiente cbp 1 comprimido

1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Antihistamínico, tratamiento sintomático de procesos alérgicos tales como las alergias cutáneas y rinitis alérgicas. **2. CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años. Pacientes con insuficiencia hepática severa. **3. PRECAUCIONES GENERALES:** Dado que la ebastina alcanza su efecto terapéutico 1 a 3 horas después de su administración, no debe ser utilizada en cuadros alérgicos agudos de urgencia. Como con otros antihistamínicos, es aconsejable tener precaución cuando se usa la ebastina en pacientes conocidos de tener las siguientes condiciones: síndrome de intervalo QT largo, hipocalcemia, tratamiento con cualquier fármaco conocido de producir un incremento en el intervalo QT o inhibir los sistemas de la enzima CYP3A4 como los antimicóticos azoles (ketoconazol, butoconazol, etc.) y los antibióticos macrólidos (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **4. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** No ha sido establecida la seguridad de la ebastina durante el embarazo en humanos. Dado que el riesgo de teratogenicidad no puede ser excluido con absoluta certeza, este medicamento no debe usarse en el embarazo, ni en madres lactantes, salvo en caso de ser claramente necesario, valorando el riesgo-beneficio. No se conoce si la ebastina es excretada en la leche materna, por lo tanto, la ebastina no debe ser usada durante la lactancia. **5. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Ebastina a dosis de 10 y 20 mg/día ha sido evaluada en más de 3,000 pacientes. Los acontecimientos adversos reportados con una frecuencia superior al 1% y descritos en orden decreciente fueron: dolor de cabeza (7.9%), somnolencia (3%) y sequedad de boca (2.1%). Otros acontecimientos adversos con una frecuencia <1% fueron: dolor abdominal, dispepsia, epistaxis, rinitis, sinusitis, náusea e insomnio. **6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Puede potenciar los efectos de otros antihistamínicos. Ha sido evaluada la interacción de ebastina en combinación con ketoconazol o eritromicina (ambos conocidos por prolongar el intervalo QTc). Se han observado interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con cada una de estas combinaciones y se reportó un incremento de 18-19 msec (4.7-5%) en el intervalo QTc con cada una de estas combinaciones. No hay interacción de ebastina con teofilina, warfarina, cimetidina, diazepam o alcohol. Cuando se administra la ebastina con alimentos, no hay un incremento de 1.5 a 2 veces en los niveles plasmáticos y el ABC del principal metabolito ácido de la ebastina. Este incremento no altera el T_{max}. La administración de ebastina con alimentos no causa modificación en sus efectos clínicos. **7. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios de toxicidad reproductiva (fertilidad, teratogenicidad y efectos peri y posnatales), de mutagenicidad (prueba de Ames en bacterias, prueba del micronúcleo en ratones, análisis de la metafase de los linfocitos humanos y prueba del locus HGPRT en células ováricas de hámster chino) y de carcinogénesis (80 semanas en los ratones y 104 semanas en ratas), han confirmado la ausencia de efectos tóxicos de este fármaco. Estudios en ratas y conejos no indican efectos dañinos directos o indirectos respecto al desarrollo del embrión o feto, o en el curso de la gestación y el desarrollo peri y posnatal. No se han identificado efectos teratogénicos en animales. Sin embargo, no hay estudios bien controlados en mujeres embarazadas y los estudios de reproducción no siempre son predictivos de la respuesta humana. En consecuencia, la ebastina debe ser usada durante el embarazo solamente si es claramente necesario. **8. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Vía de administración: Oral. **Adultos y niños mayores de 12 años:** La dosis habitual es un comprimido de Evastel 10 mg una vez al día. En pacientes con síntomas más severos, la dosis de Evastel es de 20 mg una vez al día. **Niños:** La seguridad de Evastel 20 mg no se ha establecido en niños menores de 12 años. **Ancianos:** No es necesario ajustar la dosis. **Insuficiencia renal:** No es necesario ajustar la dosis. **Insuficiencia hepática:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave no debe excederse la dosis de 10 mg/día. **9. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL, MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS):** En estudios conducidos a altas dosis, no se observaron signos o síntomas clínicamente significativos a dosis por arriba de 100 mg dados una vez al día. No hay antídoto especial para ebastina. Lavado gástrico, monitoreo de las funciones vitales incluyendo ECG y tratamiento sintomático deben ser llevados a cabo. **10. PRESENTACIONES:** Evastel comprimidos 10 mg: Caja con 10 comprimidos, en envase de burbuja. Evastel comprimidos 20 mg: Caja con 10 comprimidos, en envase de burbuja. **11. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** No se use en el embarazo y lactancia. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. No se administre en niños menores de 12 años. Literatura exclusiva para médicos.® Marca Registrada.

Hecho en España por:

Industrias Farmacéuticas Almirall Prodesfarma, S.L.

Ctra. Nacional II, km 593

08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona España.

Distribuido por:


Industria Farmacéutica Andrómaco, S.A. de C.V.

Andrómaco No. 104, Col. Ampliación Granada

México, D.F. 11 520

Reg. Núm. 412M93, SSA IV

Clave IPP: IEAR-03361 201297/RM2003.

 **Almirall**

En el tratamiento del VÉRTIGO



Nimotop M.R.

Siempre en mente...

- EQUILIBRA las concentraciones de calcio entre perilinfa y endolinfa.¹
- Reduce los episodios de Vértigo con una mínima incidencia de efectos secundarios.²

Por su eficacia y tolerabilidad, **Nimotop** es el tratamiento de elección en el control del Vértigo.¹

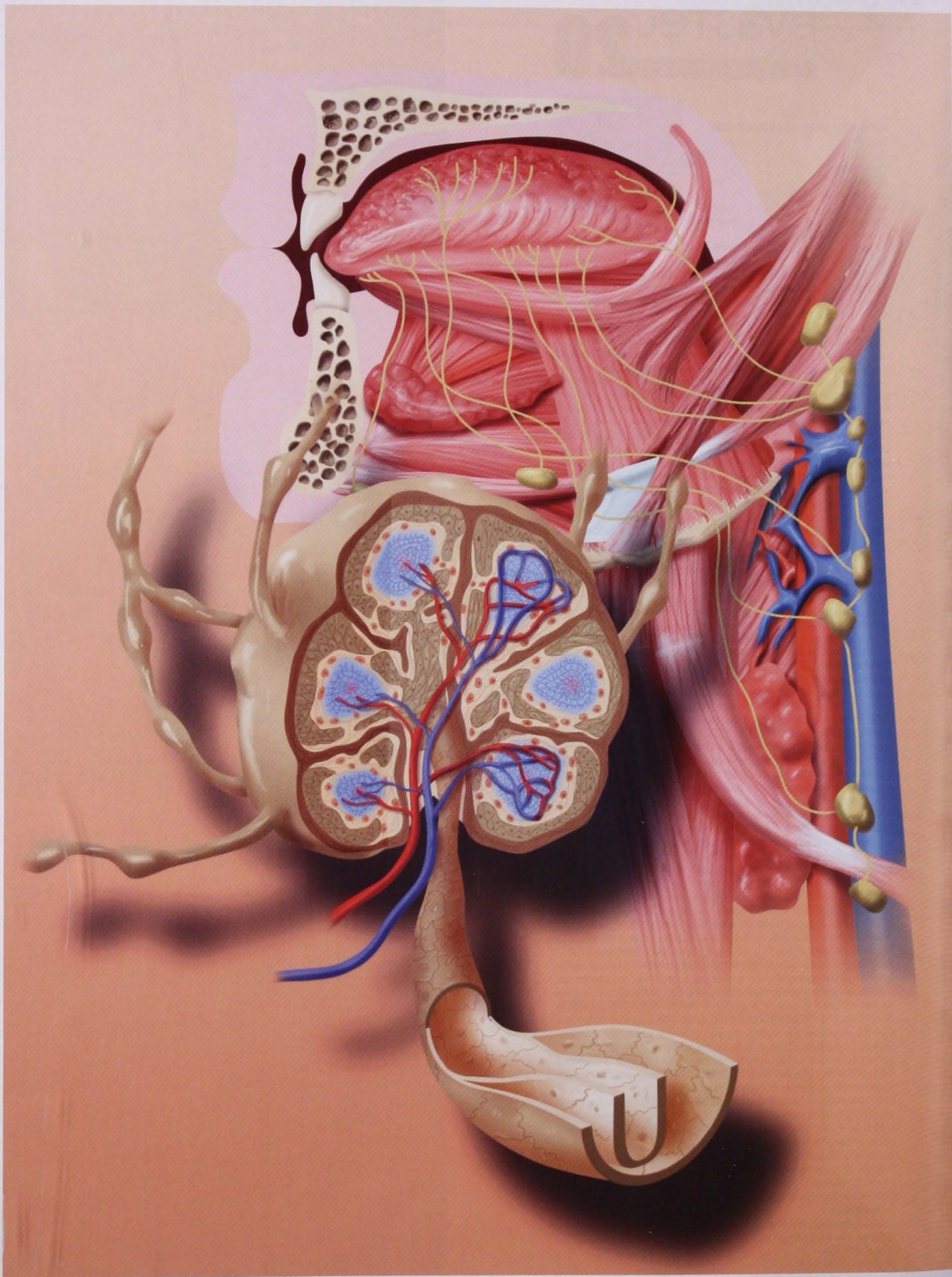


Bayer

Si es Bayer, es bueno

Bibliografía:

1. Lassen LF, Hirsch BE, Kammerer DB. Use of Nimodipine in the Medical Treatment of Ménière's Disease: Clinical Experience. The American Journal of Otolaryngology. 1996; 17: 577-2.
2. Próxima publicación en American Journal of Otolaryngology.



Linfocentellografía con biopsia de ganglio centinela en cáncer de cavidad oral y correlación con tomografía de emisión de positrones e inmunohistoquímica

Civantros Francisco J, Jarrard-Goodwin William, Gómez Carmen, Whiteman Michelle, Moffat Fred, Duque Carlos, Cambronero Efraín, López Edgardo A, Pedroso Felipe

Resumen

Con el objetivo de esclarecer las conductas de diagnóstico y tratamiento de los pacientes con cáncer de cavidad oral, se comparó a la linfocentellografía con biopsia de ganglio centinela (LC/BGC, una técnica mínimamente invasiva que consiste en tomar muestras de la primera estación ganglionar para determinar la necesidad de una disección de cuello más invasiva) contra la tomografía computada (TC) y la tomografía de emisión de positrones (TEP). Evaluamos a la LC/BGC en 22 pacientes con cáncer de cavidad oral, en estadios T1 a T3, NO. Se realizaron TC y TEP en el cuello, seguido de LC/BGC, estudio histopatológico de corte congelado, disección de cuello selectiva inmediata, histopatología definitiva y tinción con inmunoperoxidasa para citoqueratina. La histopatología del ganglio centinela fue correlacionada con TC, TEP y LC. Se detectaron 11 casos positivos verdaderos para metástasis ganglionar; seis identificados en corte congelado e histopatología definitiva, tres en la histopatología definitiva sola y dos solamente con la tinción inmunoperoxidasa para citoqueratina. En seis casos, el ganglio centinela fue el único ganglio positivo. Hubo 10 casos negativos verdaderos y un falso negativo. En cinco casos, el ganglio centinela indicó la presencia de cáncer en ganglios adicionales. En un caso no se pudo identificar ganglio centinela. La alteración de la arquitectura en un ganglio linfático causada por invasión tumoral puede obstruir y redireccionar el flujo linfático. La LC/BGC sigue siendo prometedora para la detección de metástasis de cáncer oral.

Palabras clave: ganglio centinela, linfocentellografía cáncer oral, tomografía de emisión de positrones, citoqueratina.

Introducción

En pacientes con carcinoma de células escamosas tempranamente invasivos de la cavidad oral, el manejo del cuello en estadio N0 es controvertido. Se ha utilizado tradicionalmente una conducta de "espera con observación cuidadosa" a fin de evitar la morbilidad relacionada con una disección de cuello profiláctica o radioterapia en la mayoría de pacientes en los que una verdadera metástasis a cuello nunca se desarrollará.^{1,5} Por el contrario, la literatura reciente da mayor peso a la opinión de que dicha espera no debe ser generalizada,^{6,9} y favorece la conducta de realizar disecciones de cuello profilácticas o radioterapia en pacientes con riesgo de metástasis cervicales. Pacientes en riesgo han sido identificados por las características de la lesión primaria, tales como grosor mayor de 4 mm, tamaño mayor de 2 cm, localización anatómica, invasión vascular, infiltración perineural, etc.^{10,17}

El argumento de mayor fuerza para tratar los cuellos en estadio N0 afirma que si se desarrollan adenopatías por metástasis clínicamente identificables, deben existir factores que disminuyan dramáticamente la posibilidad de sobrevida en el paciente. Los partidarios de esta conducta señalan la evidencia de que ganglios linfáticos con metástasis no palpables pueden presentar extensión extracapsular, invasión vascular y perineural, y otros indicadores de mal pronóstico, previos a la capacidad de diagnóstico a través de los estudios por imágenes disponibles.^{18,25} Además, múltiples estudios retrospectivos han demostrado que aun en estadios I y II, la sobrevida mejora de manera estadísticamente significativa con el tratamiento profiláctico.^{6,8}

Los estudios por imágenes, incluyendo tomografía computada (TC), resonancia magnética nuclear (RMN), y ultrasonograma (USG) han sido utilizados para identificar ganglios afectados no palpables y aumentar la seguridad de la conducta de "espera con observación cautelosa". Sin embargo, todos estos estudios detectan a la lesión ganglionar según tamaño y forma; por lo tanto, se espera una incidencia significativa de falsos positivos y falsos negativos. La necrosis central, aunque altamente predecible, es un hallazgo tardío.^{23,25} La captación de 2-deoxy-2-[¹⁸F] fluoro-D-glucosa, medida por tomografía de emisión de positrones (TEP), ha sido reportada como significativamente más

sensible y sólo levemente menos específica que la RMN. Sin embargo, los focos de cáncer menores de 1 cm están por debajo de la resolución de la TEP.¹⁸

En conclusión, debe considerarse el tratamiento de los ganglios linfáticos en caso de tumores primarios tempranamente invasivos de la cavidad oral, aun cuando no se identifique invasión ganglionar clínica o radiológica. El riesgo de 20 a 30% de metástasis ocultas^{26,30} debe evaluarse contra la morbilidad relacionada con diseccionar cuellos que no están realmente afectados. Para tratar estos grupos de manera inteligente, se necesita una mejor técnica diagnóstica para identificar metástasis cervicales subclínicas.

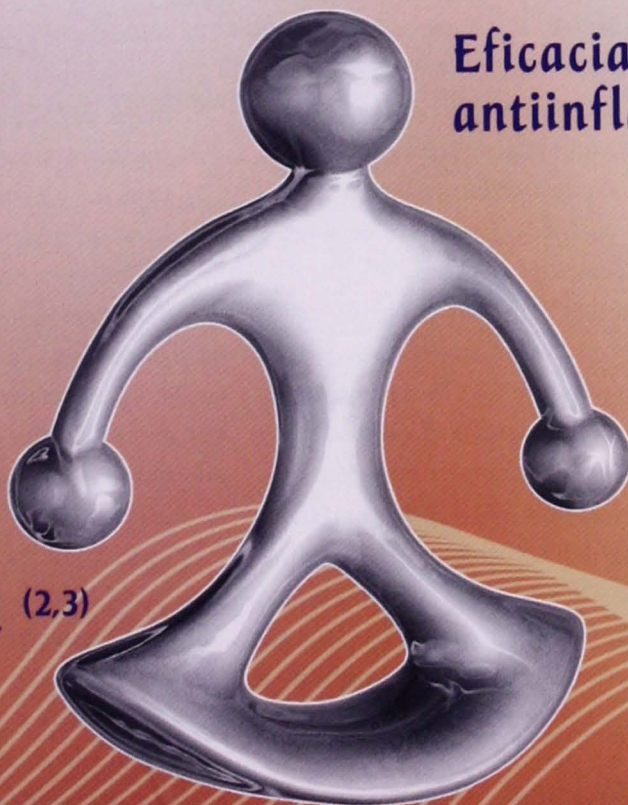
La controversia en torno al manejo de los pacientes con un cuello en estadio N0 por carcinomas mucosos de células escamosas en cabeza y cuello, es análoga al de la linfadenectomía regional electiva en pacientes con melanoma de piel invasivo de riesgo intermedio (1.0 a 4.0 mm de grosor) y clínicamente con ganglios negativos. Respecto del melanoma, la biopsia de ganglio centinela ha originado un debate histórico, ya que la experiencia acumulada en múltiples centros demuestra que la presencia o ausencia de metástasis ocultas de melanoma en ganglios regionales puede ser determinada con un alto grado de fidelidad con TEP, técnica mínimamente invasiva. Los pacientes sin ganglio centinela pueden por lo tanto evitar el costo y la morbilidad de una cirugía de la cual no obtendrían beneficios, mientras que aquellos con ganglio centinela positivo procederán a someterse a linfadenectomía cumpliendo indicaciones terapéuticas.

Morton *et al*^{31,32} retomaron este concepto que había sido olvidado en la práctica quirúrgica con el cual se marcó un punto de referencia, describiendo los detalles técnicos y su experiencia clínica temprana al practicar biopsia de ganglio centinela en pacientes con ganglios clínicamente negativos y melanoma maligno cutáneo. Utilizando inyección de azul de isosulfano en el sitio primario, se identificaron 259 ganglios centinelas en 194 de 237 muestras de grupos ganglionares, y la incidencia de ganglio centinela falso negativo (por ejemplo, el ganglio centinela identificado es considerado libre de enfermedad, pero existe enfermedad metastásica en los vasos linfáticos regionales) fue menos de 1%.³²

Rantudil^{M.R.}

Acemetacina

En procesos inflamatorios, se requiere un justo equilibrio entre:



Eficacia
antiinflamatoria ⁽¹⁾

Costo
accesible

Seguridad ^(2,3)

logra el justo equilibrio

En Procesos inflamatorios **crónicos**

Rantudil Retard 90 mg

1 cápsula al día

En Procesos inflamatorios **agudos**

Rantudil 60 mg

1 cápsula cada 12 horas

Si es Bayer, es bueno



Más recientemente, la biopsia de ganglio centinela se ha realizado utilizando inyecciones intradérmicas peritumorales de coloide de T^{99m} y detección intraoperatoria de radiación gamma.^{33,45} El uso de coloide de T^{99m} y transductor gamma permiten realizar la incisión para la biopsia directamente sobre el ganglio centinela radiomarcado, el transductor dirige la disección hacia el ganglio sin lesionar tejidos vecinos. La biopsia de ganglio centinela en pacientes con melanoma utilizando el transductor gamma evitó la extracción de los ganglios centinela en 82% a 100% de los casos, con una incidencia muy baja de falsos negativos confirmados en los seguimientos.^{37,38} Además, se ha documentado una incidencia superior a lo esperado de metástasis ganglionar por drenaje bilateral, drenaje desviado a un ganglio en un grupo más distante al que pudiera predecirse según la localización del melanoma primario, drenaje a múltiples grupos ganglionares en cuello y patrones de drenaje linfático no convencionales ipsolaterales.^{39,45}

Así como en melanomas con ganglios clínicamente negativos para metástasis, la biopsia de ganglio centinela ofrece la gran posibilidad de identificar, en aquellos pacientes con carcinomas de la cavidad oral y otras localizaciones en cabeza y cuello, ganglios clínicamente negativos pero que alojan metástasis ocultas en los ganglios linfáticos cervicales. Estudios piloto simultáneos en múltiples instituciones, incluyendo la nuestra, parecen prometedores, a pesar de que falta una muestra estadística tan significativa como la existente para melanoma.^{46,51}

Material y métodos

Entre 1997 y la fecha actual, 22 pacientes adultos con carcinoma de células escamosas en cavidad oral fueron incluidos en este protocolo. Todos ellos aportaron consentimiento por escrito, obedeciendo las normas de nuestro comité académico. Los criterios para admisión en este protocolo incluyeron:

1. Carcinoma de células escamosas en cavidad oral, estadio T1 a T4, recientemente diagnosticado, de menos de 6 cm en su dimensión mayor.
2. Ausencia clínica de ganglios linfáticos sospechosos de afectación por metástasis, basándose en firmeza, localización y tamaño.

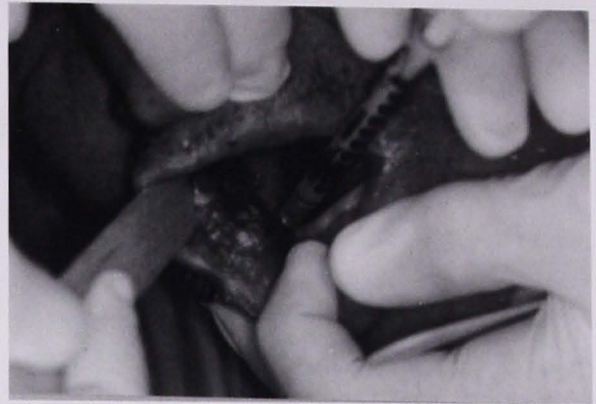


Figura 1. Inyección directa de coloide de tecnecio en un carcinoma de células escamosas de la mucosa bucal derecha, en el área de medicina nuclear.

3. Ausencia de ganglios positivos para metástasis en la imagen de TC, tomando como base un tamaño mayor de 2 cm, necrosis central, aumento periférico, o adenopatía notablemente asimétrica con ganglios entre 0.8 y 2 cm.
4. Invasión tisular mayor de 4 mm de profundidad basándose en estimado clínico o biopsia inicial.

Se ofreció a los pacientes tratamiento quirúrgico, incluyendo resección del tumor primario y disección de cuello, y se discutieron tratamientos alternativos. Una vez decidida la resección quirúrgica, incluyendo disección de cuello, se ofreció a los pacientes participar en este protocolo.

Previo al día de cirugía, los pacientes recibieron 2-deoxy-2-[^{18}F] fluoro-D-glucosa para obtener imagen por TEP. La noche anterior al día quirúrgico, los pacientes fueron recibidos en el área de medicina nuclear. Se administraron anestésicos locales y bloqueo nervioso lingual, seguido de inyección de 400 microcuries de coloide de T^{99m} no filtrado alrededor de la lesión, cubriéndola completamente (Figura 1). Esto fue seguido de imagenología nuclear que aportó un mapa linfático (Figura 2).

Los pacientes fueron entonces trasladados al área

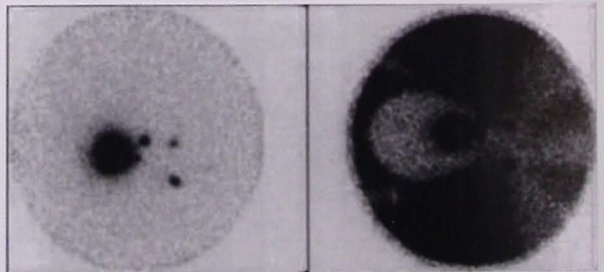


Figura 2. Drenaje linfático bilateral documentado por imagenología nuclear después de inyectar una lesión de la línea media lingual.

quirúrgica, donde recibieron anestesia general y fueron preparados para cirugía. Cada vez que fue posible se resecó en primer lugar al tumor primario para disminuir la radioactividad de fondo. El abordaje de resección fue vía transoral en todos los casos, a excepción de una resección de espesor total de la mucosa y piel. Se confirmó la excisión completa en todos los casos por estudio histopatológico del corte congelado.

A continuación se utilizó el transductor gamma para marcar la localización aproximada de los ganglios centinela. Se realizó una pequeña incisión localizada de

tal manera que pudiera extenderse para una posterior disección de cuello. Se elevaron los colgajos subplatismales. Luego se utilizó el transductor gamma para guiar al cirujano en la identificación de los ganglios con mayor radioactividad que la del fondo. Se disecaron de uno a cuatro ganglios evitando lesionar los mismos. Se obtuvieron las lecturas del transductor gamma de los ganglios centinela después de removerlos (*ex vivo*), así como del campo operatorio, para garantizar la resección completa de dichos ganglios. La señal radioactiva se registró después de la resección para comprobar si aún

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio según tratamiento

Estadio del ganglio centinela	TC	TEP	Linfocentelografía (# puntos captantes)	Histopatología de G. centinela: corte congelado / definitiva		Disección de cuello
1. T2	(-)	(-)	3	(-)	(-)	(-)
2. T1	(-)	(-)	4	(-)IHQ+	(+)	(-)
			(2 supraclaviculares)			
3. T2	(+/-)	(-)	1	(-)*	(-)	(+)
	Cierta asimetría					Adheridos
4. T3	(-)	(-)	1	(+)omohioideo	(+)	(+)
5. T3	(+/-)	(-)	1	(+)	(+)	(+)
	Más ganglios pequeños del lado del tumor					
6. T3	(+/-)	(+)	4	(+)	(+)	(+) 4
	Asimetría presente	unilateral				
7. T2	(-)	(-)	1	(-) IHQ+	(+)	(-)
8. T2	(+/-)	(-)	4	(-)	(-)	(-)
	Hipodensidad glosio-amigdalina derecha					
9. T1	(-)	(-)	4	(-)	(-)	(-) 1
						Cáncer papilar tiroideo
10. T4	(+/-)	(+)	2	(-)	(+)	(-)
11. T1	(-)	(-)	4	(+)	(+)	(-)
12. T2	(-)	(+)	3	(-)	(+)	(-)
		bilateral				
13. T2	(-)	(-)	2 ipsolaterales, 1 contralateral	(-)	(-)	(-)
14. T1	(-)	(-)	2	(-)	(-)	(-)
15. T1	(-)	(-)	2 ipsolaterales, 1 contralateral	(-)	(-)	(-)
16. T2	(-)	(-)	2	(+)	(+)	(-)
17. T2	(-)	(-)	1	(-)	(-)	(-)
18. T2	(-)	(-)	2	(+)	(+)	(-)
19. T1	(-)	(-)	1	(-)	(-)	(-)
20. T1	(-)	No	1	(+)	(-)	(+)
21. T1	(-)	No	1	(-)	(-)	(-)
22. T1	(-)	(-)	2	(-)	(-)	(-)

*Paciente con un ganglio histopatológicamente positivo, sin captación durante la LC/BGS intraoperatoria por palpación. IHQ = inmunohistoquímica. Estudios (+) = positivo; (-) = negativo; (+/-) = positivo unilateral.

quedaba un ganglio centinela. Se documentaron los niveles de señal radioactiva y la localización anatómica. Se realizó estudio histopatológico por congelación con dos cortes a través del ganglio linfático. Luego se extendió la incisión para completar la disección supraomohioidea de cuello. Se realizaron evaluaciones con el transductor gamma para identificar los ganglios centinela bilaterales y decidir practicar disecciones de cuello selectivas bilaterales para lesiones localizadas hasta 1 cm más allá de la línea media. A continuación se procedió a realizar tinción con hematoxilina y eosina de los ganglios centinela y de los tejidos disecados del cuello, seguido de una evaluación patológica exhaustiva buscando focos de cáncer. Todos los ganglios centinela sin metástasis, junto al ganglio no centinela de mayor tamaño en la disección de cuello, fueron sometidos a estudio de tinción inmunohistoquímica con pancitoqueratina (AO1-AO3 Dako) utilizando la técnica de peroxidasa-antiperoxidasa.

La presencia o ausencia histológica de carcinoma en el ganglio centinela fue correlacionada con el resto del espécimen de la disección del cuello. Se comparó la utilidad de la TEP con la biopsia del ganglio centinela para predecir la necesidad de una disección de cuello.

Resultados

De los 22 pacientes del estudio, 18 fueron masculinos y cuatro femeninos. Las edades comprendieron entre los 34 y 79 años. Las localizaciones primarias de los tumores incluyeron 14 en lengua, tres en piso de la boca, uno en reborde alveolar, tres en mucosa bucal, y una lesión del vestíbulo oral (mucosa labial). Según estadio, nueve pacientes presentaron lesiones T1, nueve T2 y cuatro T3. Inicialmente, la TC fue considerada como negativa con ganglios de 1.5 a 2 cm o de distribución levemente asimétrica. De manera interesante, de los cinco pacientes con dichas tomografías marginales, tres presentaron infiltración por cáncer, que aparentemente produjo obstrucción y redirección del flujo linfático en dos de los casos, y un cuarto paciente presentó como hallazgo casual carcinoma papilar de tiroides en un ganglio, no relacionado con su cáncer oral. El resto de las tomografías no originaron duda, incluyendo siete casos de pacientes con enfermedad demostrada con estudio histopatológico (Tabla 1).

Las TEP fueron inexactas, ya que se detectó correctamente metástasis ganglionar en sólo tres de diez pacientes; hubo siete falsos negativos, la mayoría de los cuales tuvieron sólo focos microscópicos de enfermedad en el ganglio centinela. No ocurrieron falsos positivos, pero en el paciente número 12, con una lesión unilateral de lengua, la TEP captó bilateralmente, aunque menos en el lado contralateral. No utilizamos este resultado como indicador para una disección de cuello contralateral. En el mismo paciente la linfocentelografía no mostró captación contralateral, pero sí presentó un ganglio centinela positivo ipsilateral y no desarrolló posteriormente un ganglio contralateral en los siguientes 12 meses de seguimiento. Dicho paciente recibió radioterapia postoperatoria.

Los linfocentelogramas nucleares sirven como mapa del drenaje linfático y asisten en la toma de biopsias guiadas con el transductor gamma. En todos los pacientes menos uno, los ganglios centinelas pudieron ser captados con radioactividad evidentemente mayor a la del fondo en el cuello. En un paciente, además de los ganglios cervicales visualizados, se identificaron dos áreas de hipercaptación en la clavícula. Presumimos que esto se debió a pérdida del drenaje linfático, y consideramos a los ganglios cervicales superiores radioactivos como ganglios centinela.

Un nódulo hipercaptante alojó cáncer en 11 de los 22 pacientes. Se detectaron ganglios para metástasis positivos en el corte congelado en siete de éstos, en el estudio histológico definitivo sólo en dos pacientes más, y en el estudio inmunohistoquímico con citoqueratina en otros dos pacientes. En siete de estos pacientes el ganglio centinela fue el único ganglio positivo. En uno de los pacientes el ganglio centinela positivo para metástasis por histopatología se detectó hasta que se encontró profundamente hacia el músculo omohioideo, y al momento de levantar los colgajos se palpó adenopatía en la región superior de la cadena yugular; sin embargo, ésta no mostró captación aumentada. Esto sugiere obstrucción del drenaje linfático por los ganglios indurados con metástasis que desvió el flujo linfático, por lo cual el ganglio afectado no captó el material radiomarcado por nuevas vías colaterales que desviaron los ganglios indurados, los cuales fueron reemplazados



Figura 3. Grupo asimétrico de ganglios en la región yugular izquierda, con malignidad evidente.

histológicamente por tumor. En otro caso falso negativo, de manera similar encontramos mediante estudio histopatológico un ganglio afectado con metástasis, localizado proximal al ganglio hipercaptante no afectado. Por lo tanto tenemos dos casos, ambas lesiones T3, donde la hipercaptación fue distal a los ganglios que, ya en la exploración del cuello, estaban claramente afectados por cáncer. En un paciente falso negativo había una adenopatía indurada, pero no fue palpable en el preoperatorio, en parte porque el paciente tenía el cuello muy grueso. Este paciente tuvo una TC marginal con ganglios asimétricamente prominentes que no cumplía nuestro criterio de tamaño para malignidad (Figura 3). En siete pacientes esta técnica predijo correctamente la ausencia de lesión ganglionar. Uno de los pacientes presentó una TC equívoca, con un ganglio submandibular prominente, que al final fue negativo. En dos pacientes no se realizó TEP.

Discusión

En teoría, la técnica de la linfocentellografía debe permitir la identificación del primer ganglio linfático o los pocos ganglios de la primera estación linfática superior que drena el área anatómica. Esto presume que el flujo linfático no es afectado por la presencia de cáncer en el sistema linfático, y que un área suficientemente pequeña es inyectada a fin de identificar un número discreto de ganglios. También presume que los ganglios de la primera estación, al momento de ser seleccionados, captarán más radioactividad que los distales, y este hallazgo puede variar con el tamaño de la partícula y el intervalo de tiempo.

Todas estas variables han sido estudiadas en gran medida para melanoma en nuestra institución, donde existe una gran experiencia. Pudimos utilizar las mismas concentraciones y volúmenes, y logramos suficiente reproducibilidad para decidir no alterar el régimen. Sin embargo, no era seguro si la submucosa captaría el coloide de T^{99m} no filtrado en comparación con los tejidos subcutáneos, y podría ser que modificando los volúmenes encontraríamos aún mejores resultados. En este estudio se utilizó un volumen y concentración fijos de coloide de T^{99m} no filtrado con resultados prometedores.

La TEP no demostró utilidad, aun en algunos pacientes con invasión ganglionar por cáncer. La tecnología para el desarrollo de este examen y su interpretación continúan en progreso, y se habrían obtenido mejores resultados si se hubiera contado con la actual tecnología para TEP dirigida a cabeza y cuello. En la mayoría de los casos donde sólo existe enfermedad microscópica es teóricamente imposible obtener un diagnóstico por TEP, lo cual siempre limitará su efectividad para evaluar de manera total el cuello N0. Los linfocentellogramas fueron útiles coadyuvantes al transductor gamma, dando al cirujano una idea de dónde buscar ganglios centinela. Aunque no esencial, encontramos útil este estudio de imagenología en el preoperatorio.

A pesar de que 22 casos no constituyen una muestra estadísticamente significativa, los resultados sugieren una correcta evaluación sobre metástasis ganglionar a través de este estudio (LC/BGC). Hubo 11 pacientes con ganglios centinela positivos verdaderos, en siete de los cuales fueron los únicos ganglios positivos para metástasis por histopatología, aportando mayor confianza a la idea de que esta técnica detecta correctamente la secuencia del drenaje a los ganglios linfáticos. En estos casos, el examen exhaustivo reveló la ausencia de ganglios adicionales histológicamente positivos. También hubo siete negativos verdaderos confirmados.

En cuatro casos se encontraron posteriormente focos de cáncer en los ganglios centinela, ya sea en estudio histopatológico definitivo o en el estudio histoquímico. Por lo tanto, si aplicáramos esta técnica como alternativa a una disección de cuello, debemos



Figura 4. Foco microscópico de cáncer identificado con tinción inmunohistoquímica para citoqueratina en un ganglio centinela, no visto en la histopatología de rutina.

considerar la posibilidad de que al momento del corte congelado se omita un diagnóstico de carcinoma y haya que regresar a quirófano para una disección de cuello en un segundo tiempo. Si no hubiera que realizar una disección de cuello, teóricamente se podrían realizar cortes muy detallados del ganglio para biopsia congelada, consumiendo entonces la mayor parte del tejido; sin embargo, esto podría amenazar la exactitud del estudio. En nuestro estudio, preferimos congelar sólo dos muestras al azar y procesar el resto del ganglio centinela para tinción permanente con hematoxilina y eosina, e inmunohistoquímica con pancitoqueratina. Es de hacer notar que una ventaja de esta técnica, aun cuando se realice en conjunto con una disección de cuello, es la posibilidad de realizar una determinación del estadio de las metástasis del cuello de manera más precisa. Nuestros hallazgos apoyan el uso de tinción inmunohistoquímica con pancitoqueratina como un medio para mejorar las posibilidades del patólogo en la detección de focos microscópicos de cáncer (Figura 4). El estudio patológico determinó haber detectado uno de estos casos simplemente por los cortes adicionales realizados, mientras que en uno de los casos el área no fue concluyente para el diagnóstico de cáncer con la técnica hematoxilina y eosina. La utilidad de la inmunohistoquímica para biopsia de ganglio centinela en cáncer de cavidad oral no se ha enfatizado en la literatura previa, pero según nuestra experiencia parecería indispensable.

En un solo caso el ganglio hipercaptante fue negativo para metástasis por histopatología, mientras que un ganglio adyacente hipocaptante, proximal y palpable fue positivo. Aun cuando probablemente no hubiéramos

fallado en el hallazgo de este ganglio (fue descubierto durante el procedimiento de biopsia de ganglio centinela, no en la disección de cuello subsecuente ni en la anatomía patológica final), nos hace cuestionar los principios fundamentales de la técnica. De manera similar, en otro caso, el ganglio centinela fue positivo y después de la elevación de los colgajos de piel se palparon más ganglios positivos indurados cercanos que no habían captado la radioactividad, cuestionando nuevamente los límites de la técnica de la linfocentellografía/biopsia de ganglio centinela. En ninguno de los casos los ganglios positivos fueron evidentes en el examen físico preoperatorio o por criterio tomográfico, a pesar de que en el primer caso mencionado (número 3) la tomografía fue inexacta, ya que se detectaron en el lado ipsilateral del cuello ganglios entre 1.5 y 2 cm, así como un número mayor de ganglios más pequeños y asimétricos. Este caso es marginal en términos de criterios tomográficos de negatividad establecidos para nuestro protocolo. En ningún caso la tomografía reveló necrosis central, y la TEP fue negativa en caso de ganglio hipercaptante falso negativo y el otro de ganglios hipocaptantes falsos negativos. La revisión anatómo-patológica reveló que, en ambos casos, los ganglios positivos que no captaron radioactividad fueron completamente reemplazados por carcinoma, sin evidencia de arquitectura linfática normal. La mayoría de los casos, donde los ganglios centinela por captación radioactiva representaron la primera estación ganglionar real, se caracterizaron por focos de carcinoma que conservaron la arquitectura ganglionar. Nuestra interpretación de estos hallazgos es que el flujo linfático puede obstruirse por enfermedad infiltrativa sin necesariamente tener los ganglios un tamaño mayor a 2 cm o necrosis central. Estudios previos de LC/BGC para cáncer oral no han detallado este fenómeno para explicar sus falsos negativos. La presencia de focos de carcinoma en ganglios arquitectónicamente conservados probablemente representa un estadio más temprano en el desarrollo de metástasis ganglionar. Nosotros fijamos cada vez más la atención en nuestro criterio de positividad tomográfica en la medida que desarrollamos el trabajo, a fin de seleccionar pacientes con probabilidad de tener dicha condición.

En algunas instituciones aún mantienen la con-

ducta de observar el cuello, argumentando que el potencial de morbilidad esperada en las disecciones de cuello seleccionadas puede a veces exceder el riesgo de metástasis cervicales subclínicas. De tal manera, parece existir un nicho para esta técnica quirúrgica menos invasiva respecto de evaluar los cuellos N0. Esta técnica serviría de conducta alternativa en casos donde la posibilidad de patología positiva es lo suficientemente baja para evitar una disección de cuello. Además, los estudios descritos, en conjunto con disección de cuello, permiten una determinación más precisa del estadio del cuello. Creemos que nuestro estudio piloto es lo suficientemente prometedor para apoyar la inclusión de nuevos pacientes en este estudio, y prestar apoyo al desarrollo de un ensayo multinstitucional para evaluar esta técnica de manera estadísticamente significativa. Dicho estudio también representaría una oportunidad para evaluar marcadores biológicos en el sitio primario y correlacionarlos con la tendencia a desarrollar adenopatía metastásica.

Eventualmente podríamos progresar al punto de permitir a los pacientes con cáncer oral invasivo someterse a una linfocentellografía/biopsia de ganglio centinela y evitar la disección de cuello si el ganglio centinela no está involucrado. De manera ideal, esto podría estudiarse con un grupo control de pacientes en quienes se practique disección selectiva del cuello. Antes de llegar a este punto creemos que se requiere información adicional para demostrar estadísticamente que no estamos, de hecho, perdiendo un porcentaje inaceptable de pacientes con ganglios afectados, cuya evolución sería seriamente modificada al llevar a cabo una disección de cuello. En este caso sería aconsejable utilizar un criterio tomográfico más estricto en cuanto al tamaño de los ganglios, así como el cuidado en la inclusión de pacientes con el cuello muy grueso, difíciles de examinar. Mientras algunas disecciones de cuello adicionales pueden resultar patológicamente negativas, esperamos evitar de esta manera la posibilidad más peligrosa de ganglios centinela falsos negativos relacionados con obstrucción del drenaje linfático por cáncer infiltrativo. La inclusión de pacientes con enfermedad T3 también debe llamar nuestra atención, ya que mientras mayor sea la posibilidad de metástasis

cervical, la posibilidad de enfermedad infiltrante y obstructiva es, en teoría, también mayor. Una técnica que identifique de manera precisa focos microscópicos de cáncer tiene más sentido si se aplica a una población en la que un alto porcentaje de pacientes tiene realmente cuellos sin metástasis.

Conclusiones

La técnica de linfocentellografía con biopsia de ganglio centinela identificó correctamente la presencia de cáncer en los ganglios cervicales más radioactivos en 11 pacientes con enfermedad positiva corroborada por estudio patológico definitivo. La inmunohistoquímica mejoró la exactitud de la evaluación histopatológica. En un paciente se identificó un ganglio positivo que no captó la radioactividad. En otros diez pacientes la biopsia de ganglio centinela predijo de manera correcta la ausencia de cáncer en el resto de la pieza ganglionar. La TEP no fue útil en la detección de metástasis cervical subclínica. Los hallazgos marginales en la tomografía computada podrían indicar, en un grupo de pacientes, la disección selectiva de cuello como la conducta preferida. Pensamos que esta técnica de linfocentellografía/biopsia de ganglio centinela es prometedora para pacientes con cáncer de la cavidad oral, pero recomendamos validación histopatológica para que el estudio sea estadísticamente significativo en un número mayor de pacientes a través de estudios multinstitucionales.

Referencias

1. Jesse RH, Ballantyne AJ, Larson DL. Radical modified neck dissection: a therapeutic dilemma. *Am J Surg* 1978;136:516-519.
2. Spiro RH, Strong EW. Epidermoid carcinoma of the mobile tongue. Treatment by partial glossectomy alone. *Am J Surg* 1971;122:707-710.
3. Spiro RH, Strong EW. Epidermoid carcinoma of the oral cavity and oropharynx, elective versus therapeutic radical neck dissection as treatment. *Arch Surg* 1973;107:382-384.
4. Vandembrouck C, Sancho-Garnier H, Chassagne D, et al. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity. Results of a randomized clinical trial. *Cancer* 1980;46:386-390.
5. Jesse RH, Barkley HT, Lindberg RD, et al. Cancer of the oral cavity: Is elective neck dissection beneficial? *Am J Surg* 1970;120:505-508.
6. McGuirt WF, Johnson JT, Myers EN, et al. Floor of mouth carcinoma. The management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:278-282.
7. Shingaki S, Kobayashi T, Suzuki I, et al. Surgical treatment of stage I and II oral squamous cell carcinomas: analysis of causes of failure. *British J Oral and Maxillofacial Surg* 1995;33:304-308.
8. Shah JP, Andersen PE. Evolving role of modifications in neck dissection for oral squamous carcinoma. *British J of Oral and Maxillofacial Surg* 1995;33:3-8.
9. Kligerman J, Lima RA, Soares JR, et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Amer J Surg* 1994;168:391-392.
10. Martinez-Gimeno C, Moro Rodriguez E, Navarro VC, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic scoring system for evaluating risk of cervical lymph node metastasis. *Laryngoscope* 1995;105:728-733.
11. Ho CM, Lam KH, Wei WI, et al. Occult lymph node metastasis in small oral tongue cancers. *Head Neck* 1992;14:359-363.
12. Urist MM, O'Brien CJ, Soong S, et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of prognostic factors. *Am J Surg* 1987;154:411-414.
13. Mohit-Tabatabai MA, Sobel HJ, Rush BF, et al. Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastasis. *Am J Surg* 1986;152:351-353.
14. Brown B, Barnes L, Mazariegos J, et al. Prognostic factors in mobile tongue and floor of mouth carcinoma. *Cancer* 1989; 64:1195-1202.
15. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, et al. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 1986;152:345-350.
16. Mendelson BC, Woods JE, Bears OH. Neck dissection in the treatment of carcinoma of the anterior two thirds of the tongue. *Surg Gynecol Obstet* 1976;143:75-80.
17. Whitehurst JO, Droulias CA. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Archives of Otolaryngology* 1977;103:212-215.
18. Braams JW, Pruim J, Freling NJM, et al. A: Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDg-PET and MRI. *J Nucl Med* 1995;36:211-216.
19. Alvi A, Johnson JT. Extracapsular spread in the clinically negative neck (NO): implications and outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114:65-70.
20. Don DM, Anzai Y, Lufkin RB, et al. Evaluation of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1995;105:669-674.
21. Mamelie G, Pampurik J, Luboinski B, et al. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Amer J Surg* 1994;168:494-498.
22. Rassekh CH, Johnson JT, Myers EN. Accuracy of intraoperative staging of the NO neck in squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 1995;105:1334-1336.
23. Bergman SA, Ord RA, Rothman M. Accuracy of clinical examination versus computed tomography in detecting occult lymph node involvement in patients with oral epidermoid carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52:1236-1239.
24. Steinkamp HJ, Cornehl M, Hosten N, et al. Cervical lymphadenopathy: ratio of long-to short-axis diameter as a predictor of malignancy. *British J of Radiology* 1995; 68:266-270.
25. Woolgar JA, Beirne JC, Vaughan ED, et al. Correlation of histopathologic findings with clinical and radiologic assessments of cervical lymph-node metastases in oral cancer. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 1995;24:30-37.
26. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972;29:1446-1449.
27. Byers RM. Modified neck dissection: a study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg* 1985;150:414-421.
28. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. *Head & Neck Surg* 1988; 10:160-167.
29. Kowalski LP, Magrin J, Waksma G, et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of head and neck tumors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:958-963.
30. Shah JP, Andersen PE. The impact of patterns of nodal metastasis on modifications of neck dissection. *Annals of Surgical Oncology* 1994;1:521-532.
31. Morton DL, Wen D-R, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-40.
32. Morton DL, Wen D-R, Foshag LJ, et al. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 1993; 11:1751-1756.

33. North JH Jr, Spellman JE. Role of sentinel node biopsy in the management of malignant melanoma. *Oncology* 1996;10:1237-1242.
34. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993;2:137-143.
35. Alex JC, Weaver DL, Fairbanks JT, et al. Gamma probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993;2:303-308.
36. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbanks JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-340.
37. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, et al. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg* 1995;130:654-658.
38. Glass LF, Messina JL, Cruse W, et al. The use of intraoperative radiolymphoscintigraphy for sentinel node biopsy in patients with malignant melanoma. *Dermatol Surg* 1996;22:715-720.
39. Pijpers R, Collet GJ, Meijer S. The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1238-1241.
40. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF, et al. Lymphoscintigraphy to identify sentinel lymph nodes in patients with melanoma. *Melanoma Res* 1994;4:395-399.
41. Ross MI, Reintgen D, Balch CM. Selective lymphadenectomy: emerging role for lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of early stage melanoma. *Sem Surg Oncol* 1993;9:219-223.
42. Norman J, Cruse CW, Espinosa C, et al. Redefinition of cutaneous lymphatic drainage with the use of lymphoscintigraphy for malignant melanoma. *Amer J Surg* 1991;162:432-437.
43. Berman CG, Norman J, Cruse CW, Reintgen DS, Clark RA. Lymphoscintigraphy in malignant melanoma. *Ann Plast Surg* 1992;28:29-32.
44. O'Brien CJ, Uren RF, Thompson JF, et al. Prediction of potential metastatic sites in cutaneous head and neck melanoma using lymphoscintigraphy. *Amer J Surg* 1995;170:461-466.
45. Wells KE, Cruse CW, Daniels S, Berman C, Norman J, Reintgen DS. The use of lymphoscintigraphy in melanoma of the head and neck. *Plast Reconstr Surg* 1994;93:757-761.
46. Koch WM, Choti MA, Civelak AC, Eisele DW, Saunders JR. Gamma probe-directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124(4):455-459.
47. Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, et al. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1999; 21(8):728-733.
48. Taylor RJ, Wahl RL, Sharma PK, et al. Sentinel node localization in oral cavity and oropharynx squamous cell cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(8):970-974.
49. Alex JC, Sasaki CT, Krag DN, Wenig B, Pyle PB. Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2000;110(2 pt 1):198-203.
50. Zitsch RP, Todd DW, Renner GJ, et al. Intraoperative radio-lymphoscintigraphy for detection of occult nodal metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:662-666.
51. Shoaib T, Soutar DS, MacDonald DG, et al. The accuracy of head and neck carcinoma sentinel lymph node biopsy in the clinically N0 neck. *Cancer* 2001;91 (11):2077-2083.

Visite nuestra página en internet.

VERACRUZ 2004

SMORLCCC Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, A.C.

Este sitio llega a usted por una cortesía de:

QUIENES SOMOS ?

- Mensaje del Presidente
- Mesa Directiva
- Introducción
- Semblanza Histórica
- Directorio
- Estatutos

REGISTRESE

SOLO PARA SOCIOS

- Correo
- Foros
- Chat
- Listas
- Directorio
- Estado de cuenta

INICIO

Bienvenidos SMORLCCC
Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, A.C.

Atención Socios

Pertenezca a la Sociedad
Informese aquí como poder pertenecer a SMORL y CCC.
Mostrar

Socios
¿Es usted miembro de la sociedad?, Pero no sabe su nombre de usuario y contraseña, debe de buscarse en nuestra base de datos para acceder a todas las partes del sitio.
Mostrar

Socio y usuario de correo electrónico

EVENTOS

- Programa Académico Veracruz 2004

FORO DEL RESIDENTE

- Hospital Central Militar
- Hospital Juárez de México
- Centro Medico Naval
- Hospital General de México
- Tópicos Selectos

CLASIFICADOS

- Casas Comerciales
- Particulares
- Sociales

MUSEO VIRTUAL

- Inicio del recorrido

www.smorlccc.org.mx

Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología
Cirugía de Cabeza y Cuello, A.C.

Lymphoscintigraphy with sentinel node biopsy in oral cavity cancer, and correlation with positron emission tomography and immunohistochemistry

Civantros Francisco J, Jarrard-Goodwin William, Gomez Carmen, Whiteman Michelle, Moffat Fred, Duque Carlos, Cambronero Efra n, Lopez Edgardo A, Pedrosa Felipe

Abstract

To clarify the diagnosis and treatment conducts of patients with oral cavity cancer, a lymphoscintigraphy with sentinel node biopsy (LS/SNB, a slightly invasive technique that consists of taking samples from the first nodular station to determine the need for a more invasive neck dissection) was compared with a computerized tomography (CT) and a positron emission tomography (PET). We evaluated the LS/SNB in 22 patients with oral cavity cancer on stages T1 to T3, N0. Both a CT and PET were practiced on the neck, followed by a histopathologic study of frozen cut, immediate selective neck dissection, definitive histopathology, and immunoperoxidase citokeratine staining. The histopathology of the sentinel node was correlated with the CT, PET, and LS. Eleven true positive cases of nodular metastasis were detected; six of them were identified with frozen cut and definitive histopathology, three with the definitive histopathology alone, and two only with the staining. In 6 cases, the sentinel node was the only positive node. There were 10 true negative cases and one false negative. In five of the cases, the sentinel node indicated presence of cancer on additional nodes. In one case the sentinel node could not be identified. The architectural alteration in a lymph node caused by a tumor invasion can obstruct and redirect the lymphatic fluid. The LS/SNB continues to be promising for the detection of oral cancer metastasis.

Key words: sentinel node, lymphoscintigraphy, oral cancer, positron emission tomography, citokeratine.

University of Miami Hospital & Clinics/Sylvester Comprehensive Cancer Center, Departments of Otolaryngology, Pathology and Radiology.

Introduction

Handling of stage N0 neck is controversial in patients with squamous cell carcinoma early invasive of the oral cavity. Traditionally, a conduct of "waiting with careful observation" has been used in order to avoid morbidity associated with prophylactic neck dissections or radiotherapy in the majority of patients who will never develop true metastasis.^{1,5}

On the contrary, recent medical literature leans toward the opinion that such waiting must not be generalized,^{6,9} and favors the conduct of performing prophylactic neck dissections or radiotherapy in patients at risk of cervical metastasis. At-risk patients have been identified by characteristics of the primary lesion such as thickness greater than 4.0 mm, size larger than 2.0 cm, anatomical localization, vascular invasion, perineural infiltration, etc.^{10,17}

The strongest argument to treat stage N0 necks is that if clinically identifiable adenopathies from metastasis develop, there must be factors that dramatically reduce the patient's possibility of survival. Those who favor this conduct point out evidence that non-palpable lymph nodes with metastasis can present extracapsular extension, perineural and vascular invasion, and other indicators of poor prognosis, prior to a diagnosis through imaging studies available.^{18,25} In addition, multiple retrospective studies have demonstrated that even in stages I and II, survival improves in a statistically significant way with the prophylactic treatment.^{6,8}

Imaging studies, including computerized tomography (CT), nuclear magnetic resonance (NMR), and ultrasonography (USG) have been used to identify non-palpable affected nodes and to increase safety of the "waiting with careful observation" conduct. However, these studies detect the nodular lesion by size and shape; therefore, a significant incidence of false-positives and false-negatives is expected. Central necrosis, though highly predictable, is a late discovery.^{23,25} The uptake of 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose, as measured by positron emission tomography (PET), has been reported as significantly more sensitive and only slightly less

specific than NMR. Nevertheless, cancer sources smaller than 1.0 cm are below PET's resolution.¹⁸

In conclusion, treatment of lymph nodes must be considered in case of primary tumors early invasive of the oral cavity, even when neither clinical nor radiological nodular invasion is identified. A 20 to 30% risk of hidden metastasis^{26,30} must be evaluated against morbidity related to dissections of necks that aren't really affected. In order to treat these groups intelligently, a better diagnostic technique is needed to identify sub clinical cervical metastasis.

Controversy around handling of patients with stage N0 neck from mucous squamous cell carcinoma of the head and neck is analogous to elective regional lymphadenectomy in patients with invasive skin melanoma of intermediate risk (1.0 to 4.0 mm thick), and clinically negative nodes. As to melanoma, the sentinel node biopsy has stirred a historic debate, since accumulated experience in multiple centers shows that presence or absence of hidden melanoma metastasis in regional nodes can be determined with a high degree of accuracy by PET, a technique only slightly invasive. Patients with no sentinel node can therefore avoid the cost and morbidity of a surgery that will yield no benefits, while those with positive sentinel node will proceed to undergo lymphadenectomy, complying with therapeutical indications.

Morton et al^{31,32} retook this concept, which had been forgotten in surgical practice and marked a point of reference, describing technical details and early clinical experience practicing sentinel node biopsies in patients with clinically negative nodes and malignant cutaneous melanoma. Using an injection of isosulfan blue dye at the primary site, 259 sentinel nodes were identified in 194 out of 237 samples of nodular groups, and the incidence of false-negative sentinel nodes (for example, the identified sentinel node is considered free of disease, but metastatic disease in the regional lymph vessels exists) was less than 1%.³²

More recently, sentinel node biopsy has been performed using peritumoral intracutaneous injections

of ^{99m}T colloid and intraoperative detection of gamma radiation.^{33, 45} Using both the colloid and gamma transducer allows the incision for the biopsy to be made directly on the radio-marked sentinel node, the transducer leads the dissection towards the node without damaging nearby tissues. Sentinel node biopsy in patients with melanoma using gamma transducer prevented removal of sentinel nodes in 82 to 100% of the cases, with very low incidence of false-negatives confirmed by follow-up.^{37,38} Additionally, a higher incidence than expected has been documented for nodular metastasis from bilateral drainage, drainage diverted to a node in a group more distant than could be predicted from the primary melanoma localization, drainage to multiple nodular groups in the neck, and non-conventional, ipsilateral patterns of lymphatic drainage.^{39,45}

Sentinel node biopsy offers the great possibility of identifying, in patients with oral cavity carcinoma and other localizations in the head and neck, clinically negative nodes that nonetheless host hidden metastasis in the cervical lymph nodes, as in melanomas with clinically negative nodes for metastasis. Simultaneous pilot studies in multiple institutions, including ours, seem promising, in spite of the lack of a statistical sample as significant as the melanoma sample.^{46,51}

Material and methods

Between 1997 and the present date, 22 adult patients with squamous cell carcinoma in oral cavity were included in this protocol. All submitted informed consent, in compliance with regulations of our academical committee. Criteria for admission into this protocol included:

1. Squamous cell carcinoma in oral cavity, stages T1 to T4, recently diagnosed, smaller than 6.0 cm in greatest dimension.
2. Clinical absence of lymph nodes suspect of being affected by metastasis, based on firmness, localization, and size.
3. Absence of nodes positive for metastasis on the CT image, based on size larger than 2.0 cm, central



Figure 1. Direct injection of Technetium colloid in a squamous cell carcinoma of the right oral mucosa, done in the nuclear medicine area.

necrosis, peripheral growth, or remarkably asymmetric adenopathy with nodes between 0.8 and 2.0 cm.

4. Tissue invasion greater than 4.0 mm deep, based on clinical estimate, or initial biopsy.

Patients were offered surgical treatment, including resection of the primary tumor and neck dissection, and alternative treatments were discussed. Once the surgical resection, including neck dissection, was decided upon, patients were asked to participate in the protocol.

Prior to surgery day, patients received 2-deoxy-2-[^{18}F] fluoro-D-glucose in order to obtain a PET image. The night before, they were admitted into the nuclear medicine ward. Local anesthetics and lingual nervous block were administered, followed by injection of 400 micro-curies of non-filtered ^{99m}T colloid around the lesion, covering it completely (Figure 1). This was followed by nuclear imaging that contributed with lymphatic mapping (Figure 2).

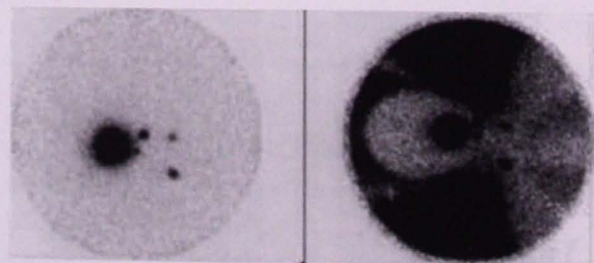


Figure 2. Bilateral lymphatic drainage documented by nuclear imaging after injecting a lesion of the lingual medial line.

Patients were then taken to the surgical area, where they received general anesthesia and were readied for surgery. Whenever it was possible, the primary tumor was redried first to reduce background radioactivity. The resection approach was via transoral in all cases, except for one total thickness resection of the mucosa and skin. Complete excision was confirmed in all cases by histopathological study of frozen cut.

Next, gamma transducer was used to mark the approximate location of the sentinel nodes. A small incision was made in such way that it could be extended for a subsequent neck dissection. The subplatysmal flaps were raised; then, gamma transducer was used to guide the surgeon in the identification of nodes that had more radioactivity than there was in the background. One to four nodes were dissected avoiding damaging them.

Tabla 1. Basal characteristics of patients included in the study according to treatment

Stage sentinel node	CT	PET	Lymphoscintigraphy (# of uptaking spots)	Histopathology: Frozan cut/ definitive		Neck dissection
1. T2	(-)	(-)	3	(-)	(-)	(-)
2. T1	(-)	(-)	4	(-)IHQ+	(+)	(-)
			(2 supraclaviculares)			
3. T2	(+/-)	(-)	1	(-)*	(-)	(+)
	Some asymmetry					Adhered
4. T3	(-)	(-)	1	(+)omohyoid)	(+)	(+)
5. T3	(+/-)	(-)	1	(+)	(+)	(+)
	Additional small nodes on the tumor's side					
6. T3	(+/-)	(+)	4	(+)	(+)	(+) 4
	Asymmetry is present	unilateral				
7. T2	(-)	(-)	1	(-) IHQ+	(+)	(-)
8. T2	(+/-)	(-)	4	(-)	(-)	(-)
	Right lingual-amygdaline hypodensity					
9. T1	(-)	(-)	4	(-)	(-)	(-) 1
						Thyroid papillary cancer
10. T4	(+/-)	(+)	2	(-)	(+)	(-)
11. T1	(-)	(-)	4	(+)	(+)	(-)
12. T2	(-)	(+)	3	(-)	(+)	(-)
		bilateral				
13. T2	(-)	(-)	2 ipsolaterales, 1 contralateral	(-)	(-)	(-)
14. T1	(-)	(-)	2	(-)	(-)	(-)
15. T1	(-)	(-)	2 ipsolaterales, 1 contralateral	(-)	(-)	(-)
16. T2	(-)	(-)	2	(+)	(+)	(-)
17. T2	(-)	(-)	1	(-)	(-)	(-)
18. T2	(-)	(-)	2	(+)	(+)	(-)
19. T1	(-)	(-)	1	(-)	(-)	(-)
20. T1	(-)	No	1	(+)	(-)	(+)
21. T1	(-)	No	1	(-)	(-)	(-)
22. T1	(-)	(-)	2	(-)	(-)	(-)

*Patient with histopathologically positive node, with no uptake during intraoperative LC/SNB. IHC = immunohistochemistry. Studies: (+) = positive; (-) = negative; (+/-) = unilateral positive.

Gamma transducer readings of the sentinel nodes after removal (in vivo) were obtained, as well as readings of the surgical field, in order to guarantee complete resection of those nodes. The radioactive signal was registered after the resection to verify if there still was any sentinel node remaining.

Levels of radioactive signal and anatomical localization were also documented, and a histopathological study by freezing of two cuts was performed through the lymph node. The incision was then extended to complete supraomohyoid neck dissection. Evaluations were made with gamma transducer to single out bilateral sentinel nodes, and to practice selective bilateral neck dissections of lesions localized up to 1.0 cm beyond the medial line. Next, sentinel nodes and the neck dissected tissues were stained with haematoxylin and eosin, followed by exhaustive pathological evaluation in search of cancer sources. All metastasis-free sentinel nodes, along with the largest non-sentinel node in the neck dissection, were subjected to a study of immunohistochemical stain with cytokeratin (AO1-AO3 Dako), using the peroxidase-antiperoxidase technique. Histological presence or absence of sentinel node carcinoma was correlated with the rest of the specimen from the neck dissection. Finally, the usefulness of PET was compared to the sentinel node biopsy in order to predict the need for a neck dissection.

Results

Of the 22 patients in the study, 18 were male and 4 female, all between 34 and 79 years old. Primary localizations of the tumors included 14 on the tongue, 3 on the floor of the mouth, one on alveolar ridge, 3 on buccal mucosa, and one lesion of oral vestibule (labial mucosa). As to stages, 9 had T1 lesions, 9 T2, and 4 T3. Initially, CT was considered negative in nodes ranging from 1.5 to 2.0 cm in size, or if they had slightly asymmetric distribution. Interestingly, of the 5 patients with such marginal tomographies, 3 showed cancer infiltration,

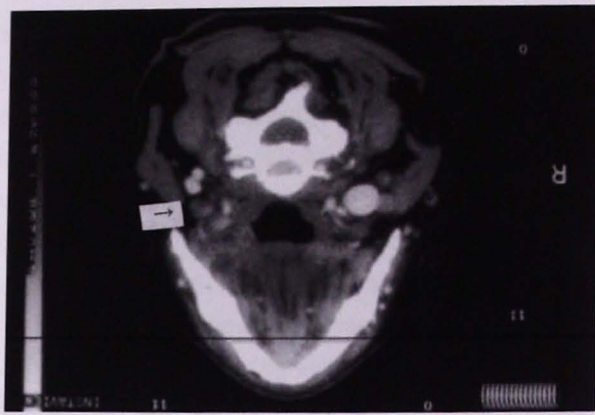


Figure 3. Asymmetric group of nodes in the left jugular region with evident malignancy.

which apparently caused obstruction and redirection of the lymphatic fluid in 2 of them, and a fourth patient had a casual discovery of thyroid papillary carcinoma in one node, not related to his oral cancer. The rest of the tomographies did not generate any doubt, including seven cases of patients with disease confirmed by histopathological study (Table 1).

PETs were inaccurate, since nodular metastasis was correctly detected in only 3 out of 10 patients; there were 7 false-negatives, most of which had only microscopic traces of disease in the sentinel node. There were no false-positives, but on patient number 12, who had a unilateral tongue lesion, PET took up bilaterally, although less on the contralateral side. We did not use this result as an indicator for a contralateral neck dissection. In the same patient, lymphoscintigraphy did not show contralateral uptake, but he did have an ipsilateral positive sentinel node, and did not develop a contralateral node in the next 12 months of follow-up. This patient received postoperative radiotherapy.

Nuclear lymphoscintigraphies function as a mapping of lymphatic drainage, and assist in biopsies guided by gamma transducer. In all patients but one, sentinel nodes were observed with radioactivity obviously larger than the one in the background in the neck. In one patient, apart from the visualized cervical nodes, two areas of hyperuptake were identified in the clavicle. We presume this was due to lymphatic drainage, and considered the radioactive superior cervical nodes to be sentinel.

One hyperuptaking node hosted cancer in 11 of the 22 patients. In seven of them, nodes positive for metastasis were detected by frozen cut, by definitive histological study in two, and by immuno-histochemical study with cytokeratin in two more. In seven of these patients, sentinel node was the only positive node. In another patient, node positive for metastasis by histopathology was not detected until it was deep in the omohyoid muscle; when the flaps were raised, adenopathy in the upper region of the jugular chain was felt; however, it did not show increased uptake. This suggests obstruction of the lymphatic drainage by nodes indurated with metastasis which diverted the drainage, so the affected node did not take up the radioactive material with new collateral vias that the indurated nodes diverted, which were histologically replaced by tumor.

In another false-negative case, we also found a metastasis-affected node by histopathological study, localized proximal to the non-affected hyperuptaking node. Therefore, we have two cases, both T3 lesions, in which the hyperuptake was distal to the nodes that neck exploration clearly revealed as affected by cancer. In one false-negative patient there was indurated adenopathy but it was not palpable prior to surgery, partly because the patient had a thick neck. This patient had a marginal CT with asymmetric prominent nodes that did not meet our criterior of size to be considered malignant (Figure 3).

This technique correctly predicted absence of nodular lesion in seven patients. One of the patients had a mistaken CT, with prominent submandibular node that turned out to be negative. PETs weren t practiced on two patients.

Discussion

In theory, the lymphoscintigraphy technique must allow identification of the first lymph node, or the few nodes in the first nodular station that drains the anatomical area. This presumes that the lymphatic fluid is not affected by presence of cancer in the lymphatic system, and that a small enough area is injected in order to identify a discrete number of nodes. It also presumes



Figure 4. Microscopic cancer source identified by immuno-histochemical stain with cytokeratin in a sentinel node, not seen during routine histopathology.

that the nodes in the first station, once selected, will take up more radiation than the distal ones, and this finding may vary according to the particle s size and time interval.

All these variables have been studied for melanoma to a great extent in our institution, where there is a big deal of experience. We were able to use the same concentrations and volumes, and obtained enough reproducibility as to decide not to alter the regimen. However, it was not certain if the submucosa would take up the non-filtered 99m T colloid in comparison with subcutaneous tissues and it could be that we would obtain even better results by modifying the volumes. In this study, fixed volumes and concentrations of non-filtered 99m T colloid were used with promising results.

PET did not demonstrate usefulness, even in some patients with nodular invasion by cancer. Technology for the development of this study and its interpretation are still in progress, and better results would have been obtained had we had current technology for neck and head PET at our disposal. In the majority of cases where there is only microscopic disease, it is theoretically impossible to obtain a diagnosis by PET, which will always limit its effectiveness to thoroughly evaluate N0 necks. Lymphoscintigraphies were useful in combination with gamma transducer, giving the surgeon an idea of where to look for sentinel nodes. Though not essential, we found this imaging study to be useful in the preoperative.

Even though 22 cases do not constitute a sample

statistically meaningful, results suggest a correct evaluation of nodular metastasis through this study (LC/SNB). There were 11 patients with true positive sentinel nodes, in seven of which they were the only nodes positive for metastasis by histopathology, reinforcing the idea that this technique correctly detects the sequence of drainage to lymph nodes. In these cases, exhaustive examination revealed absence of additional histologically positive nodes. There were also seven confirmed true negatives.

In four cases, cancer sources were found in sentinel nodes at a later time, either by definitive histopathological study or by histochemistry. Therefore, if we apply this technique as an alternative to neck dissections, we must consider the possibility that at the time of frozen cut a diagnosis of carcinoma be omitted, and that we would have to go back into the operating room for a second neck dissection.

If we did not have to perform neck dissection, we would in theory be able to make very detailed cuts of the node for frozen biopsy, consuming most of the tissue; however, this could jeopardize the study's accuracy.

In our study, we chose to freeze only two random samples, and to process the rest of the sentinel node for permanent tint of haematoxylin and eosin, and immunohistochemistry with cytokeratin. It must be noted that one advantage of this technique, even when performed along with neck dissection, is the possibility of determining neck metastasis more accurately. Our findings support the use of immunohistochemical tint with cytokeratin as a way to improve the pathologist's chances in the detection of microscopic cancer sources (Figure 4). The pathological study determined to have detected one of these cases simply by the additional cuts performed, while in one case the area was not conclusive for cancer diagnosis with the haematoxylin and eosin technique. The usefulness of immunohistochemistry for sentinel node biopsy in oral cavity cancer has not been emphasized in previous medical literature, but according to our experience this would seem indispensable.

In only one case the hyperuptaking node was negative for metastasis by histopathology, while an adjacent hypouptaking, proximal, and palpable node was positive. Even if we probably would not have failed in the discovery of this node (it was discovered while performing sentinel node biopsy, not during the subsequent neck dissection nor in the final pathological anatomy), we question the fundamental principles of the technique. Similarly, in another case the sentinel node was positive, and after raising the skin flaps, more indurated positive nodes were felt nearby that had not taken up radioactivity, again raising questions about the limitations of the lymphoscintigraphy/sentinel node biopsy technique. In neither case were the positive nodes evident during the preoperative physical examination, nor by tomographic criterion, in spite of the fact that in the mentioned case (number 3) tomography was inaccurate, since nodes from 1.5 to 2.0 cm long were detected on the ipsilateral side of the neck, as well as a higher number of smaller, more asymmetric nodes. This case is marginal in terms of tomographic negativity criteria established for our protocol. Tomography did not reveal central necrosis in any of the cases, and PET was negative in one case of false-negative, hyperuptaking node, and in another of false-negative hypouptaking nodes. The anatomopathological examination revealed that in both cases the positive nodes that did not take up radioactivity were completely replaced by carcinoma, with no evidence of normal lymphatic architecture. The majority of cases where sentinel nodes by radioactive uptake represented the first real nodular station were characterized by carcinoma sources that preserved nodular architecture. Our interpretation of these discoveries is that the lymphatic fluid can be obstructed by invasive disease, with nodes not necessarily being larger than 2.0 cm, or have central necrosis. Previous LC/SNB studies for oral cancer have not detailed this phenomenon to explain their false-negatives. Presence of carcinoma sources in architecturally preserved nodes probably represents an earlier stage in the development of nodular metastasis. We increasingly focused our

attention on our criterion for tomographic positivity as we developed the study, so we could select patients who were likely to have such condition.

Some institutions still maintain the conduct of observing the neck, arguing that potential for morbidity expected in the selected neck dissections can sometimes exceed the risk of sub clinical cervical metastasis. So there seems to be a niche for this less invasive surgical technique to evaluate N0 necks. This technique would be an alternative conduct in cases where the possibility of positive pathology is low enough to avoid neck dissections. Besides, the described studies, along with neck dissection, allow a more precise determination of the neck's stage. We believe our pilot study is promising enough to support the inclusion of new patients in it, and to support the development of a multi-institutional essay to evaluate this technique in a statistically meaningful way. Such study would also represent an opportunity to evaluate biological markers in the primary site, and correlate them with the tendency to develop metastatic adenopathy.

Eventually, we could reach the point where we allow patients with invasive oral cancer to be subjected to lymphoscintigraphy/sentinel node biopsy, and to avoid neck dissection if the sentinel node is not involved. Ideally, this could be studied in a control group of patients in which a selective neck dissection is performed. Before reaching this point, we believe that additional information is required to demonstrate statistically that we are not, in fact, losing an unacceptable percentage of patients with affected nodes, whose evolution would be seriously modified should a neck dissection be performed. In this case, it would be advisable to use a stricter tomographic criterion regarding the size of nodes, as well as caution in the inclusion of patients with necks that are too thick, difficult to examine. While some additional neck dissections can be pathologically negative, we hope in this way to avoid the more dangerous possibility of false-negative sentinel nodes related to the obstruction of lymphatic fluid by invasive cancer. The inclusion of patients with T3 disease must also call our attention,

since the bigger the chance for cervical metastasis, the higher the possibility, in theory, of invasive and obstructive disease. A technique that accurately identifies microscopic sources of cancer makes more sense if it is applied on a population in which a high percentage of patients really have metastasis-free necks.

Conclusions

The lymphoscintigraphy/sentinel node biopsy-technique correctly identified presence of cancer in the more radioactive cervical nodes in 11 patients with positive disease corroborated by definitive histopathological study. The immunohistochemistry improved the accuracy of the histopathological evaluation. In one patient a positive node that did not take up radioactivity was identified. In another 10 patients, sentinel node biopsy correctly predicted absence of cancer in the rest of the nodular piece. PET was not useful in the detection of sub clinical cervical metastasis. Marginal discoveries on the CT could indicate, in a group of patients, neck dissection as the preferred conduct. We think that lymphoscintigraphy/sentinel node biopsy technique is promising in patients with oral cavity cancer, but we recommend histopathological validation so that the study is statistically significant in a higher number of patients through multi-institutional studies.

References

1. Jesse RH, Ballantyne AJ, Larson DL. Radical modified neck dissection: a therapeutic dilemma. *Am J Surg* 1978;136:516-519.
2. Spiro RH, Strong EW. Epidermoid carcinoma of the mobile tongue. Treatment by partial glossectomy alone. *Am J Surg* 1971;122:707-710.
3. Spiro RH, Strong EW. Epidermoid carcinoma of the oral cavity and oropharynx, elective versus therapeutic radical neck dissection as treatment. *Arch Surg* 1973;107:382-384.
4. Vandenbrouck C, Sancho-Garnier H, Chassagne D, et al. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity. Results of a randomized clinical trial. *Cancer* 1980;46:386-390.
5. Jesse RH, Barkley HT, Lindberg RD, et al. Cancer of the oral cavity: Is elective neck dissection beneficial? *Am J Surg* 1970;120:505-508.
6. McGuirt WF, Johnson JT, Myers EN, et al. Floor of mouth carcinoma. The management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:278-282.
7. Shingaki S, Kobayashi T, Suzuki I, et al. Surgical treatment of stage I and II oral squamous cell carcinomas: analysis of causes of failure. *British J Oral and Maxillofacial Surg* 1995;33:304-308.
8. Shah JP, Andersen PE. Evolving role of modifications in neck dissection for oral squamous carcinoma. *British J of Oral and Maxillofacial Surg* 1995; 33:3-8.
9. Kligerman J, Lima RA, Soares JR, et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Amer J Surg* 1994;168:391-392.
10. Martinez-Gimeno C, Moro Rodriguez E, Navarro VC, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic scoring system for evaluating risk of cervical lymph node metastasis. *Laryngoscope* 1995;105:728-733.
11. Ho CM, Lam KH, Wei WI, et al. Occult lymph node metastasis in small oral tongue cancers. *Head Neck* 1992;14:359-363.
12. Urist MM, O'Brien CJ, Soong S, et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of prognostic factors. *Am J Surg* 1987;154:411-414.
13. Mohit-Tabatabai MA, Sobel HJ, Rush BF, et al. Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastasis. *Am J Surg* 1986;152:351-353.
14. Brown B, Barnes L, Mazariegos J, et al. Prognostic factors in mobile tongue and floor of mouth carcinoma. *Cancer* 1989; 64:1195-1202.
15. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, et al. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 1986;152:345-350.
16. Mendelson BC, Woods JE, Bears OH. Neck dissection in the treatment of carcinoma of the anterior two thirds of the tongue. *Surg Gynecol Obstet* 1976;143:75-80.
17. Whitehurst JO, Droulias CA. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Archives of Otolaryngology* 1977;103:212-215.
18. Braams JW, Pruim J, Freling NJM, et al. A: Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDg-PET and MRI. *J Nucl Med* 1995;36:211-216.
19. Alvi A, Johnson JT. Extracapsular spread in the clinically negative neck (NO): implications and outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114:65-70.
20. Don DM, Anzai Y, Lufkin RB, et al. Evaluation of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1995;105:669-674.
21. Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, et al. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Amer J Surg* 1994; 168:494-498.
22. Rassekh CH, Johnson JT, Myers EN. Accuracy of intraoperative staging of the NO neck in squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 1995;105:1334-1336.
23. Bergman SA, Ord RA, Rothman M. Accuracy of clinical examination versus computed tomography in detecting occult lymph node involvement in patients with oral epidermoid carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52:1236-1239.
24. Steinkamp HJ, Cornehl M, Hosten N, et al. Cervical lymphadenopathy: ratio of long-to short-axis diameter as a predictor of malignancy. *British J of Radiology* 1995;68:266-270.
25. Woolgar JA, Beirne JC, Vaughan ED, et al. Correlation of histopathologic findings with clinical and radiologic assessments of cervical lymph-node metastases in oral cancer. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 1995;24:30-37.
26. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972;29:1446-1449.
27. Byers RM. Modified neck dissection: a study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg* 1985;150:414-421.
28. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. *Head & Neck Surg* 1988;10:160-167.
29. Kowalski LP, Magrin J, Waksma G, et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of head and neck tumors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:958-963.
30. Shah JP, Andersen PE. The impact of patterns of nodal metastasis on modifications of neck dissection. *Annals of Surgical Oncology* 1994;1:521-532.
31. Morton DL, Wen D-R, Wong JH, et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392-40.
32. Morton DL, Wen D-R, Foshag LJ, et al. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 1993. 11:1751-1756.
33. North JH Jr., Spellman JE. Role of sentinel node biopsy in the management of malignant melanoma. *Oncology* 1996;10:1237-1242.

34. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993; 2:137-143.
35. Alex JC, Weaver DL, Fairbanks JT, et al. Gamma probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993;2:303-308.
36. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbanks JT: Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-340.
37. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, et al. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg* 1995;130:654-658.
38. Glass LF, Messina JL, Cruse W, et al. The use of intraoperative radiolymphoscintigraphy for sentinel node biopsy in patients with malignant melanoma. *Dermatol Surg* 1996;22:715-720.
39. Pijpers R, Collet GJ, Meijer S, The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med* 1995; 22:1238-1241.
40. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF, et al. Lymphoscintigraphy to identify sentinel lymph nodes in patients with melanoma. *Melanoma Res* 1994; 4:395-399.
41. Ross MI, Reintgen D, Balch CM: Selective lymphadenectomy: emerging role for lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of early stage melanoma. *Sem Surg Oncol* 1993; 9:219-223.
42. Norman J, Cruse CW, Espinosa C, et al: Redefinition of cutaneous lymphatic drainage with the use of lymphoscintigraphy for malignant melanoma. *Amer J Surg* 1991; 162:432-437.
43. Berman CG, Norman J, Cruse CW, Reintgen DS, Clark RA: Lymphoscintigraphy in malignant melanoma. *Ann Plast Surg* 1992; 28:29-32.
44. O'Brien CJ, Uren RF, Thompson JF, et al: Prediction of potential metastatic sites in cutaneous head and neck melanoma using lymphoscintigraphy. *Amer J Surg* 1995; 170:461-466.
45. Wells KE, Cruse CW, Daniels S, Berman C, Norman J, Reintgen DS: The use of lymphoscintigraphy in melanoma of the head and neck. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93:757-761.
46. Koch WM, Choti MA, Civelak AC, Eisele DW, Saunders JR: Gamma probe-directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 124(4): 455-459.
47. Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, et al: A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 1999; Dec; 21(8): 728-733.
48. Taylor RJ, Wahl RL, Sharma PK, et al: Sentinel node localization in oral cavity and oropharynx squamous cell cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 127(8): 970-974.
49. Alex JC, Sasaki CT, Krag DN, Wenig B, Pyle PB: Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2000; 110(2 pt 1): 198-203.
50. Zitsch RP, Todd DW, Renner GJ, et al: Intraoperative radiolymphoscintigraphy for detection of occult nodal metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 122: 662-666.
51. Shoaib T, Soutar DS, MacDonald DG, et al: The accuracy of head and neck carcinoma sentinel lymph node biopsy in the clinically N0 neck. *Cancer*. 2001; 91 (11): 2077-2083.

En procesos inflamatorios . . .

Rantudil^{M.R.}

Acemetacina

el justo equilibrio

Seguridad

Eficacia
antiinflamatoria

Costo
accesible



14 cápsulas de 60 mg



28 cápsulas de 60 mg



14 cápsulas de 90 mg



28 cápsulas de 90 mg

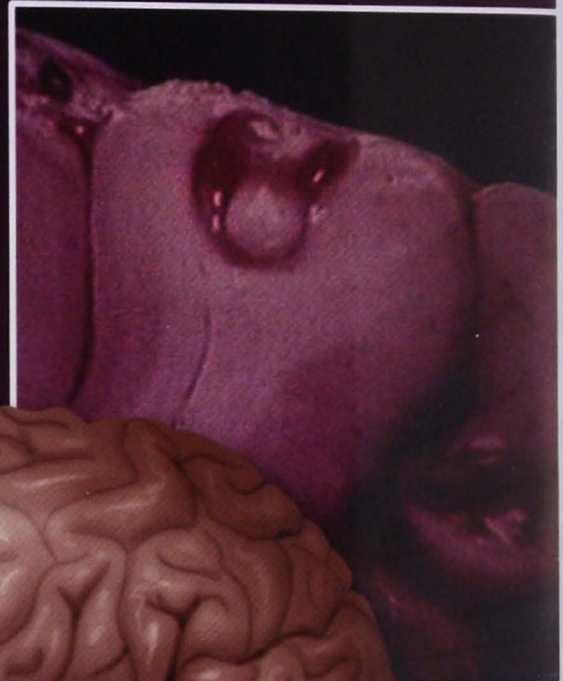
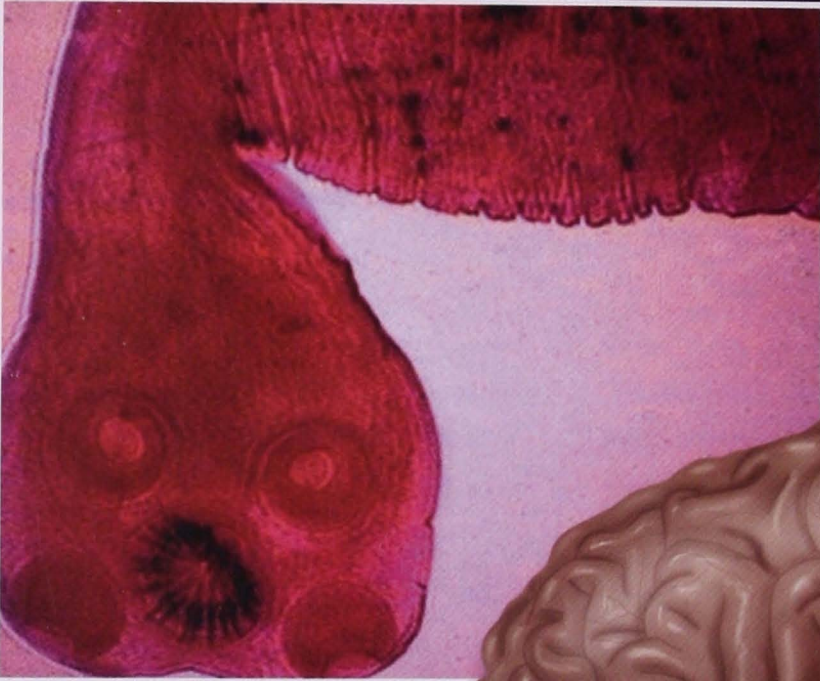
Rantudil[®] Cápsulas. Acemetacina. Antiinflamatorio no esteroideo con acción analgésica. **Composición:** Cada cápsula de Rantudil[®] contiene: Acemetacina 60 mg. Excipiente c.b.p. Una cápsula. **Indicaciones:** Rantudil[®] Cápsulas: - Dolor y limitación de la movilidad asociados a: Agudización de padecimientos articulares degenerativos, particularmente de grandes articulaciones y columna vertebral (osteoartritis/espondiloartritis). Ataques agudos de gota. Inflamación de articulaciones, músculos o tendones, tenovaginitis y bursitis. Lombociática. Inflamación y edema posteriores a cirugía y traumatismos. • Artritis reumáticas crónicas (poliartritis crónica, artritis reumatoide). • Enfermedad de Bechterev (espondilitis reumatoide). • Inflamación de venas superficiales (tromboflebitis) y otros vasos sanguíneos (vasculitis). **Contraindicaciones:** La dishematopoyesis no resuelta, último trimestre del embarazo y la hipersensibilidad a la acetaminofeno o indometacina son contraindicaciones absolutas. No se recomienda la administración de Rantudil[®]/Rantudil[®] Retard en niños menores de 14 años por no haber experiencia suficiente en este grupo de pacientes. **Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:** La acetaminofeno no debe utilizarse en los últimos 3 meses del embarazo, ya que puede inhibir la contractilidad uterina y aumentar la tendencia hemorrágica. Aunque se ha descartado mutagenicidad y teratogenicidad de la acetaminofeno en animales, debe evaluarse cuidadosamente el riesgo-beneficio antes de prescribir Rantudil[®] en los 2 primeros trimestres del embarazo, así como durante la lactancia, ya que pequeñas cantidades de la sustancia activa pasan hacia la leche materna. **Precauciones Generales:** Pacientes con evidencia o con antecedentes de úlcera gástrica o duodenal, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa o con síntomas gastrointestinales. Los pacientes con daño en las funciones renal o hepática, con hipertensión o insuficiencia cardíaca y los pacientes adultos mayores, requieren de vigilancia médica estrecha. No se debe administrar Rantudil[®] a aquellos pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad (p.ej. ataques de asma, reacciones de la piel o rinitis aguda) a antiinflamatorios/analgésicos no esteroideos, a menos que se tomen medidas de seguridad (disponibilidad para una emergencia). Los pacientes que padecen asma, fiebre del heno, inflamación de la mucosa nasal o algún padecimiento respiratorio crónico, tienen particular riesgo de reacciones de hipersensibilidad. La administración de Rantudil[®] puede intensificar los síntomas de epilepsia, enfermedad de Parkinson y de alteraciones psiquiátricas preexistentes. En pacientes con tendencia hemorrágica incrementada se puede afectar la agregación plaquetaria e incrementarse la tendencia al sangrado. Se debe tener precaución con la coadministración de Rantudil[®] y otros fármacos que actúan en el SNC y alcohol. Como sucede con otros AINE, aun cuando se tome como se indica, este medicamento puede dañar la rapidez de las reacciones psicomotoras: tal grado que la capacidad para conducir autotransportes o para operar maquinaria se vea deteriorada. El grado de este efecto aumenta en combinación con alcohol. **Reacciones secundarias:** Ocasionalmente pueden presentarse: náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, pérdida del apetito, cefalea, somnolencia, mareo, cansancio, tinitus, sangre oculta en heces, (que en casos excepcionales puede causar anemia); úlcera gastrointestinal (algunas veces acompañada de hemorragia y perforación). En raras ocasiones pueden presentarse: estados de ansiedad, confusión, psicosis y alucinaciones, estado de ánimo depresivo, irritabilidad, debilidad muscular, neuropatías periféricas, daño renal, edema, aumento de la tensión arterial, hipersensibilidad acompañada de enrojecimiento de la piel, erupciones cutáneas, enanatismos, edema angioneurótico, hiperhidrosis, urticaria y prurito, alopecia, reacciones anafilácticas. En el tratamiento a largo plazo: degeneración pigmentaria de la retina y opacidad corneal. Se han reportado en casos aislados: anemia hemolítica o aplásica, molestias auditivas, reacciones cutáneas severas, dermatitis fototóxica, crisis convulsivas, hipoacusia, insuficiencia renal aguda, hepatitis tóxica y daño hepático, hiperglucemia y glucosuria, síntomas de angina de pecho, sangrado vaginal, molestias visuales con visión doble, oscilaciones de manchas de colores en la visión, disuria, estomatitis y úlceras aftosas en la boca. **Interacciones medicamentosas y de otro género:** Las siguientes interacciones se han descrito al administrar Rantudil[®] con los siguientes fármacos: pueden elevarse los niveles séricos de digoxina, monitorizar la depuración del litio, anticoagulantes: riesgo incrementado de hemorragia (debido a la inhibición de la síntesis de tromboxano), corticoides y otros antiinflamatorios: alto riesgo de sangrado gastrointestinal, ácido acetilsalicílico: disminuye las concentraciones sanguíneas de acetaminofeno, probenecid: puede retrasar la eliminación de acetaminofeno, penicilinas: pueden retrasar la eliminación de acetaminofeno, antihipertensivos: puede debilitarse el efecto hipotensor, la furosemida acelera la excreción de acetaminofeno, diuréticos ahorradores de potasio: se puede incrementar el nivel sérico de potasio (hiperkalemia), por lo que debe monitorizarse frecuentemente y fármacos que actúan en el SNC y alcohol: se aconseja especial precaución. **Carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis:** La acetaminofeno se ha probado en cuanto a sus efectos mutagénicos. Hasta la fecha, las pruebas in vitro de mutación genética y reparación del DNA han sido negativas. No se ha encontrado evidencia de ningún potencial carcinogénico de acetaminofeno en estudios a largo plazo en ratas. Se ha investigado el potencial embriotóxico de acetaminofeno en ratas y conejos, y no se han observado malformaciones. El período de gestación y la duración del parto se prolongaron posteriormente a la administración de acetaminofeno. No se detectó efecto adverso sobre la fertilidad. **Dosis y vía de administración:** A menos que se prescriba de otra manera por el médico, la dosis recomendada, dependiendo de la naturaleza y severidad del padecimiento es: - Una cápsula de Rantudil[®] cada 8 a 12 horas. En ataques agudos de gota, pueden requerirse dosis mayores de acuerdo al criterio del médico. La dosis recomendada es de 180 mg de acetaminofeno por día (equivalente a tres cápsulas de Rantudil[®]). El primer día de tratamiento, en pacientes que no sufren de alteraciones gastrointestinales, esta dosis puede aumentarse a 300 mg de acetaminofeno al día: 2 cápsulas (120 mg) las primeras 2 dosis y posteriormente 1 cápsula (60 mg) a las 8 horas. Durante el segundo día, se puede administrar esta misma dosis, si es necesario. La dosis debe disminuirse al ceder los síntomas. Si los síntomas son extraordinariamente severos, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 600 mg al día (equivalente a 10 cápsulas de 60 mg). Las cápsulas de Rantudil[®] deben deglutirse completas, con un poco de líquido, junto con los alimentos. **Sobredosis o ingestión accidental.** **Manifestaciones y manejo:** Debido al mecanismo de acción del medicamento, los síntomas de una sobredosis pueden ser: náusea, vómito, dolor epigástrico, sudoración, alteraciones del sistema nervioso central, hipertensión y edema de la región maleolar, oliguria, hematuria, depresión respiratoria, convulsiones y coma. No se conoce algún antídoto específico. Se recomiendan medidas sintomáticas, tales como lavado gástrico, estimulación de la diuresis con regulación simultánea del balance de líquidos y, si es necesario, tratamiento para estado de choque. **Presentaciones:** Rantudil[®] caja con 14 y 28 cápsulas de 60 mg en envase de burbuja. **Legendas de protección:** Las cápsulas de Rantudil[®] no deben utilizarse después de que la fecha de caducidad ha expirado. Mantenga todos los medicamentos fuera del alcance de los niños, en un lugar fresco y seco. Su venta requiere receta médica. Literatura exclusiva para médicos. Regs. No. 247M96 y 240M96 S.S.A. IV. CLAVE IPP: KEAR-309642/RM 2000.

Rantudil[®] Retard Cápsulas. Acemetacina. Antiinflamatorio no esteroideo con acción analgésica. **Composición:** Cada cápsula de Rantudil[®] Retard contiene: Acemetacina 90 mg. Excipiente c.b.p. Una cápsula. **Indicaciones:** Rantudil[®] Retard Cápsulas: - Dolor y limitación de la movilidad asociados a: Agudización de padecimientos articulares degenerativos particularmente de grandes articulaciones y columna vertebral (osteoartritis/espondiloartritis). Ataques agudos de gota. Inflamación de articulaciones, músculos o tendones, tenovaginitis y bursitis. Lombociática. Inflamación y edema posteriores a cirugía y traumatismos. • Artritis reumáticas crónicas (poliartritis crónica, artritis reumatoide) y asociada a psoriasis (artritis psoriásica). • Enfermedad de Bechterev (espondilitis reumatoide). • Inflamación y edema después de cirugía y trauma contusos. **Contraindicaciones:** La dishematopoyesis no resuelta, último trimestre del embarazo y la hipersensibilidad a la acetaminofeno o indometacina son contraindicaciones absolutas. No se recomienda la administración de Rantudil[®] Retard en niños menores de 14 años por no haber experiencia suficiente en este grupo de pacientes. **Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:** La acetaminofeno no debe utilizarse en los últimos 3 meses del embarazo, ya que puede inhibir la contractilidad uterina y aumentar la tendencia hemorrágica. Aunque se ha descartado mutagenicidad y teratogenicidad de la acetaminofeno en animales, debe evaluarse cuidadosamente el riesgo-beneficio antes de prescribir Rantudil[®]/Rantudil[®] Retard en los 2 primeros trimestres del embarazo, así como durante la lactancia, ya que pequeñas cantidades de la sustancia activa pasan hacia la leche materna. **Precauciones Generales:** Pacientes con evidencia o con antecedentes de úlcera gástrica o duodenal, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa o con síntomas gastrointestinales. Los pacientes con daño en las funciones renal o hepática, con hipertensión o insuficiencia cardíaca y los pacientes adultos mayores, requieren de vigilancia médica estrecha. No se debe administrar Rantudil[®] Retard a aquellos pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad (p.ej. ataques de asma, reacciones de la piel o rinitis aguda) a antiinflamatorios/analgésicos no esteroideos, a menos que se tomen medidas de seguridad (disponibilidad para una emergencia). Los pacientes que padecen asma, fiebre del heno, inflamación de la mucosa nasal o algún padecimiento respiratorio crónico, tienen particular riesgo de reacciones de hipersensibilidad. La administración de Rantudil[®] Retard puede intensificar los síntomas de epilepsia, enfermedad de Parkinson y de alteraciones psiquiátricas preexistentes. En pacientes con tendencia hemorrágica incrementada se puede afectar la agregación plaquetaria e incrementarse la tendencia al sangrado. Se debe tener precaución con la coadministración de Rantudil[®] Retard y otros fármacos que actúan en el SNC y alcohol. Como sucede con otros AINE, aun cuando se tome como se indica, este medicamento puede dañar la rapidez de las reacciones psicomotoras: tal grado que la capacidad para conducir autotransportes o para operar maquinaria se ve deteriorada. El grado de este efecto aumenta en combinación con alcohol. **Reacciones secundarias:** Ocasionalmente pueden presentarse: náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, pérdida del apetito, cefalea, somnolencia, mareo, cansancio, tinitus, sangre oculta en heces, (que en casos excepcionales puede causar anemia); úlcera gastrointestinal (algunas veces acompañada de hemorragia y perforación). En raras ocasiones pueden presentarse: estados de ansiedad, confusión, psicosis, alucinaciones, estado de ánimo depresivo, irritabilidad, debilidad muscular, neuropatías periféricas, daño renal, edema aumento de la tensión arterial, hipersensibilidad acompañada de enrojecimiento de la piel, erupciones cutáneas, enanatismos, edema angioneurótico, hiperhidrosis, urticaria y prurito, alopecia, reacciones anafilácticas. En el tratamiento a largo plazo: degeneración pigmentaria de la retina y opacidad corneal. Se han reportado en casos aislados: anemia hemolítica o aplásica, molestias auditivas, reacciones cutáneas severas, dermatitis fototóxica, crisis convulsivas, hipoacusia, insuficiencia renal aguda, hepatitis tóxica y daño hepático, hiperglucemia y glucosuria, síntomas de angina de pecho, sangrado vaginal, molestias visuales con visión doble, oscilaciones de manchas de colores en la visión, disuria, estomatitis y úlceras aftosas en la boca. **Interacciones medicamentosas y de otro género:** Las siguientes interacciones se han descrito al administrar Rantudil[®] Retard con los siguientes fármacos: pueden elevarse los niveles séricos de digoxina, monitorizar la depuración del litio anticoagulantes: riesgo de hemorragia incrementado (debido a la inhibición de la síntesis de tromboxano), corticoides y otros antiinflamatorios: alto riesgo de sangrado gastrointestinal, ácido acetilsalicílico: disminuye las concentraciones sanguíneas de acetaminofeno, probenecid: puede retrasar la eliminación de acetaminofeno, penicilinas: pueden retrasar la eliminación de acetaminofeno, antihipertensivos: puede debilitarse el efecto hipotensor, la furosemida acelera la excreción de acetaminofeno, diuréticos ahorradores de potasio: se puede incrementar el nivel sérico de potasio (hiperkalemia), por lo que debe monitorizarse frecuentemente y fármacos que actúan en el SNC y alcohol: se aconseja especial precaución. **Carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis:** La acetaminofeno se ha probado en cuanto a sus efectos mutagénicos. Hasta la fecha, las pruebas in vitro de mutación genética y reparación del DNA han sido negativas. No se ha encontrado evidencia de ningún potencial carcinogénico de acetaminofeno en estudios a largo plazo en ratas. Se ha investigado el potencial embriotóxico de acetaminofeno en ratas y conejos, y no se han observado malformaciones. El período de gestación y la duración del parto se prolongaron posteriormente a la administración de acetaminofeno. No se detectó efecto adverso sobre la fertilidad. **Dosis y vía de administración:** A menos que se prescriba de otra manera por el médico, la dosis recomendada, dependiendo de la naturaleza y severidad del padecimiento es: - Una cápsula de Rantudil[®] Retard cada 12 a 24 horas. En ataques agudos de gota pueden requerirse dosis mayores, de acuerdo al criterio del médico. La dosis recomendada es de 180 mg de acetaminofeno por día (equivalente a dos cápsulas de Rantudil[®] Retard). Las cápsulas de Rantudil[®] Retard deben deglutirse completas, con un poco de líquido, junto con los alimentos. **Sobredosis o ingestión accidental.** **Manifestaciones y manejo:** Debido al mecanismo de acción del medicamento, los síntomas de una sobredosis pueden ser: náusea, vómito, dolor epigástrico, sudoración, alteraciones del sistema nervioso central, hipertensión y edema de la región maleolar, oliguria, hematuria, depresión respiratoria, convulsiones y coma. No se conoce algún antídoto específico. Se recomiendan medidas sintomáticas, tales como lavado gástrico, estimulación de la diuresis con regulación simultánea del balance de líquidos y, si es necesario, tratamiento para estado de choque. **Presentaciones:** Rantudil[®] Retard caja con 14 cápsulas de 90 mg en envase de burbuja. **Legendas de protección:** Las cápsulas de Rantudil[®] Retard no deben utilizarse después de que la fecha de caducidad ha expirado. Mantenga todos los medicamentos fuera del alcance de los niños, en un lugar fresco y seco. Su venta requiere receta médica. Literatura exclusiva para médicos. Regs. No. 247M96 y 240M96 S.S.A. IV. CLAVE IPP: KEAR-309643/RM 2000. BAYER DE MEXICO, S.A. DE C.V. M. de C. Saavedra No. 259. 11520 México, D.F.

Bibliografía: 1.- Bori Segura G et al Efficacy and tolerability of Acemetacin, a Non-Steroidal Anti-inflammatory Drug, in Mexican Patients: Result of the ETAPAM Study. Proc West. Pharmacol. Soc. 45: 104-107 (2002). 2.- Uthgenannt H et al. The influence of acetaminofeno and indometacin on gastrointestinal blood in normal volunteers and rheumatic patients. Arzneimittelforschung. 1980; 30(8 A): 1424-1427. 3.- Jones RW, Collins AJ, Notarianni LJ, Sedman E. The comparative pharmacokinetics of Acemetacin in young subjects and elderly patients. Br J Clin Pharmacol 1991 31(5): 543-545.

Si es Bayer, es bueno





Manifestaciones otovestibulares en neurocisticercosis extraparenquimatosa

(Reporte de un caso)

*Hernández-Gómez Laura, *García-Sánchez Guillermina, *Gómez-Torres David Omar, **Martínez-Cruz Carlos Fabián

Resumen

Presentamos el caso de una paciente femenina, de 63 años de edad, nacida en México, con hipoacusia, acúfeno, parestesia hemifacial derecha y lateropulsión derecha. Los hallazgos de la resonancia magnética cerebral fueron compatibles con neurocisticercosis extraparenquimatosa.

Palabras clave: neurocisticercosis extraparenquimatosa, hipoacusia sensorineural, resonancia magnética cerebral.

Abstract

We present the case of a 63 year-old Mexican female patient with hearing loss, tinnitus, right face paresthesia and right lateropulsion. The findings of the cerebral magnetic resonance were compatible with a extraparenchymal neurocysticercosis.

Key words: extraparenchymal neurocysticercosis, sensorineural hearing loss, cerebral magnetic resonance.

Introducción

La cisticercosis es la enfermedad parasitaria que con mayor frecuencia afecta al sistema nervioso central (SNC) y es causada por el *Cysticercus cellulosae* (forma larvaria de *Taenia solium*). La cisticercosis en el SNC o neurocisticercosis (NCC) se puede clasificar, según su localización, en tres grandes grupos: parenquimatosa, extraparenquimatosa y mixta. La presentación parenquimatosa es la más común y con mejor pronóstico; la forma extraparenquimatosa es la menos frecuente y su pronóstico es peor. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de NCC parenquimatosa son las crisis convulsivas, mientras que en caso de NCC extraparenquimatosa lo es la hipertensión endocraneana. Según su actividad se clasifican en formas activas o inactivas, y algunos autores añaden las formas transicionales. En esta clasificación las formas activas

corresponden a la fase vesicular del parásito, la inactiva a los cisticercos calcificados. Por su parte, las transicionales corresponden a las fases coloidal y granulonodular.^{1,2,3,4}

Las larvas de *Taenia solium* están diseminadas en todo el mundo, pero su prevalencia es mayor en México, África, sudeste de Asia, este de Europa y Sudamérica.^{5,6,7,8,9} La enfermedad puede presentarse con una variedad de manifestaciones clínicas, dependiendo de la respuesta inmunitaria del hospedero, la localización y número de cisticercos, la respuesta inflamatoria local inducida por el parásito y el efecto local de las lesiones ocupantes del espacio dentro del SNC.^{10,11,12,13-15} La epilepsia ocurre en 70% de casos con NCC, ésta puede asociarse con déficit focal y es la manifestación clínica más común. En la mayoría de pacientes, las funciones

*Centro Nacional de Rehabilitación. Instituto de la Comunicación Humana, México, D.F.

**Instituto Nacional de Perinatología, México, D.F.

corticales superiores se encuentran normales. Otra forma frecuente de presentación es la hidrocefalia, ya sea secundaria a aracnoiditis o debido a la localización intraventricular de los quistes.^{10,13,14} La sospecha del diagnóstico se basa en: manifestaciones neurológicas, características del líquido cerebroespinal, pruebas serológicas y resultados compatibles en los estudios de imagen, tomografía computada o resonancia magnética. El diagnóstico definitivo requiere examen anatomopatológico de los cisticercos en el SNC.^{16,17,18,19} El tratamiento puede ser médico con base en antihelmínticos y corticosteroides, y en algunos casos es neuroquirúrgico.^{7,14,20}

Reporte del caso

Paciente femenina de 63 años de edad, originaria y residente en México, D.F., que acudió al servicio de audiología del Instituto de la Comunicación Humana por presentar, desde un año y medio antes de la consulta, hipoacusia derecha, con fallas en la discriminación fonémica a voz de intensidad normal y acúfeno ipsilateral, constante, de tono grave y de baja intensidad, que no interfería con sus actividades; además, un año antes inició "sensación de adormecimiento" hemifacial derecha y lateropulsión ocasional hacia la derecha.

Antecedentes médicos: sarampión a los 17 años de edad; traumatismo craneal a los 53 años, sin pérdida del estado de alerta; hipertensión arterial esencial de dos años de evolución, en control con alfa metildopa; disminución de la agudeza visual izquierda desde los 44 años de edad por traumatismo en globo ocular.

En la exploración de pares craneales encontramos los siguientes datos positivos: I hiposmia; II ojo izquierdo, no valorable por catarata que provoca ceguera total; V disminución en la sensibilidad hemifacial derecha; VIII se realizaron estudios audiológicos y vestibulares de los cuales sólo mencionaremos en los que se encontraron alteraciones:

- Estudio audiométrico: oído izquierdo con curva de audición normal; oído derecho con curva de hipoacusia media (PTA3 de 50 dB) de tipo sensorineural (gap. aéreo-óseo <15 dB).
- Logaudiometría: con discriminación fonémica de

100% a 40 dB en oído izquierdo; en oído derecho de 60% a 70 dB con regresión fonémica.

- Reflejo estapedial: ipsilateral izquierdo presente a umbrales esperados; contralateral ausente; derecho ipsilateral y contralateral ausentes.
- Índice de sensibilidad al incremento corto (SISI, por sus siglas en inglés) o registro de reclutamiento: derecho negativo.
- Decaimiento del tono: derecho negativo.
- Potenciales auditivos provocados de tallo cerebral: latencias interondas I a III de oído derecho ausentes; en oído izquierdo dentro de límites normales.
- Electronistagmografía computada: prueba de sacadas oculares con disimetrías sacádicas hipométricas en ambas direcciones; cuantitativamente se observa alargamiento de latencias del lado derecho. Rastreo pendular sacádico a la derecha con distorsión armónica del ruido de 16%. Pruebas térmicas binaurales alternadas con paresia canalicular derecha de 100% sin preponderancia.
- Posturografía dinámica computada: análisis sensorial con patrón multisensorial. Con base en los resultados de estos estudios y por la sospecha de tumoración en ángulo pontocerebeloso derecho, se solicitó resonancia magnética cerebral.
- Resonancia magnética de la fosa posterior: se observa asimetría en las cisternas peripontinas por mayor amplitud en el lado derecho; esta zona reveló mínimo aumento en su señal con respecto al líquido cerebroespinal; se observaron datos de compresión del puente, en el interior de esta zona se visualizaron algunas áreas isointensas que refuerzan tenuemente con el medio de contraste. En las secuencias de protones T1 y T2 se comporta similar al líquido cerebroespinal. El parénquima cerebral, cerebeloso y del tallo cerebral estudiados sin alteraciones. Se detectó mínimo aumento en la amplitud del espacio subaracnoideo basal y de las cisuras laterales (Figura 1).
- En la audiometría tonal aérea y ósea preoperatoria se reportó: en oído derecho hipoacusia media (PTA.3 de 65 dB) sensorineural (gap. aéreo-óseo >15 dB) y audición normal izquierda (Figura 2).



Figura 1. Estudio de imagen de resonancia magnética de la fosa posterior: se observa asimetría en las cisternas peripontinas por mayor amplitud en el lado derecho; esta zona reveló mínimo aumento en su señal con respecto al líquido cerebroespinal.

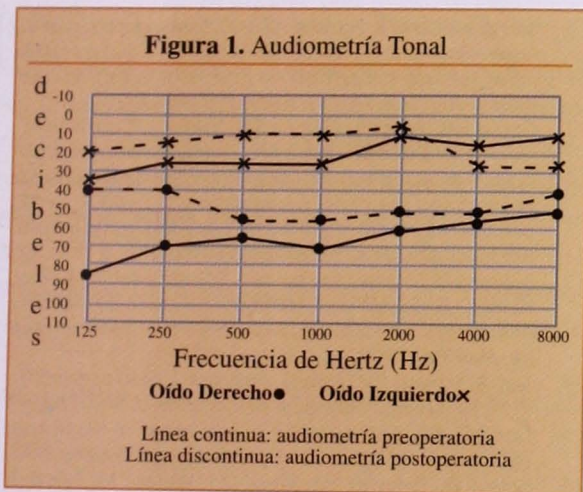


Figura 2. Audiometría tonal

Tratamiento quirúrgico

Nueve meses después de su primera audiometría se realizó cirugía de la cisterna peripontina derecha con resección de quiste; se envió la pieza para estudio histopatológico y éste reportó el diagnóstico de neurocisticercosis extraparenquimatosa.

Tres meses después de la cirugía la paciente acudió a control audiológico, refiriendo mejoría de la audición derecha y disminución del acúfeno; además, habían desaparecido la sensación de "adormecimiento" hemifacial derecha, inestabilidad y lateropulsión derecha. Se realizaron los siguientes estudios de control:

- Estudio audiométrico: oído derecho con curva de

hipoacusia media (PTA3 53.33 dB) neurosensorial (gap. aéreo-óseo <15 dB). Oído izquierdo con curva de audición normal (Figura 2).

- Logaudiometría: oído derecho con máxima discriminación fonémica de 50% a 75 dB, con regresión fonémica. Oído izquierdo con discriminación fonémica de 100 % a 40 dB.
- Potenciales auditivos provocados de tallo cerebral: latencias interondas bilaterales dentro de límites normales.
- Electronistagmografía computada: pruebas térmicas binaurales alternadas con paresia canalicular derecha de 100% sin preponderancia.
- Posturografía dinámica computada: análisis sensorial normal. Alineación del centro de gravedad discretamente desplazado hacia atrás e izquierda.

Discusión

El motivo de consulta de nuestra paciente fue la hipoacusia y el acúfeno. Sin embargo, al interrogatorio completo agregó parestesia hemifacial derecha y lateropulsión ipsolateral. La exploración otoneurológica fue sugestiva de tumoración en el ángulo pontocerebeloso derecho, por lo cual se solicitó resonancia magnética cerebral y ésta resultó compatible con una NCC extraparenquimatosa, por lo cual se refirió a la paciente a un hospital especializado en neurología y neurocirugía donde se le practicó resección quirúrgica del quiste y, después de realizar el estudio histopatológico, se llegó al diagnóstico definitivo de NCC extraparenquimatosa.

Después de la cirugía, la paciente refirió mejoría de la audición derecha y disminución de la intensidad del acúfeno, desapareció la parestesia hemifacial derecha y la lateropulsión. En los estudios de control observamos los siguientes cambios: en la audiometría tonal se registró ganancia de 13.33 dB en oído derecho; las latencias interondas de los potenciales auditivos provocados de tallo cerebral dentro de límites normales para ambos oídos; la latencia de la prueba de sacadas oculares disminuyó; y en el análisis de organización sensorial se mostró un patrón normal.

La NCC extraparenquimatosa representa sólo 10% a 20% de casos de NCC. Las manifestaciones más comunes en México son la aracnoiditis (48%) y la inflamación

meníngea y la hidrocefalia (25.7%),^{7,21} y su pronóstico es reservado. La hipoacusia y las alteraciones en la marcha son poco frecuentes en la NCC.^{7,22}

Conclusión

En todo paciente proveniente de zonas endémicas de NCC que presente hipoacusia neurosensorial y signos neurológicos se debe sospechar el diagnóstico de NCC y solicitar estudios de imagen del SNC para descartar o confirmar el diagnóstico.

Referencias

1. Manzano-Blanco S, Gutiérrez-Solana LG, García-Peñas J, García-Guzmán P, Ruiz-Falcó ML. Presentación de un caso de neurocisticercosis mixta (parenquimatosa-meningobasal). *Rev Neurol* 1997; 25: 1585-1588.
2. Neuroimaging in neurocisticercosis. En: www.neurocisticercosis. Actualizado en 10-01-03. Accedido el 19-01-03.
3. Lev N, Michowitz S, Inbar E, Coire C, Pitlik S, Melamed E. Neurocisticercosis. *IMAJ* 2002;4:65-66.
4. Carpio A, Placencia M, Santillan F, Escobar A. A proposal for classification of neurocysticercosis. *Can J Neurol Sci* 1994;21: 43-7.
5. Del Brutto OH, Sotelo J. Neurocysticercosis: An Update. *Rev Infect Dis* 1988;10:1075-87.
6. García-Noval J y cols. Epidemiology of taenia solium taeniasis and cysticercosis in two rural Guatemalan communities. *AM J Trop Med Hyg* 1996;55:282-9.
7. Sotelo J, Del Brutto OH. Review of neurocysticercosis. *Neurosurg Focus* 2002;12(6):1-7.
8. Sanchez AL, Medina MT. Prevalence of taeniasis and cysticercosis in a population of urban residence in Honduras. *Acta Trop* 1998;69:141-9.
9. Neurocysticercosis. *Disease prevention news* 1998;58:1-8
10. Sarti Elsa MC. Fisiología de la Teniasis y Cisticercosis. *Salud Pública de México* 1997;39:225-230.
11. Rodríguez-Canul R, Fraser A, Allan JC, Domínguez-Alpizar JL, Argáez-Rodríguez F, Craig PS. Epidemiological study of taenia solium taeniasis/cysticercosis in a rural village in Yucatan state, Mexico. *Ann Trop Med Parasitol* 1999;93: 57-67.
12. García HH, Araoz R, Gilman RH, Valdez J, Gonzalez AE, Gavidia C, Bravo ML, Tsang VC. Increased prevalence of cysticercosis and taeniasis among professional fried pork vendors and the general population of a village in the peruvian highlands. *Cysticercosis working group in Peru. Am J Trop Med Hyg* 1998;59(6):902-5.
13. Braunwald Eugene, Isselbacher, Wilson, Martín, Kasper, Hauser, Longo, editores. *Harrison: Principios de Medicina Interna*, octava edición. México D. F. Interamericana McGraw-Hill; 1999. pp. 1402 - 1407.
14. Sarti E, Schantz PM, Avila G, Ambrosio J, Medina-Santillan R, Flisser A. Epidemiological investigation of taenia solium taeniasis and cysticercosis in a rural village of Michoacan state, Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88:49-52.
15. Botero D, Tanowitz HB, Weiss LM, Wittner M. Taeniasis and cysticercosis. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:683-97.
16. Chang K. The role of contrast enhanced MRI in the diagnosis of neurocysticercosis. *AJNR* 1991;13:1247-1248.
17. Creasy J. MRI of neurocysticercosis. *Topics in MRI* 1994;6: 59-68.
18. Sanchez AL, Lindback J, Schantz PM, Sakai H, Medina MT. A population-based, case-control study of taenia solium taeniasis and cysticercosis. *Ann Trop Med Parasitol* 1999;93: 247-58.
19. Correa D, Sarti E, Tapia-Romero R, Rico R, Alcantara-Anguiano I, Salgado. Antigens and antibodies in sera from human cases of epilepsy or taeniasis from an area of Mexico where taenia solium cysticercosis is endemic. *Ann trop Med Parasitol* 1999;93:69-74.
20. Sarti E, Schantz PM, Avila G, Ambrosio J, Medina-Santillan R, Flisser A. Mass treatment against human taeniasis for the control of cysticercosis: a population-based intervention study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:85-9.
21. Kuruvilla A, Pandian JD, Fair M, Radhakrishnan VV. Neurocysticercosis: A clinical and radiological appraisal from Kerala State, South India. *Singapore Med J* 2001;42:297-303.
22. Hernández-Cosío O, Hernández-Fustes OJ. Neurocisticercosis y epilepsia en Cuba. *Rev Neurol* 1999;29:1003-1006.

Condrosarcoma etmoidal

(Reporte de un caso)

Rodríguez-Perales Marcos Antonio,
Almonte-Murillo María

Resumen

Se describe un caso de condrosarcoma mesenquimatoso etmoidal en una paciente en la segunda década de la vida, la cual presentó múltiples recidivas. Los condrosarcomas son tumores malignos poco frecuentes, su incidencia es mayor en personas de la quinta a la séptima décadas de la vida; sin embargo, cuando afecta a gente joven su presentación es más agresiva. Respecto de su localización, cinco a 10% de estos tumores se ubican en cabeza y cuello. La afectación del macizo facial y base de cráneo es rara; por lo general, en estos casos se presenta en mandíbula y maxilar. La característica histopatológica del condrosarcoma consiste en la formación de matriz cartilaginosa. La resección quirúrgica es el tratamiento definitivo y de elección, la radioterapia y quimioterapia se reservan como terapia coadyuvante o en caso de recidiva o como tratamiento paliativo.

Palabras clave: condrosarcoma, histopatología, reporte de caso, rinotomía.

Abstract

A case is described of ethmoidal mesenchymal chondrosarcoma in a patient in her second decade of life who presented multiple recurrences. Chondrosarcomas are infrequent malignant tumors, of higher incidence in people in their fifth to seventh decade of life; however, when young people are affected their display is more aggressive. As to localization, 5 to 10% of these tumors are found in the head and neck. They rarely affect the facial bones and base of the skull; in these cases, tumors generally appear in the jaw and maxilla. The histopathological feature of chondrosarcoma consists of formation of cartilaginous matrix. Surgical resection is the chosen and definitive treatment, radiotherapy and chemotherapy are reserved as assisting therapies, or in case of relapse or as palliative treatment.

Key words: chondrosarcoma, histopathology, case report, rhinotomy.

Introducción

El condrosarcoma es un tumor maligno del tejido conectivo que se caracteriza por la formación de matriz cartilaginosa derivada de las células tumorales. Los condrosarcomas constituyen 10% de todos los sarcomas primarios, existen siete variantes histopatológicas pero tres se consideran principales.¹

La clasificación histopatológica consiste en tres grados, con base en la celularidad, características del núcleo y atipia celular: grado 1 (leve), grado 2 (moderado) y grado 3 (severo).²

El condrosarcoma rara vez afecta a gente joven, en la cual se presenta en lugares inusuales y cuyo pronóstico es peor. Esta neoplasia es la tercera más común que afecta al hueso,² su recurrencia local es frecuente, las metástasis distantes son raras y cuando ocurren, por lo general son regionales.³ A continuación describimos a una paciente de 16 años de edad que presentó condrosarcoma originado en el etmoides, cuyo comportamiento fue agresivo y recidivante, de difícil control.

Reporte del caso

Mujer de 16 años de edad, quien presentaba asimetría facial a expensas de exoftalmos y epífora en el ojo izquierdo, con 10 semanas de evolución. Dos semanas después se agregó obstrucción nasal. La exoftalmometría reportó: ojo izquierdo 22 mm/19 mm. La movilidad ocular de dicho ojo sin alteraciones. Visión con el ojo izquierdo 20-20. Ojo derecho normal. Mediante rinoscopia se observó masa en fosa nasal izquierda.

La tomografía axial computarizada (Figura 1) y resonancia magnética nuclear (Figura 2) en cortes axiales coronales y sagitales revelaron: masa hipodensa con pequeñas calcificaciones en las celdillas etmoidales y que rechazaba la órbita izquierda sin invadirla, invasión al seno frontal del mismo lado, afectación intracraneana extracerebral a nivel de lóbulo frontal izquierdo.

El estudio histopatológico de la biopsia de masa nasal reportó el diagnóstico de condrosarcoma.

El tratamiento consistió en abordaje quirúrgico mediante rinotomía lateral extendida y abordaje bicoronal con resección total y márgenes quirúrgicos limpios, según reporte de patología.

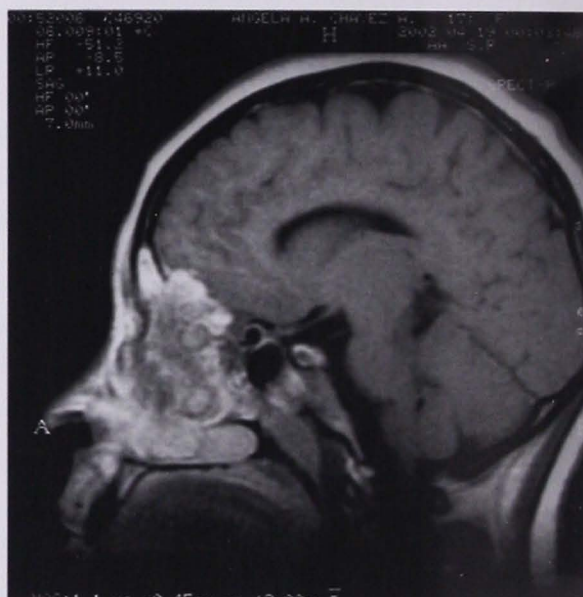
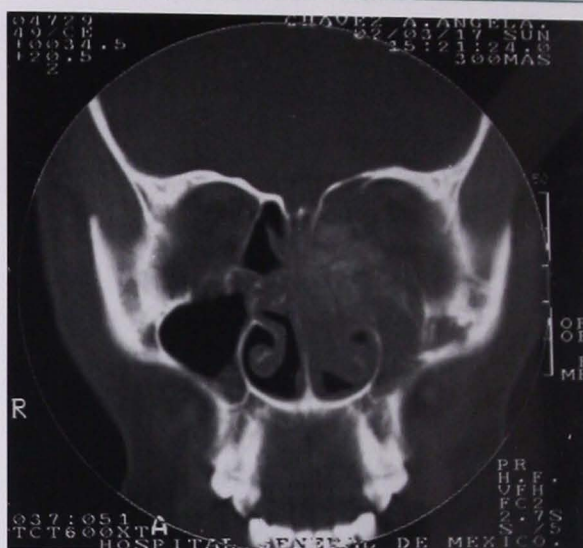


Figura 1. Resonancia magnética nuclear, corte coronal y sagital en los que se observa masa con pequeñas calcificaciones, invasión intracraneana extracerebral a nivel del lóbulo frontal.

Cinco meses después la paciente presentó recidiva local, la cual se resecó. Se empleó radioterapia. Cuatro meses después, en la visita de seguimiento se detectó recidiva en mismos sitios, más afectación del *septum* nasal y región ósea frontoparietal. Entonces, se procedió en conjunto con neurocirugía mediante abordaje bicoronal y rinotomía lateral extendida, para reseca la lesión y reponer región frontoparietal con metilmetacrilato. La paciente recibió un nuevo ciclo de radioterapia. Tres meses después presentó recidiva irreseca, con exoftalmos y pérdida de la visión del ojo izquierdo. Los estudios de imagen mostraron la

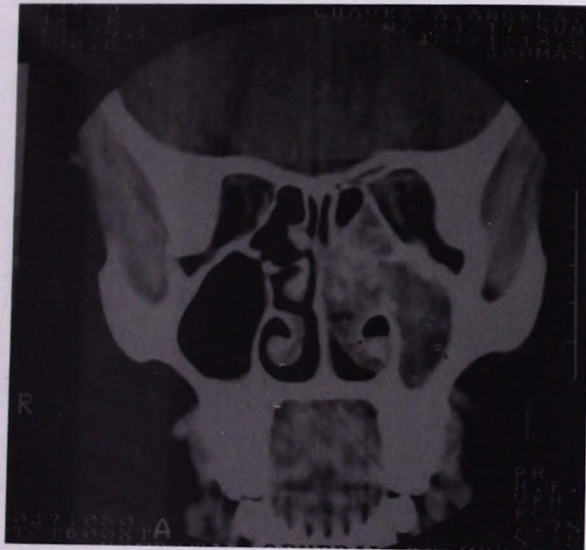
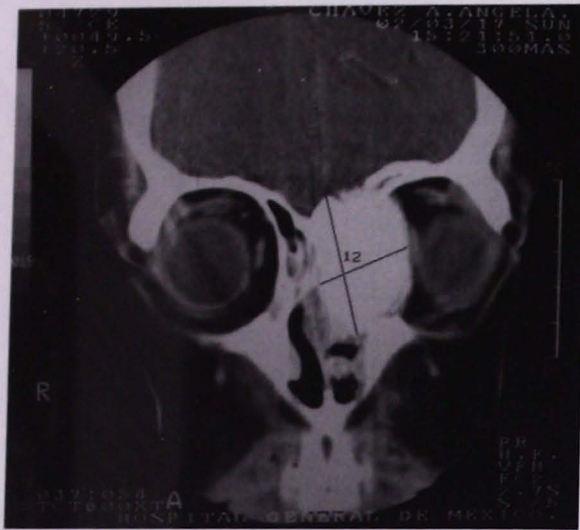


Figura 2. Tomografía computarizada en corte coronal muestra masa ocupativa en celdillas etmoidales, que desplaza órbita hacia la izquierda.

invasión tumoral descrita y nueva recidiva orientada a pared interna, pex interno e invasión franca al lóbulo frontal izquierdo. Quince meses después del diagnóstico definitivo, la paciente se encuentra en tratamiento con quimioterapia paliativa.

Discusión

Las localizaciones comunes del condrosarcoma son en pelvis, huesos largos y costillas; su presentación en cabeza y cuello representa 3 a 12% de casos, por lo

general en maxilar y mandíbula. La afectación de la base del cráneo es letal.⁴

En el *septum* nasal se originan aproximadamente 0.05 a 41% de todos los condrosarcomas.^{1,5} Estos tumores suelen presentarse después de la cuarta década de la vida y se manifiestan mediante síntomas relacionados con el sitio de origen (cavidad nasal, *septum* y senos paranasales) por datos de obstrucción nasal. Otros síntomas menos comunes son: epistaxis, cefalea, neuropatía y anosmia. En los estudios de resonancia magnética nuclear los condrosarcomas se reportan como masas hipointensas con pequeñas calcificaciones, que producen erosión ósea. En la secuencia T1 producen imágenes de baja intensidad y en T2 de alta intensidad.

El diagnóstico diferencial incluye: condroma, osteoblastoma, osteocondromas, meningioma, osteosarcoma y cordoma condroide. Entre este último y el condrosarcoma existe dificultad radiológica para su distinción. Los osteosarcomas producen calcificaciones lineales clásicas.

Histológicamente se distinguen tres variantes principales de condrosarcoma, aunque se han descrito muchas otras. Éstas son:

- a) Condrosarcoma primario, el cual surge de células pericondriales indiferenciadas.
- b) Condrosarcoma secundario, originado de células alteradas entre el cordoma central y exostosis cartilaginosa, o bien, de una lesión benigna preexistente que se maligniza.
- c) Condrosarcoma mesenquimatoso, proviene de células mesenquimatosas primitivas.

Los condrosarcomas también se clasifican de acuerdo con el grado de malignidad: grado 1 (leve), en el cual existe abundante matriz condroide y rara vez se observan núcleos bilobulados; grado 2 (moderado), en éste hay menos matriz condroide y más condorcitos con núcleos hipercromáticos y multinucleados; grado 3 (severo), presenta matriz mixoide, condorcitos irregulares y celularidad incrementada en todas sus fases. Por tanto, esta clasificación se basa en el grado de atipia celular, características del núcleo, cantidad y características de la matriz condroide y de condorcitos.^{1,6}

La cirugía es el tratamiento electivo, la radio y quimioterapia funcionan como coadyuvantes para tratar

Información Para Prescribir Amplia: OTO ENI*. Ciprofloxacino, hidrocortisona y lidocaína, Suspensión. Antimicrobiano bactericida de amplio espectro, Antiinflamatorio y Anestésico. **FÓRMULA:** Cada ml. contiene: Ciprofloxacino clorhidrato equivalente a... 2 mg de ciprofloxacino base. Hidrocortisona...10 mg. Lidocaína clorhidrato...50 mg. Vehículo c.b.p...1 mL. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** OTO ENI* está indicado en el tratamiento de infecciones del conducto auditivo externo (otitis externa), ya sea en adultos o en pacientes pediátricos, así como en eczema, dermatitis seborreica y por contacto e inflamación de diversa etiología que afecte al oído externo, como en traumatismos, extracción de cuerpos extraños del conducto auditivo externo y procedimientos quirúrgicos. La instilación de OTO ENI* combate la infección, reduce la inflamación y alivia el dolor de las afecciones del oído externo; asimismo ayuda a suavizar el cerumen, lo cual facilita su extracción. **FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA EN HUMANOS:** OTO ENI* es una eficaz combinación de ciprofloxacino (potente antimicrobiano de amplio espectro), hidrocortisona (antiinflamatorio esteroide) y lidocaína (anestésico local). **Ciprofloxacino:** es un antimicrobiano totalmente sintético que pertenece al grupo de las quinolonas fluoradas. Ha demostrado una mayor actividad antibacteriana *in vitro* frente a la mayoría de bacterias, superando a otras fluoroquinolonas como norfloxacino y ofloxacino. Esta ventaja en su eficacia se explica por su estructura molecular, en donde el radical fluor incrementa sustancialmente la actividad antimicrobiana frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas; el radical piperacil que potencia su acción contra *Pseudomonas aeruginosa*; el radical ciclopropil que mejora notablemente la actividad antimicrobiana respecto al norfloxacino; y la estructura central ácido quinolincarbónico. OTO ENI* impide selectivamente la síntesis de ADN bacteriano al inhibir la enzima responsable de este proceso: la ADN girasa. Este mecanismo de acción particular, significa la destrucción y muerte de la bacteria, esté en fase de reposo o de crecimiento. Por tanto, su acción bactericida es rápida, incluso frente a gérmenes resistentes a otros antibióticos. Los estudios *in vitro* han demostrado la efectividad de OTO ENI* sobre una amplia variedad de bacterias; destaca su acción frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Proteus mirabilis*, agentes etiológicos más frecuentes de las afecciones del oído externo. Con menor frecuencia, otras bacterias involucradas en la etiología, también susceptibles a OTO ENI* son *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis*. OTO ENI* es activo frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, bacterias que pueden alcanzar el oído medio en pacientes con perforación timpánica o con tubos de timpanostomía. La concentración plasmática con la instilación de 3 gotas de OTO ENI* en el conducto auditivo externo es menor a 50 ng/mL, cantidad límite que puede cuantificarse mediante las pruebas. Por tanto, la instilación de OTO ENI* prácticamente no tiene absorción ni distribución sistémica. **Hidrocortisona:** es un antiinflamatorio esteroide que se añade a la formulación de OTO ENI* por su efecto benéfico para combatir la respuesta inflamatoria que acompaña a la infección bacteriana. La hidrocortisona tiene varias acciones sobre la inflamación: Inhibe la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, el edema, la dilatación capilar, la migración de leucocitos al área inflamada y su actividad fagocítica; además estabiliza la membrana lisosomal e inhibe la proliferación de fibroblastos y la deposición de fibrina y colágeno. Asimismo, posee acción antipruriginosa y antialérgica por su efecto inmunosupresor, ya que previene las reacciones inmunológicas mediadas por células. La concentración máxima de hidrocortisona instilada en el oído, se encuentra en el rango de la concentración normal endógena (0-150 ng/mL) y, por tanto, no puede diferenciarse del cortisol endógeno. **Lidocaína:** es un anestésico local que bloquea la conducción nerviosa por su acción antagonista de los canales de sodio, con lo cual impide o disminuye la permeabilidad a los iones sodio producida por la despolarización de la membrana. La absorción sistémica con la instilación en oído es indetectable y prácticamente carece de efectos sistémicos. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe utilizarse si existe perforación timpánica. No debe emplearse cuando existen infecciones micóticas o víricas que afecten al conducto auditivo externo, como varicela e infecciones por virus herpes simple, por la presencia del inmunosupresor (hidrocortisona). **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Debido a la carencia de estudios controlados sobre seguridad en mujeres embarazadas, el médico debe valorar el uso de OTO ENI*, tomando en consideración los beneficios contra los posibles riesgos. Por vía sistémica, los estudios con ciprofloxacino han revelado la ausencia de efectos dañinos en fetos de ratas, ratones y conejos. Sin embargo, los corticosteroides por vía sistémica pueden ser teratogénicos en animales de laboratorio. También con la administración sistémica de ciprofloxacino se ha demostrado su excreción por la leche materna, aunque se desconoce si se excreta por esta vía después de la instilación ótica. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Por vía ótica, los únicos eventos adversos posiblemente relacionados con OTO ENI* son cefalea (1.2%) y prurito (0.4%). **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Debido a que prácticamente no existe absorción sistémica con OTO ENI*, es improbable que existan interacciones farmacológicas. **ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO:** No se han descrito interferencias con pruebas de laboratorio con el empleo de OTO ENI*. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** La instilación de OTO ENI* debe suspenderse si se presenta alguna manifestación de hipersensibilidad como rash cutáneo. El empleo de OTO ENI*, como sucede con cualquier antimicrobiano tópico, puede provocar el sobrecrecimiento de organismos no susceptibles como los hongos. Experimentos en animales no han demostrado evidencia de carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis, ni efectos sobre la fertilidad. **DOSES Y ADMINISTRACIÓN:** En niños de un año y mayores, así como en adultos, la dosis recomendada es 3 gotas de la suspensión de OTO ENI*, instiladas en el conducto auditivo del oído afectado, 3 veces al día durante 7 días. El frasco debe agitarse antes de aplicar las gotas. Se recomienda calentar el frasco en la mano durante 1 a 2 minutos antes de aplicar, para evitar la sensación de mareo o vértigo que puede presentarse con la instilación de una suspensión fría en el conducto auditivo. Las gotas deben ser aplicadas con el paciente acostado y permanecer en esa posición de 30 a 60 segundos después de la instilación para facilitar la penetración de las gotas en el oído. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** No se dispone de información relativa a sobredosificación con OTO ENI*. En caso de reacción alérgica deberá suspenderse su administración e instaurar tratamiento con antihistamínicos, adrenalina o corticoides. **PRESENTACIÓN:** OTO ENI* se presenta en caja con frasco gotero con 10 mL de suspensión ótica. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Conservarse en lugar fresco de 8 a 15°C. Protéjase de la luz. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Literatura exclusiva para médicos. **GEAR-401549/R2000. Reg. Núm. 256M2000 SSA. Laboratorios Grossman, S.A. Calz. de Tlalpan Núm. 2021. 04040, México, D.F. *Marca Registrada. No. de Entrada:406725.**

enfermedad residual, o bien como manejo paliativo. El abordaje quirúrgico recomendado en la literatura es rinotomía lateral o sublabial, o resección transnasal endoscópica seguida de rinotomía lateral y, en algunos casos, abordaje bicoronal. Se han sugerido muchos otros, pero siempre deben adecuarse al grado de invasión tumoral que se presente.⁷

La sobrevida a cinco años relacionada con todos los grados de condrosarcoma es de alrededor de 44 a 81%; el pronóstico es pobre en caso de alto grado y con márgenes positivos en nasofaringe. Veinte por ciento de pacientes presenta metástasis a distancia, principalmente en pulmón; sin embargo, la enfermedad local incontrolable es la principal causa de muerte.^{1,2,7}

Referencias

1. Saito K, Unni KK, Wollan PC, et al. Chondrosarcoma of the jaw and facial bones. *Cancer* 1995;76(9):1550-8.
2. Timothy J, Stephen K. Chondrosarcoma of the nasal septum. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2001;125(1):98-100.
3. Bingaman KD. Intracranial extraskeletal mesenchymal chondrosarcoma: case report. *Neurosurgery* 2000;46(1):207.
4. Burkey BB, Hoffman HT, Baker SR. Chondrosarcoma of head and neck. *Laryngoscope* 1990;100:1301-5.
5. Browne JD. The midfacial degloving procedure for nasal, sinus, and nasopharyngeal tumors. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2001;34(6).
6. Greenspan A, Remagen W. Tumores de huesos y articulaciones. Editorial Marban. 2002: 171-191.
7. Oikawa H. Intracranial low grade chondrosarcoma with hyperostosis of the skull: a case report. *Journal of Neuro-Oncology* 2000;49(3):249-254.
8. Dorfman HD, Czerniak B. Bone tumors. Editorial Mosby. 1997. pp. 353-440.

Para la otitis externa
en niños y adultos

Oto ENI*

Eficaz tratamiento etiológico y sintomático

Manejo integral de su paciente

- **Rápido alivio del Dolor**
- **Combate la Infección**
- **Elimina la inflamación**



USV
GROSSMAN*

Avelox[®]

Moxifloxacin

Avelox[®] Tabletas • Avelox[®] IV. Solución inyectable. Moxifloxacin. Antimicrobiano bactericida de amplio espectro. Forma farmacéutica y formulación: Cada frasco de 250 mL contiene: Clorhidrato de moxifloxacin equivalente a 400 mg de moxifloxacin. Cada tableta contiene: Clorhidrato de moxifloxacin equivalente a 400 mg de Moxifloxacin. Excipiente cbp una tableta. **Indicaciones Terapéuticas:**

- Neumonía adquirida en la comunidad
- Sinusitis aguda
- Agudización de bronquitis crónica
- Infecciones bacterianas de piel y tejidos blandos.
- causadas por microorganismos susceptibles

Propiedades: Moxifloxacin es un agente antibacteriano de la clase de las fluoroquinolonas, de amplio espectro y acción bactericida. Moxifloxacin posee actividad *in vitro* frente a una amplia gama de microorganismos Gram positivos y Gram negativos, anaerobios, bacilos ácido alcohol resistentes y bacterias atípicas como *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Legionella*. Moxifloxacin es eficaz frente a bacterias resistentes a β -lactámicos y macrólidos y, en estudios en animales infectados, ha demostrado tener una alta actividad antimicrobiana *in vivo*. Moxifloxacin ha demostrado su actividad frente a la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas: Microorganismos Gram positivos: *Staphylococcus aureus* (incluidas cepas sensibles a meticilina), *Streptococcus pneumoniae* (incluidas cepas resistentes a penicilina y macrólidos), *Streptococcus pyogenes* (grupo A), Microorganismos Gram negativos: *Haemophilus influenzae* (incluidas cepas β -lactámicas negativas y positivas), *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (incluidas cepas β -lactámicas negativas y positivas), *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, Atípicas: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. La acción bactericida de Avelox[®] resulta de su interferencia con las topoisomerasas bacterianas II y IV. Las topoisomerasas son enzimas esenciales que controlan la topología del ADN bacteriano y ayudan a la replicación, reparación y transcripción del mismo. Moxifloxacin exhibe acción bactericida dependiente de concentración. Las concentraciones bactericidas mínimas son generalmente similares a las concentraciones inhibitorias mínimas. Los mecanismos de resistencia que inactivan penicilinas, cefalosporinas, aminoglicósidos, macrólidos y tetraciclinas, no interfieren en la actividad antibacteriana de moxifloxacin. No hay resistencia cruzada entre moxifloxacin y estos agentes. Hasta la fecha, no se ha observado resistencia mediada por plásmidos. Se ha demostrado una frecuencia de resistencia muy baja (10^{-10} a 10^{-11}). Los estudios *in vitro* han demostrado que la resistencia a moxifloxacin se desarrolla lentamente, mediante mutaciones de pasos múltiples. Las exposiciones en serie de microorganismos a concentraciones sub-CIM de moxifloxacin, sólo mostraron un pequeño aumento de los valores CIM. Se ha observado resistencia cruzada entre quinolonas; sin embargo, algunos microorganismos Gram positivos y anaerobios resistentes a otras quinolonas, son sensibles a moxifloxacin. **Farmacocinética y farmacodinamia en humanos:** Absorción y Biodisponibilidad: Moxifloxacin se absorbe rápida y casi completamente después de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 90% después de la administración oral de una dosis de 400 mg. La farmacocinética es lineal en el rango de 50 - 800 mg en dosis única y hasta 600 mg una vez al día, durante 10 días. Después de una dosis oral de 400 mg, las concentraciones pico de 3.1 mg/L se alcanzan entre 0.5 y 4 horas después de su administración. Las concentraciones plasmáticas pico y valle en estado estable (400 mg una vez al día) son de 3.2 y 0.6 mg/L, respectivamente. No se observa acumulación en estado estable.

Distribución: Moxifloxacin se distribuye hacia los espacios extravasculares muy rápidamente. La exposición al fármaco en términos de AUC es alta; el volumen de distribución en estado estable asciende a un 1/5 de aproximadamente 2 L/kg. En saliva, se pueden alcanzar concentraciones pico mayores a las plasmáticas. Debido a una baja unión a proteínas (aproximadamente del 45%), se observan concentraciones pico libre elevadas ($> 10 \times$ CIM). En estudios *in vitro* y *ex vivo* la unión a proteínas en el rango entre 0.02 y 2 mg/L resultó en una unión a proteínas de aproximadamente el 45%, independiente de la concentración del fármaco. Moxifloxacin se une principalmente a la albúmina sérica. Moxifloxacin alcanza altas concentraciones en tejidos como pulmón (líquido epitelial, macrófagos alveolares), senos paranasales (senos maxilares y etmoidal, pólipos nasales) y lesiones inflamatorias (líquido de vesículas), donde se alcanzan concentraciones que exceden a las plasmáticas. Se observan altas concentraciones de fármaco libre en los líquidos intersticiales (saliva, intramuscular, subcutáneo). **Metabolismo:** Moxifloxacin sufre biotransformación de fase II, originándose dos metabolitos microbiológicamente inactivos. **Eliminación:** Moxifloxacin se elimina de plasma y saliva en una vida media terminal promedio de aproximadamente 12 horas. La depuración corporal total aparente promedio, después de una dosis de 400 mg, varía entre 179 y 246 mL/min. La depuración renal de 24 a 53 mL/min, sugiere reabsorción tubular parcial del fármaco a nivel renal. Aproximadamente 19% de moxifloxacin se excreta inalterado en orina y alrededor de 25%, en heces. No hay diferencias significativas en la farmacocinética de moxifloxacin entre sujetos jóvenes y adultos mayores (ancianos). La farmacocinética de moxifloxacin no cambia significativamente en presencia de insuficiencia renal (incluyendo depuración de creatinina menor a 30 mL/min/1.73m²). No hay experiencia en sujetos en diálisis. Las concentraciones plasmáticas en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A y B) no revelan diferencias clínicamente relevantes en comparación con sujetos sanos. No hay experiencia con pacientes en Child Pugh C. **Farmacodinamia:** El mecanismo de acción y el espectro antimicrobiano se describen en la sección "Propiedades". Efecto sobre la microbiota (flora) intestinal en humanos: en dos estudios en voluntarios, se observaron los siguientes cambios en la microbiota intestinal después de la administración de moxifloxacin: disminuyeron *E. coli*, *Bacillus spp.*, *Enterococcal* y *Klebsiella spp.*, así como los anaerobios *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* y *Peptostreptococcus*. Estos cambios regresaron a lo normal después de dos semanas. No se encontró toxina de *Clostridium difficile*. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida a moxifloxacin u otras quinolonas. Embarazo y lactancia. Niños menores de 18 años. **Precauciones o restricciones de uso en el embarazo o la lactancia:** No se ha establecido la seguridad del uso de moxifloxacin en este tipo de pacientes, por lo que su uso está contraindicado. **Precauciones Generales:** Moxifloxacin, al igual que otras quinolonas y macrólidos, ha demostrado prolongar el intervalo QTc. Aunque el grado de esta prolongación del QTc es pequeño (1.2%), moxifloxacin debe utilizarse con precaución en pacientes con síndromes congénitos o adquiridos de prolongación del QTc y en pacientes con hipotalemia o bajo medicación concomitante conocida de prolongar el intervalo QTc (antiarrítmicos de clases I y III). Un efecto aditivo de moxifloxacin y otros fármacos que prolongan el intervalo QTc, como cisaprida, eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos, no puede excluirse; por lo tanto, moxifloxacin debe utilizarse con precaución cuando se administra junto con éstos. Debido a la limitada experiencia clínica, moxifloxacin debe utilizarse con precaución en pacientes con condiciones proarrítmicas, como bradicardia significativa o isquemia miocárdica aguda. La magnitud de

la prolongación del QTc puede aumentar con concentraciones mayores del fármaco. De este modo, no debe excederse la dosis recomendada de 400 mg durante el tiempo de administración de la infusión en un periodo no menor de 60 minutos, pues la prolongación del QTc puede conducir a aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia ventricular heliocoidal. No ha ocurrido morbilidad o mortalidad atribuible a la prolongación del QTc por el tratamiento con moxifloxacin en más de 8,000 pacientes; (administración oral e intravenosa); sin embargo, ciertas condiciones predisponentes pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares. **Fotosensibilidad:** En otras quinolonas se han registrado casos de fotosensibilidad. Sin embargo, en un estudio en voluntarios se llegó a la conclusión de que moxifloxacin no posee ningún potencial fototóxico medible. No obstante, debe advertirse a los pacientes que se encuentren en tratamiento con quinolonas, el evitar exposiciones prolongadas a rayos (ultravioleta) o a la luz solar. Pacientes con antecedentes de alteraciones tendinosas relacionadas con el tratamiento con quinolonas. Puede ocurrir inflamación y ruptura tendinosa durante el tratamiento a base de quinolonas, particularmente en pacientes ancianos mayores y en aquellos que reciben corticosteroides en forma concomitante. Al primer signo de dolor, inflamación, los pacientes deben discontinuar el tratamiento y poner en reposo el (los) miembro(s) afectado(s). No se han reportado rupturas tendinosas durante o después de los estudios clínicos con moxifloxacin. En pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) no se recomienda el uso de moxifloxacin. Se sabe que las quinolonas pueden provocar crisis convulsivas, por lo que moxifloxacin debe utilizarse con precaución en pacientes con alteraciones del SNC que puedan predisponer a crisis convulsivas o disminuir umbral convulsivo. Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antimicrobianos de amplio espectro; por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea severa durante o después del uso de antibióticos. Las reacciones anafilácticas en muy raras situaciones pueden presentarse hacia estado de choque que amenace la vida, aún después de la primera administración; en estos casos, moxifloxacin debe discontinuarse, requiriéndose de tratamiento médico para el estado de choque. **Reacciones Secundarias y Adversas:** En los estudios clínicos con moxifloxacin, la mayoría de efectos secundarios (más del 90%) se describieron como leves o moderados. El índice de abandono del tratamiento debido a efectos secundarios en pacientes tratados con Avelox[®] fue de 3.6% para las tabletas y de 5.7% para la solución intravenosa en tratamiento secuencial (administración intravenosa seguida de administración oral). A continuación se describen los efectos secundarios más frecuentes (cuya relación con el tratamiento se considera probable, posible o no evaluable) basados en todos los estudios clínicos con moxifloxacin: reacción en el lugar de inyección, dolor abdominal, cefalea, náusea, diarrea, vómito, dispepsia, alteración en el sentido del gusto, mareo, prolongación del QTc en pacientes con hipotalemia. Se han reportado forma poco común o rara ($> 0.1\%$ - $< 1\%$) los siguientes: fiebriis en el sitio de inyección, astenia, malestar, dolor torácico, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, boca seca, flatulencia, constipación, cefalea, eritema, alteraciones gastrointestinales, glositis, artralgias, migrañas, insomnio, vértigo, nerviosismo, somnolencia, ansiedad, temblor, parestesias, rash, prurito, sudoración, vaginitis, moniliasis vaginal y leucorrea. En base a los reportes de postcomercialización, con una frecuencia muy baja ($< 0.01\%$), reacciones alérgicas y choque anafiláctico (posiblemente amenazante para la vida). **Interacciones medicamentosas u otras formas de interacción:** De acuerdo con los datos *in vitro*, moxifloxacin no influye en la farmacocinética de la teofilina y viceversa; además se detecta un estado estable en humanos, lo que indica que moxifloxacin no interfiere con los subtipos 1A2 de las enzimas del citocromo P450. Oral: los antiácidos que contienen magnesio y aluminio y los preparados como los antiretrovirales que contienen cationes metálicos, como el hierro, reducen la absorción de moxifloxacin. Por lo tanto, moxifloxacin debe administrarse 2 horas antes o 4 horas después de la administración de estos preparados. **Alteraciones de pruebas de laboratorio:** Alteración de las pruebas de función hepática, alteraciones en la biometría hemática (leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia, trombocitosis y anemia), disminución de la protrombina, aumento de la amilasa. Con cualquier fármaco potente, es aconsejable en el caso de terapia prolongada, realizar evaluación rítmica de las funciones renal, hepática y hematopoyética. **Precaución y relación con efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y sobre la Fertilidad:** No se ha observado evidencia de genotoxicidad o mutagenicidad. En estudios de iniciación/promoción en ratas, moxifloxacin no ha mostrado potencial carcinogénico. **Dosis y vía de administración:** La dosis habitual de Avelox[®] es de 400 mg por vía oral, cada 24 horas y de 400 mg por vía intravenosa, cada 24 horas. La duración del tratamiento depende de la gravedad de la infección y la respuesta clínica. La dosis recomendada para neumonía adquirida en la comunidad es de 400 mg una vez al día, durante 7 a 14 días.

Neumonía adquirida en la comunidad
Sinusitis aguda
Agudización de bronquitis crónica
Infecciones bacterianas de piel y tejidos blandos

	DURACION ORAL	DURACION IV
	10 días	7-14 días
	7 días	7 días
	5 días	5 días
	7 días	7 días

Las tabletas y la infusión de Avelox[®] se han probado en estudios clínicos durante más de 14 días de tratamiento. **Administración:** El tratamiento completo de Avelox[®] puede administrarse por vía intravenosa. Alternativamente, puede iniciarse con administración intravenosa y continuar la terapia con la administración de Avelox[®] tabletas, cuando las condiciones del paciente lo permitan. **Forma de administración:** La solución inyectable de Avelox[®], deberá administrarse en un periodo no menor de 60 minutos. Puede administrarse oral o con las siguientes soluciones compatibles: agua inyectable, cloruro de sodio a 0.9% y 1 molar, solución de 5, 10 y 40%, Ringer y Ringer lactato, soluciones con las que se encontró estable en coinfusión un periodo de 24 horas. Si la administración de Avelox[®] se tiene que realizar simultáneamente con otro fármaco, la administración deberá realizarse por separado. Pacientes adultos mayores: no se requiere ajuste de dosis. **Alteración hepática:** la alteración hepática leve no requiere ajuste de dosis; no existe información disponible para su uso en caso de alteración severa. **Alteración renal:** no se requiere ajuste de dosis, incluyendo depuración de creatinina < 30 mL/min/1.73 m². No existe información disponible para pacientes en diálisis. **Incompatibilidades:** las siguientes soluciones son incompatibles con Avelox[®]: cloruro de sodio y 20% y carbonato de sodio a concentraciones de 4.2 y 8.4%. Las tabletas deben ingerirse enteras, con un poco de agua. Pueden ingerirse independientemente de la ingestión de alimentos. **Sobredosis/Intoxicación:** **gesta accidental:** Manifestaciones y antídoto: Se dispone de pocos datos acerca de la sobredosis. Dosis de hasta 1,200 mg y dosis múltiples de 600 mg, por 10 días se administraron a sujetos sanos, sin efectos indeseables significativos. En el caso de sobredosis, se recomienda instituir cuidados de apoyo apropiados en base al estado clínico del paciente. Después de la administración de Avelox[®] IV, el uso de carbón activado solamente reduce en forma ligera la exposición sistémica (20%) de moxifloxacin, lo que debe considerarse en caso de sobredosis/Intoxicación por esta vía. **Presentaciones:** Caja con frasco contenido 250 mL de Avelox[®] solución inyectable. Caja con 5 y 7 tabletas de Avelox[®] en envase de burbuja. **Recomendación de almacenamiento:** Consérvese en su envase original a una temperatura ambiente de no más de 25°C; bajas temperaturas pueden presentarse precipitación, que se disuelve a temperatura ambiente, por lo que no se recomienda su almacenaje a temperatura por debajo de 8°C. No se refrigerar. **Legendas de Protección:** No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. No se use después de su fecha de caducidad. Consérvese en su envase original a temperatura ambiente a no más de 25°C. No se almacene a mayor de 8°C, no se refrigerar. Registros. No. 174M2001 Avelox[®] solución inyectable y 590M98 SSA y Bayer de México S. A. de C. V. M. de Cervantes Saavedra No. 259, 11520 México D.F.

Avelox[®] TABLETAS CLAVE IPP: LEAR-309641/RM2000
Avelox[®] IV, CLAVE IPP: DEAR-311429/R2001
IPP FAMILIAR, CLAVE IPP: 30281Q/2002

Aviso No. de Entrada 113052/2002 SSA, 2002



En el tratamiento
de las ITR*

Avelox[®]
Moxifloxacino

Terapéuticamente
VELOZ

en:

- Remisión de síntomas¹
- Erradicación de patógenos²
- Respuesta clínica¹

menos dosis, menos días
de tratamiento,
menor costo

*Infecciones del Tracto Respiratorio

con **Dalacin C**
Clindamicina

INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA.

1. NOMBRE COMERCIAL Y GENERICO: Dalacin C®

2. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:

Cápsulas, solución inyectable y solución pediátrica.

FORMULA:

Cápsulas: Clorhidrato monohidratado de clindamicina, 300 mg.

Solución inyectable: Fosfato de clindamicina, 150 mg/1 ml.

Solución pediátrica: Clorhidrato de palmitato de clindamicina 75mg/5 ml.

3.- INDICACIONES) TERAPEUTICA(S): La Clindamicina ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de las siguientes infecciones, cuando son causadas por bacterias anaerobias susceptibles; cepas susceptibles de bacterias aerobias gram positivas como los estreptococos, estafilococos y neumococos; y cepas susceptibles de *Chlamydia trachomatis*. (k) Infecciones de las vías respiratorias superiores incluyendo amigdalitis, faringitis, sinusitis, otitis media y fiebre escarlatina. (l) Infecciones de las vías respiratorias inferiores incluyendo bronquitis, neumonía, empiema y absceso pulmonar. (m) Infecciones de la piel y tejidos blandos, incluyendo acné, forúnculos, celulitis, impétigo, abscesos e infecciones de heridas. Para infecciones específicas de la piel y del tejido blando, como erisipelas y paroniquia (paronychia), parecería lógico que estas condiciones responderían muy bien a la terapia con clindamicina. (n) Infecciones del hueso y las articulaciones incluyendo osteomielitis y artritis séptica. (o) Infecciones ginecológicas, incluyendo endometritis, celulitis, infecciones vaginales y absceso tuboovárico, salpingitis y enfermedad inflamatoria pélvica cuando se administra junto con un antibiótico de un espectro apropiado para aerobios gram negativos. En casos de cervicitis debida a *Chlamydia trachomatis*, la terapia simple con clindamicina ha demostrado ser efectiva en la erradicación del agente causal. (p) Las infecciones intra-abdominales, incluyendo la peritonitis y el absceso abdominal cuando se administra junto con un antibiótico de un espectro apropiado para aerobios gram negativos. (q) Septicemia y endocarditis. La efectividad de la clindamicina en el tratamiento de casos seleccionados de endocarditis ha sido documentada y como se determina que la clindamicina es bactericida para el organismo infeccioso mediante un análisis *in vitro* de las adecuadas concentraciones séricas alcanzables. (r) Infecciones dentales como el absceso periodontal y periodontitis. (s) Encefalitis toxoplásmica en pacientes con SIDA. En pacientes que son intolerantes al tratamiento convencional, la clindamicina en combinación con la pirimetamina ha demostrado ser eficaz. (t) Neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con SIDA. En pacientes que son intolerantes a, o que no responden adecuadamente al tratamiento convencional, la clindamicina puede utilizarse en combinación con la primaquina. El fosfato de clindamicina, cuando se utiliza concurrentemente con un antibiótico aminoglicosídico como la gentamicina o la tobramicina, ha demostrado ser efectivo para la prevención de la peritonitis o del absceso intra-abdominal después de la perforación del intestino y la contaminación bacteriana secundaria al traumatismo. Los datos limitados de estudios no controlados que usan una diversidad de dosis sugieren que la clindamicina, ya sea oral o parenteralmente en una dosis de 20 mg/kg/día durante un mínimo de 5 días, es una terapia alternativa útil cuando se utiliza sola o en combinación con la quinina o la amodiaquina, para el tratamiento de infecciones por *Plasmodium falciparum* resistente a múltiples fármacos. La susceptibilidad *in vitro* a la clindamicina ha sido demostrada para los siguientes organismos: *B. melaninogenicus*, *B. disiens*, *B. bivius*, *Pegostreptococcus spp.*, *G. vaginalis*, *M. mulieris*, *M. curtisii*, y *Mycoplasma hominis*. 4. CONTRAINDICACIONES: La Clindamicina está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la clindamicina o a la lincomicina. 5. PRECAUCIONES GENERALES: Consideraciones en cuanto a colitis: (i) La terapia con clindamicina ha estado asociada con colitis severa que puede terminar fatalmente. (j) La(s) toxina(s) producidas por *Clostridium difficile* son reconocidas como la causa principal de la colitis asociada a antibióticos. (k) La colitis es una enfermedad que tiene un espectro clínico que va desde una diarrea leve, acuosa, hasta una diarrea persistente, severa, leucocitos, fiebre, calambres abdominales severos que pueden estar asociados con el paso de sangre y moco, lo cual, si se permite avanzar, puede producir peritonitis, shock y megacolon tóxico. (l) El diagnóstico de colitis asociada a antibiótico se hace generalmente mediante el reconocimiento de los síntomas clínicos. Puede reforzarse mediante una demostración endoscópica de colitis pseudomembranosa. La presencia de la enfermedad puede confirmarse adicionalmente mediante el cultivo de las heces para *Clostridium difficile* sobre medios selectivos y el ensayo de la muestra de heces en busca de la(s) toxina(s) del *C. difficile*. (m) La colitis asociada a antibióticos se presenta durante la administración o aún 2-3 semanas después de la administración del antibiótico. (n) El tratamiento apropiado de la colitis asociada a antibióticos, el cual puede incluir cualquiera o todo lo siguiente y debe incluir la información sobre el tratamiento con vancomicina: (1) Colitis leve asociada a antibióticos. • suspensión de la clindamicina. • tratamiento con colestipol o resinas de

colestiramina. • eficacia de colestiramina. La dosis sugerida de colestipol es de 5 g tres veces al día, y la dosis sugerida de colestiramina es de 4 g tres veces al día. (2) Colitis severa asociada a antibióticos. • suplemento apropiado con fluido de electrolitos y proteínas. • vancomicina 125 a 500 mg, oral, c/6 durante 7-10 días. • reincidencias con vancomicina. • unión de la vancomicina por la colestiramina y sugerencia al médico de que se tome en consideración el tiempo de separación de la administración. • bacitracina oral 25,000 U cuatro veces al día durante 7-10 días como terapia alternativa. (3) Evitar fármacos que causen estasis del intestino (como el Lomotil). (o) Se deberá tener precaución al prescribir clindamicina en pacientes con una historia de enfermedad GI, particularmente colitis. (p) La colitis y la diarrea asociada con antibióticos (debida al *C. difficile*), observadas en asociación con la mayoría de los antibióticos, ocurre con más frecuencia y puede ser más severa en pacientes debilitados y/o ancianos (> 60 años). Como la clindamicina no se difunde adecuadamente dentro del fluido cerebroespinal, el fármaco no debe utilizarse en el tratamiento de meningitis. Se ha demostrado antagonismo entre la clindamicina y la eritromicina *in vitro*. Debido a su posible significancia clínica, estos dos fármacos no deben administrarse conjuntamente. La clindamicina ha demostrado tener propiedades de bloqueo neuromusculares que pueden mejorar la acción de otros agentes bloqueadores neuromusculares. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben dichos agentes. Si la terapia es por ingesta, deben realizarse pruebas de funcionamiento hepático y renal. El uso de Dalacin C® FOSFATO puede dar como resultado un sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, particularmente hongos. Dalacin C® FOSFATO no debe inyectarse de manera intravenosa sin diluir como bolo, pero debe infundirse durante al menos 10-60 minutos como se indica en la sección de DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION. Dalacin C® FOSFATO debe administrarse con precaución en individuos atópicos. La modificación de la dosis de clindamicina no es necesaria en pacientes con enfermedad renal. En pacientes con moderada a severa enfermedad hepática, se ha encontrado una prolongación de la vida media de la clindamicina, pero un estudio farmacocinético ha demostrado que, cuando se administra cada 8 horas, la acumulación de clindamicina ocurre muy raramente. Por lo tanto, la reducción de la dosis en la enfermedad hepática no se considera necesaria. 6. RESTRICCIONES. USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: La seguridad para el uso durante el embarazo no ha sido establecida. Se ha reportado que la clindamicina aparece en la leche materna en rangos de 0.7 a 3.8 µg/mL. Dalacin C® fosfato contiene alcohol bencilico en su formulación. Se ha reportado que el alcohol bencilico está asociado a un síndrome fatal denominado "Síndrome de Gasping" en infantes prematuros. 7. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Las siguientes reacciones secundarias han sido reportadas durante el uso de Dalacin C®: *Gastrointestinal* - Dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea y esofagitis con las preparaciones orales. *Reacciones de Hipersensibilidad* - Se ha observado rash maculopapular y urticaria durante la terapia con el fármaco. Las reacciones más frecuentemente reportadas son rash cutáneos generalizados semejantes a los morbiliformes, de leves a moderados. Casos raros de eritema multiforme, semejantes al síndrome de Stevens-Johnson, han sido asociados con la clindamicina. Unos pocos casos de reacciones anafilactoides han sido reportados. *Higado* - Se ha observado ictericia y anomalías en las pruebas de funcionamiento hepático durante la terapia con clindamicina. *Piel y Membranas Mucosas* - Se ha reportado prurito, vaginitis y casos raros de dermatitis exfoliativa y vesiculobulosa. *Hematopoyético* - Se han reportado neutropenia transitoria (leucopenia) y eosinofilia. Se han tenido reportes de agranulocitosis y trombocitopenia. No podría establecerse ninguna relación etiológica directa con la terapia concurrente con clindamicina en nada de lo anterior. *Cardiovascular* - Se han reportado casos raros de arresto cardiopulmonar e hipotensión después de una administración intravenosa demasiado rápida. *Reacciones locales* - Se han observado irritación local, dolor, formación de abscesos con la aplicación IM. Se ha reportado tromboflebitis con la aplicación IV. Estas reacciones pueden minimizarse mediante la aplicación IM profunda y evitando el uso de catéter intravenoso. 8. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO: Se sabe que Dalacin C® FOSFATO es física y químicamente compatible durante al menos 24 horas en dextrosa al 5% en agua y soluciones inyectables de cloruro de sodio que contienen los siguientes antibióticos en las concentraciones usualmente administradas: Sulfato de amikacina, aztreonam, nafato de cefamandole, cefazolin sódico, cefotaxime sódico, cefotixin sódico, ceftazidime sódico, ceftizoxime sódico, sulfato de gentamicina, sulfato de netilmicina, piperacilina y tobramicina. La compatibilidad y duración de la estabilidad de las mezclas de fármacos variará dependiendo de la concentración y otras condiciones. Los siguientes fármacos son físicamente incompatibles con el fosfato de clindamicina: ampicilina, difenilhidantoina, barbitúricos, aminofilina, gluconato de calcio y sulfato de magnesio. 9. PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Los estudios en animales a largo plazo no demostraron evidencia de alteraciones carcinogénicas, mutagénicas o teratogénicas. 10. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION: La dosis y vía de administración debe determinarse dependiendo de la severidad de la infección, la condición del paciente, y la susceptibilidad del microorganismo causal. 1. Dosis en Adultos: Dalacin C® fosfato (administración IM o IV). La dosis diaria usual en adultos de clindamicina fosfato para infecciones del área intraabdominal, pelvis femenina y otras infecciones complicadas o serias es de 2400-2700 mg administrados en 2, 3 ó 4 dosis iguales. Las infecciones menos complicadas debidas a microorganismos más susceptibles pueden responder a dosis menores como 1200-1800 mg/día administrados

en 3 ó 4 dosis iguales. Las dosis de hasta 4800 mg diarios han sido utilizadas con éxito. Las dosis únicas IM de más de 600 mg no se recomiendan. Dalacin C® clorhidrato cápsulas (administración oral). 600-1800 mg/día dividida en 2, 3 ó 4 dosis iguales. Para evitar la posibilidad de irritación esofágica, las cápsulas de clindamicina HCl deben tomarse con un vaso completo de agua. 2. Dosis en niños (mayores de 1 mes): Dalacin C® fosfato (administración IM o IV). 20-40 mg/kg/día en 3 ó 4 dosis iguales. Dalacin C® clorhidrato cápsulas o Clindamicina palmitato solución (administración oral). Para evitar la posibilidad de irritación esofágica, las cápsulas de clindamicina HCl deben tomarse con un vaso completo de agua. Dosis de 8-25 mg/kg/día en 3 ó 4 dosis iguales. En niños con un peso de 10 kg o menos, la dosis de 1/2 cucharadita (37.5 mg) de clindamicina palmitato solución tres veces al día debe ser considerada como la mínima recomendada. 3. Dosis en neonatos (menores de 1 mes): Dalacin C® fosfato (administración IM o IV). 15-20 mg/kg/día en 3 ó 4 dosis iguales. La dosis menor puede ser adecuada para infantes prematuros pequeños. 4. Dosis en Indicaciones Específicas: (a) Tratamiento de Infecciones Estreptocócicas Beta-Hemolíticas. El tratamiento debe continuarse durante al menos 10 días. (b) Tratamiento de la Enfermedad Pélvica Inflamatoria en el Tratamiento de Pacientes Hospitalizados. Dalacin C® fosfato, 900 mg (IV) cada 8 horas diariamente, mas un antibiótico con un espectro apropiado para organismos gram negativos aerobios administrados IV, p.ej., gentamicina 2.0 mg/kg seguidos por 1.5 mg/kg cada 8 horas diariamente en pacientes con función renal normal. Continuar los fármacos (IV) durante al menos 4 días y por lo menos 48 horas después de la mejora del paciente. Después continuar con clindamicina clorhidrato oral, 450 mg cada 6 horas diariamente para completar una terapia total de 10-14 días. (c) Tratamiento de Cervicitis por *Chlamydia trachomatis*. Dalacin C® clorhidrato cápsulas por vía oral 450 mg, 4 veces a día durante 10-14 días. (d) Tratamiento de Encefalitis Toxoplásmica en Pacientes con SIDA. Dalacin C® fosfato IV o clindamicina clorhidrato vía oral 600-1200 mg cada 6 horas durante 2 semanas, seguida de 300-600 mg por vía oral cada 6 horas. La duración total usual de la terapia es de 8 a 10 semanas. La dosis de pirimetamina es de 25 a 75 mg por vía oral diariamente durante 8 a 10 semanas. Debe administrarse ácido folínico de 10 a 20 mg/día con dosis mayores de pirimetamina. (e) Tratamiento de Neumonía por *Pneumocystis carinii* en Pacientes con SIDA. Dalacin C® fosfato IV 600 a 900 mg cada 6 horas o 900 mg IV cada 8 horas o clindamicina clorhidrato 300 a 450 mg por vía oral cada 6 horas durante 21 días. Y Primaquina 15 a 30 mg por dosis oral una vez al día durante 21 días. (f) Tratamiento de Tonsilitis/Faringitis Aguda Estreptocócica. Dalacin C® clorhidrato cápsulas 300 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días. **Dilución y tasas de infusión:** La concentración de clindamicina en diluyente para la infusión no debe exceder de 18 mg por mL y la TASA DE INFUSION NO DEBE EXCEDER DE LOS 30 MG POR MINUTO. Las velocidades de infusión acostumbradas son las siguientes:

Dosis	Diluyente	Tiempo
300 mg	50 mL	10 min
600 mg	50 mL	20 min
900 mg	50-100 mL	30 min
1200 mg	100 mL	40 min

No se recomienda la administración de más de 1200 mg en una infusión de 1 hora. NO DEBE INYECTARSE INTRAVENOSAMENTE FORMA DIRECTA. 11. SOBREDOSIFICACION O INGESTION ACCIDENTAL; MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS): Existen reportes de intoxicación aguda con Dalacin C® hasta fecha.

12. PRESENTACIONES:

Dalacin C® Cápsulas: caja con 16 cápsulas.

Dalacin C® Inyectable: ampollitas de 2 y 4 ml.

Dalacin C® Granulado para solución pediátrica: frasco con 100 mg después de reconstituirse con agua.

13. LEYENDAS DE PROTECCION:

Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.

14. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCION:

PHARMACIA & UPJOHN S.A.D E.C.V.

Calzada de Tlalpan Núm. 2962

México, 04870, D.F.

15. NUMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO:

Cápsulas: Reg. No. 76372 SSA

Solución inyectable: Reg. No. 84745 SSA

Solución pediátrica: Reg. No. 84560 SSA

I.P.P. No Clave IPP: LEAR-306454/RM98



Trabajamos por amor a la vida

www.pfizer.com.mx

Vaya a lo **SEGURO**

con **Dalacin C**[®]
Clindamicina

- 40 años de experiencia en el uso clínico.⁽¹⁾
- Excelente absorción por vía oral no modificada por alimentos.⁽¹⁾
- Excelente penetración tisular.⁽¹⁾
- Doble vía de administración: Oral e I.V.⁽¹⁾
- Altas concentraciones tisulares que favorecen mecanismos de defensa inmunológicos.⁽¹⁾
- Amplio espectro para gram-positivos y anaerobios.⁽²⁾



1.- Weingarten-Arams J. Clindamycin. Ped Rev. 2002; 23(4).
2.- Gibert DN, Moellering RC, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2002. Table 4 Comparison of Antimicrobial Spectra, pp 53-55 32nd Ed. Antimicrobial Therapy, Inc.

REG. No.	IPP No.	AVISO DE PROMOCION PUBLICITARIA No.
ORAL: 76372 SSA LV: 84745 SSA SUSP: 84560 SSA	LEAR-306454/RM98	4310104546



Trabajamos por amor a la vida
www.pfizer.com.mx

Nuevo

la evolución antihistamínica

evastel[®] 20

Ebastina 20 mg



Evolución en el tratamiento de: ^{1,2}

Rinitis alérgica Urticaria

**Evolución en eficacia y rapidez ²
con pronta reincorporación**

Evolución en seguridad para los pacientes ³

Evolución en economía para su paciente ⁴

**Evolucione con
el tratamiento de las alergias**



Administración
1 vez al día



1. Hampel J, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ebastine 20 mg once daily given with and without food in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Clin Pharmacol*, 2002; 42: 1097-1104. 2. Acuña C, Rabasseda X. Mayor potencia antihistamínica. El tratamiento de las alergias en el siglo XXI. *Drugs of Today*, 2001; 37: 3-28. 3. Davies RJ. Efficacy and Tolerability Comparison of Ebastine 10 and 20 mg With Loratadine 10 mg. *Clin Drug Invest*, 1998; 16(6): 413-20. 4. Ficha de precios. NADRO, S.A.

 **Almirall**