

Anales de

Otorrinolaringología

MEXICANA

I. Medicina basada en evidencia: ¿Por qué se debe basar la medicina en evidencias?

Cambios en la morfometría nuclear del carcinoma epidermoide de orofaringe tras quimioterapia de inducción

Changes in the nuclear morphology of epidermoid oropharyngeal carcinoma after induction chemotherapy

Relación de la hipoacusia neurosensorial y el síndrome de O-T largo

Carcinoma adenoide quístico de glándulas salivales

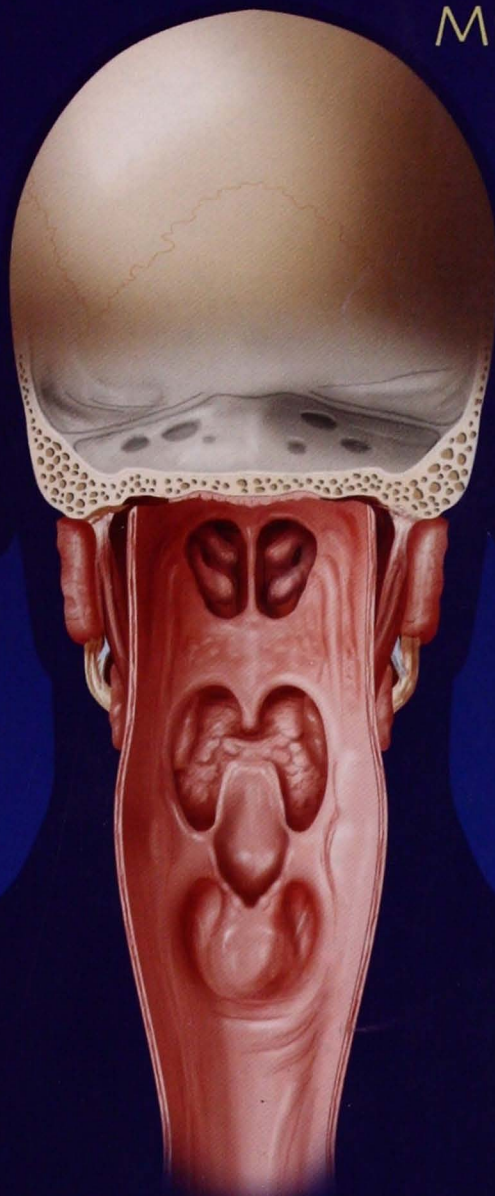
Diagnóstico temprano versus tardío como factor pronóstico del cáncer de laringe en el Hospital General de México: análisis retrospectivo de 10 años

Abordaje a la región selar: comparación prospectiva del abordaje transeptoefenoidal vía endonasal (Cottle) contra vía sublabial

Reacción osteogénica del oído del cobayo ante trasplante de cóclea fetal y sobrevivencia de células ganglionares del trasplante

Velocidad de transporte mucociliar nasal en otitis media crónica

Cierre de perforaciones septales con injerto dérmico acelular humano



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

Forma farmacéutica y formulación: Cada gragea contiene: Telitromicina 400mg, Excipiente cbp 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 a 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 administren 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 médicamente 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 u 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 el paciente superen al posible riesgo para el feto. **Lactancia:** Telitromicina es excretada en el 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 el 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.

Órganos/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)		Ictericia colestásica	
Sistema nervioso		Vértigo, cefalea	Somnolencia, insomnio, nerviosismo	Parestesia	
Sistema linfático y hemático			Eosinofilia		
Órganos 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 8.3 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 farmacocinéticos o farmacodinámicos 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 etinilgestodil y levonorgestrel. **Ranitidina, antiácidos:** La ranitidina y los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y magnesio, no evidenciaron interacción farmacocinética clínicamente relevante sobre telitromicina. **Paracetamol:** Cuando se coadministró con KETEK® no hubo efecto farmacocinético sobre paracetamol, 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 cornezo 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 cornezo 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, disopiridamida 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. **Sobredosisación 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, electroóitos), y dando tratamiento sintomático y de soporte. Debe mantenerse una hidratación adecuada. **Presentaciones:** Caja con 10 grageas, en envase de burbuja. **Leyendas 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, Coahuacán, México, D.F. **Planta:** Acueducto del Alto Lerma No. 2, Zona Industrial Ocoyoacac, 52740 Ocoyoacac, 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^{***}

⁽¹⁾ Exacerbación de Bronquitis Crónica.
⁽²⁾ Neumonía Adquirida en la Comunidad.
⁽³⁾ 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.somorlccc.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.
Chavolla Magaña Rogelio. Méx. D.F.
Collado Corona Miguel Ángel. Méx. D.F.
Corvera Behar Gonzalo. 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. Mex, 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. DF.
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 EXTRANJERO

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

Myers Eugene. Pittsburgh, MA.
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. Méx. 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 Y ARTEMISA. MEDIC LATINA

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

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, Hirsch 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 management of Peripheral Vertigo: Efficacy and Safety of Two Calcium Antagonists in a 12 week Multinational Double Blind Study. *Otology & Nuerology*. 23:357-363, 2002.



Contenido

- 6 Editorial
Medicina basada en evidencias

Editorial
Evidence-based medicine
Rodríguez-Perales Marcos Antonio
- 9 I. Medicina basada en evidencia: ¿Por qué se debe basar la medicina en evidencias?

II. Evidence-based medicine: Why is it necessary to base medicine on evidences?
Rodríguez-Perales Marcos Antonio, Canul-Andrade Luis Pablo
- 12 Cambios en la morfometría nuclear del carcinoma epidermoide de orofaringe tras quimioterapia de inducción

19 Changes in the nuclear morphology of epidermoid oropharyngeal carcinoma after induction chemotherapy
Santa Cruz-Ruiz Santiago, Gómez-González Juan Luis, Flores -Corral Teresa, Del Canizo-Álvarez Agustín
- 25 Relación de la hipoacusia neurosensorial y el síndrome de Q-T largo

Relation between sensorineural hipoacusia and the long Q-T syndrome
Glicerio-González Jorge, Navarro-Meza Cristina, Arias-Mora José Manuel, Barragán-T. Yazdgard, Gutiérrez- de la Rosa Clara, García y Otero Alberto
- 30 Carcinoma adenoide quístico de glándulas salivales

Cystic adenoid carcinoma in salivary glands
Medina-Suárez Manuel, Ferbeyre-Binelfa Luis, Fernández-Mirabal Antonio, Cruz- González Pablo, Correa-Pablos Tamara

- 37 Diagnóstico temprano versus tardío como factor pronóstico del cáncer de laringe en el Hospital General de México: análisis retrospectivo de 10 años
 Early versus late diagnosis as prognostic factor of larynx cancer at General Hospital of Mexico: 10-year retrospective analysis
 Fernández-Velázquez Oscar, Chavolla-Magaña Rogelio, Cervantes-Zúñiga Isaías, Labra-Herrera Alberto, Caire y González Jáuregui Alberto
- 45 Abordaje a la región selar: comparación prospectiva del abordaje transeptoefenoidal vía endonasal (Cottle) contra vía sublabial
 Management of the sellar region: prospective comparison of the traseptoefenoidal route endonasal (Cottle) against sublabial route
 Aulis-González Alejandro, Romero-Vera Juan
- 52 Reacción osteogénica del oído del cobayo ante trasplante de cóclea fetal y sobrevivencia de células ganglionares del trasplante
 Osteogenic reaction in the ear of guinea pigs in presence of transplanted fetal cochlea and survival of ganglion cells of the transplant
 Peñalosa-López Yolanda, Ortega-Rangel Juan ambrosio, De Gortari-Gorostiza Eduardo, Ruiz-Bautista Mariano, Huesca-Hernández Fabiola, Verduzco-Mendoza Antonio, Espinosa-Villanueva Jesús
- 61 Velocidad de transporte mucociliar nasal en otitis media crónica
 Velocity of nasal mucociliary transport in chronic otitis media
 Campos-Navarro Luz Arcelia, López-Cárdenas Mauricio, Vega-González Iván
- 67 Cierre de perforaciones septales con injerto dérmico acelular humano
 Septal perforation repair with dermal acellular human graft
 Rodríguez-Perales Marcos Antonio, López-Chavira Adelaido, Zayas-Lara Ivonne, Villagra-Siles Eric

Editorial

Medicina basada en evidencias

La medicina basada en evidencias es el uso juicioso, concienzudo, razonado y explícito de la mejor evidencia disponible para la toma de decisiones en los cuidados de pacientes individuales. Hoy en día, muchas especialidades médicas han iniciado el manejo de la información basada en esta disciplina; curiosamente, la otorrinolaringología ha quedado al margen de esto, cuando siempre encabezaba las innovaciones médicas. Ésta es la razón por la que trataremos de iniciar una serie de artículos con la finalidad de familiarizarnos con ello.

La práctica de la medicina basada en evidencias significa integrar la experiencia clínica con la mejor evidencia externa obtenida a partir de la investigación sistemática. El concepto de atención de la salud basada en evidencias ha tenido un impacto importante desde el punto de vista académico-educativo y en la prestación de servicios de la salud en varios países del mundo. El seguimiento de estudios de la medicina ha tenido como fundamento principal de su práctica basarse en experiencias personales del médico, transmisión verbal de algunos colegas, maestros o expertos del área escuchados casualmente en algún curso o congreso. Está demostrado que existe un lapso de tiempo considerable desde el momento en que se produce la investigación científica relevante a seres humanos enfermos, el tiempo en que se publica y el momento en que se utiliza por la comunidad médica, por lo que no se brindan intervenciones oportunas que pudieran disminuir la morbilidad de los pacientes. El ejercicio de la otorrinolaringología en nuestro país no es ajeno a las evoluciones médicas que suceden día a día en el resto del mundo, lo cual conlleva hacernos algunas reflexiones. ¿Cuál es el impacto que tiene la medicina basada en evidencias en nuestra especialidad? En el tratamiento, ¿en qué forma influye la toma de decisiones basadas en evidencias terapéuticas y diagnósticas? Es indispensable que el médico otorrino-

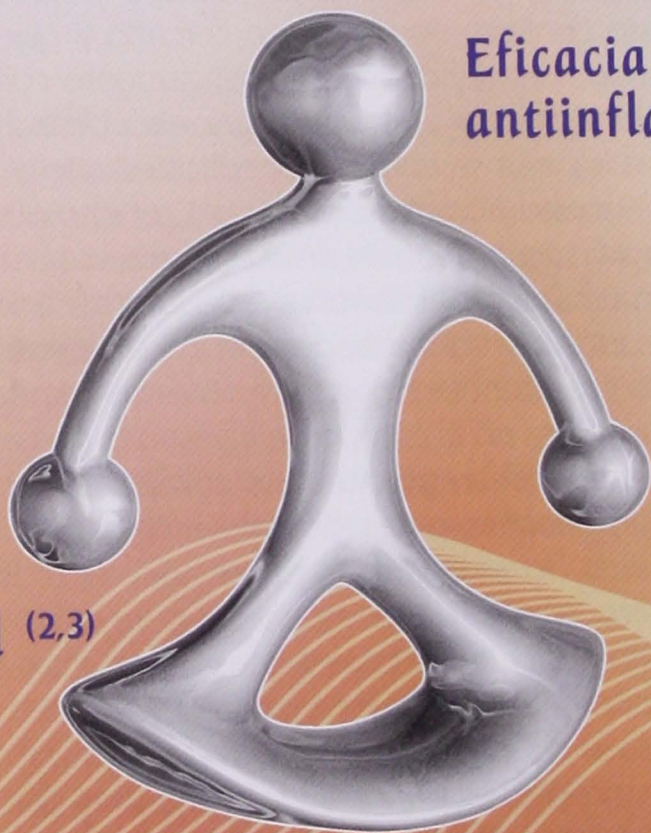
laringólogo se adentre en los campos de investigación que están sustentados en la medicina como evidencia científica, de tal forma que todo procedimiento tenga bases razonables que lleven a la práctica médica a un nivel de excelencia. Por desgracia, esto no sucede en nuestra especialidad, ya que en muchas ocasiones la toma de decisiones de nuestros pacientes está basada en la experiencia clínica a través de los años o en la experiencia "de oídas" de otros colegas, lo cual ya ha quedado demostrado que no tiene ninguna repercusión estadística. Sin embargo, no se le quita el mérito del valor clínico o práctico. También es importante que se lleven a cabo talleres, conferencias y pláticas acerca de lo que es y representa la medicina basada en evidencias, de tal forma que esto conlleve en un futuro cercano a que todas nuestras decisiones estén basadas en evidencias científicamente comprobables y al alcance de cualquier médico en cualquier rincón de nuestro país. Uno de los grandes problemas a los que se enfrenta el editor es que la mayor parte de los médicos no están acostumbrados a publicar. Con esto nos enfrentamos a una crisis en cuanto a la recolección de artículos, ya que la mayor parte de la contribución a la literatura mundial científica en el área de la salud es aportada por los países en desarrollo, y el área latinoamericana tiene una contribución mínima. La práctica de la otorrinolaringología en México no puede ser sustraída de los avances más actuales en el campo de investigación de la medicina. Es inconcebible que decisiones terapéuticas o diagnósticas deban tomarse sin ningún criterio de tipo científico o basado en evidencias clínicas sustentadas en el análisis estadístico, lo cual sucede en el quehacer diario de nuestra especialidad. A medida que nuestros especialistas vayan empapándose de conocimientos básicos y principios lineales que marcan el análisis crítico de la literatura, de revisión profunda y concienzuda de artículos que realmente son de trascendencia e interés, nuestro arsenal terapéutico y diagnóstico mejorará día con día y contribuirá a formar mejores médicos. Se ha llegado a pensar que la medicina basada en evidencias es un lujo en algunas áreas del sector salud; sin embargo, existen múltiples publicaciones que contrarrestan tal aseveración argumentando que la medicina basada en evidencias es una necesidad imperante, elemental e imprescindible en el área de investigación y enseñanza en cualquier institución hospitalaria de nuestro país.

Dr. Marcos Antonio Rodríguez Perales
Director-editor

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



I. Medicina basada en evidencias: ¿Por qué se debe basar la medicina en evidencias?

*Rodríguez-Perales Marcos Antonio,

**Canul-Andrade Luis Pablo

“No cabe duda alguna de que decidir desde el conocimiento es mejor que hacerlo desde la ignorancia”

Albert J. Jovell Fernández

Se entiende por experiencia clínica a la capacidad de juicio y la habilidad que los médicos desarrollan a través de la práctica clínica. La experiencia clínica se refleja en la efectividad del diagnóstico así como en la identificación de las preferencias, preocupaciones y derechos de los pacientes al tomar decisiones acerca de su tratamiento.

Se entiende como mejor evidencia externa disponible a la investigación relevante a partir de las ciencias médicas básicas o mejor aún, de la investigación clínica centrada en el paciente, tomando en cuenta pruebas diagnósticas, historia clínica y exploración física, así como el pronóstico y la seguridad del tratamiento, rehabilitación y programas preventivos.

Tradicionalmente, el ejercicio de la medicina ha tenido como fundamento principal de su práctica el basarse en la experiencia personal o grupal del médico y los expertos en el área. Según sus observaciones, también es frecuente que el médico base el tratamiento de sus pacientes en artículos de extranjeros, sin considerar las diferencias raciales y epidemiológicas. Cuando alguien lee un artículo da por hecho que es verdad lo que ahí está escrito y lo pone en práctica con sus pacientes sólo por el hecho de que sea estadísticamente significativo, lo cual no significa que sea útil.

Está demostrado que existe un lapso de tiempo considerable desde el momento que se produce la

investigación científica relevante a seres humanos enfermos, el tiempo en que se publica y el momento en que se utiliza la información por la comunidad médica, por lo que no se brinda a la sociedad intervenciones oportunas que podían disminuir la morbilidad en los pacientes. Algunos de los factores determinantes para fundamentar la atención de la salud con evidencia científica son:

1. La gran variabilidad en la práctica médica.
2. La variación en la utilización de recursos materiales y tecnológicos.
3. La incertidumbre respecto al beneficio de tecnología nueva.
4. El costo cada vez mayor del gasto en salud.
5. El exceso de información científica que no puede ser analizada apropiadamente.
6. El uso inapropiado de la experiencia en la toma de decisiones.
7. El aumento de la demanda de servicios médicos con calidad.

En los países avanzados, una estrategia en salud es generar recomendaciones para la práctica clínica y prevención de enfermedades, estrategias avaladas por el conocimiento generado por la investigación científica formal, por lo que es necesario que las instituciones de salud públicas y privadas de nuestro país elaboren guías de prácticas clínicas nacionales y locales utilizando la metodología de síntesis de la evidencia.²

La medicina basada en evidencias tiene sus orígenes desde 1861 con la frase de Oliver Wendell Holmes “creo firmemente que si toda la materia médica, como se utiliza ahora, estuviese hundida en el fondo del mar sería lo mejor para la humanidad, pero muy dañina para los peces.”

En 1976 el epidemiólogo Kerr Withe sugirió que sólo

*Jefe del Servicio de ORL y CCC del Hospital Central Militar. México, D.F.

**Residente del Servicio de ORL y CCC del Hospital Central Militar. México, D.F.

del 15 al 25% de las intervenciones médicas se basaba en evidencia médica objetiva. David L. Sackett, considerado como el pionero de la medicina basada en evidencia (1991), explicó cómo la epidemiología clínica es la base para la práctica médica. Publicó una serie de artículos en los que especificó cómo realizar el análisis de la literatura médica desde las pruebas diagnósticas, pronóstico, tratamiento, prevención y decisiones clínicas.

Desde entonces se han fundado organizaciones alrededor del mundo que se dedican a la realización del análisis de la literatura médica y su aplicación a la clínica. En la actualidad se cuenta con varias publicaciones, destacando la revista *Evidence based medicine* y el *ACP journal club*.

Thomas Kuhn afirma en su libro "Estructura de las revoluciones científicas" que un paradigma es un punto de vista desde el cual se definen los problemas y la evidencia que puede ayudar en su solución. Afirma también que cuando un paradigma ha acumulado tantos defectos que ya no es sostenible se le sustituye por una nueva visión.

Un paradigma puede considerarse como la forma de practicar la medicina sin apoyarse en la evidencia obtenida de la investigación clínica sistemática. Sus características principales son:

1. La observación no sistematizada de la experiencia clínica como una forma válida de construir y mantener nuestros conocimientos acerca del pronóstico del paciente, el valor de las pruebas diagnósticas y la eficiencia de los tratamientos.

2. El estudio de los mecanismos básicos de la enfermedad y fisiopatología como bases suficientes para la práctica clínica.

3. La combinación del entrenamiento médico tradicional y el sentido común son suficientes para evaluar los tratamientos y las pruebas diagnósticas nuevas.

4. La experiencia clínica y la consulta a los expertos como bases suficientes para generar lineamientos de práctica clínica.

Con estas bases se puede contar con varias opciones para enfrentar sus problemas clínicos.

Actualmente ha cambiado la forma de enfrentar las preguntas clínicas, esta forma consiste en:

1. Lo más importante para ser un médico competente son la experiencia clínica y el desarrollo de instintos

clínicos, sobretodo en cuanto al diagnóstico. Muchas de estas características no se pueden medir, por lo que la experiencia clínica y la teoría son de suma importancia en estas situaciones. A su vez, es importante registrar las observaciones de manera que se puedan reproducir con el menor sesgo para incrementar la confianza que se puede tener en el conocimiento del pronóstico, pruebas diagnósticas y eficacia del tratamiento. El confiar solamente en la experiencia clínica y la intuición puede llevarnos a malas interpretaciones.

2. Estudio y comprensión de los mecanismos básicos de la fisiopatología son necesarios, pero no suficientes para la práctica que pueden llevarnos a pruebas diagnósticas inadecuadas y tratamientos ineficaces.

3. El comprender ciertas reglas de evidencia es necesario para interpretar la literatura acerca de la etiología, pruebas diagnósticas y estrategias de tratamiento.

Estas bases sugieren al clínico que consulte de forma regular la literatura original siendo capaz de abordar de manera crítica los métodos y resultados para ofrecer a su paciente una atención óptima. Cualquier médico que desarrolle la capacidad de analizar la evidencia puede cuestionar la validez de las opiniones de los expertos. Esto no significa que se rechacen las enseñanzas de colegas y maestros, en quienes los años de experiencia han provisto de métodos para hacer una buena historia clínica, exploración física y han desarrollado estrategias diagnósticas. Este conocimiento no se puede lograr a partir de la investigación científica formal.

La finalidad de este nuevo punto de vista es, por lo tanto, que los médicos que lo practiquen ofrezcan una atención superior basada en la evidencia existente.³

Los detractores de la medicina basada en evidencia la han cuestionado como una pura teoría que practica la medicina desde una torre, que se ha creado para reducir costos o que es como un recetario. Ello no es cierto. La práctica clínica cotidiana se puede combinar con la medicina basada en evidencia a partir de los siguientes pasos sencillos:

1. Pregunta clínica. Se basa en un problema concreto relacionado con un paciente en el cual hay dudas sobre su abordaje óptimo. Se delimita el problema a resolver para buscar la información concerniente, sin dejar a un lado la historia clínica y la exploración física, así como

las necesidades emocionales del paciente.

2. Literatura relevante. Se realiza la búsqueda de escritos directos o por medios electrónicos de la literatura relacionada con el problema.

3. Evaluación crítica de la evidencia. Se analiza la información de acuerdo con su validez como evidencia siguiendo algunos sencillos lineamientos como diagnóstico. Se debe observar que la muestra de pacientes incluya un espectro de enfermedad leve a severa, tratada y no tratada, así como individuos con patologías similares. Es importante también que a la prueba diagnóstica se le compare de forma ciega e independiente con el "estándar de oro". Tratamiento: los pacientes se deben seleccionar al azar e incluirse todos ellos en los resultados.

4. Implementación práctica en la clínica. Una vez obtenida la mejor evidencia, se analiza de acuerdo al caso específico del paciente y se aplica.

5. Evaluar la acción. Es la parte en la que se conjunta la experiencia clínica con la evidencia; a partir de ella se pueden trazar lineamientos de acción.⁴

En varias universidades se incluye la medicina basada en evidencias como materia de pre-grado. Muchos hospitales la han adoptado como la forma para instruir al residente para tratar a los pacientes, con tutores que ya han asimilado la metodología. En general se realiza en un día académico, la mitad del cual se dedica al análisis de la bibliografía y la otra mitad a la práctica con los pacientes.

En la cirugía la medicina basada en evidencia se enfrenta a ciertas particularidades:

1. Los pacientes tienen necesidades más complejas, esto es, la evolución de un paciente que se somete a una técnica quirúrgica determinada se enfrenta a complicaciones diversas, que se pueden modificar con otra técnica; sin embargo, ésta puede tener sus propias complicaciones o inconvenientes.

2. Poca existencia de evidencia en cirugía: el éxito de la medicina basada en evidencia es la información de calidad. El estándar de oro, o sea, los estudios aleatorios controlados son escasos en cirugía. Mientras que en las áreas médicas casi la mitad de las decisiones se pueden basar en dichos estudios, sólo entre el 11 y 25% de las decisiones quirúrgicas se pueden basar en ellos. Por lo tanto se requieren más estudios de esa naturaleza.⁵

3. Dificultades al realizar estudios aleatorios controlados en cirugía. La cirugía posee problemas en diseño y conducción de los estudios. Se ha reportado que sólo el 40% de las preguntas planteadas en cirugía se pueden resolver a través de estos estudios.

4. Poca calidad en la evidencia disponible. Aunque se hacen estudios comparativos, éstos son de poca calidad, ya que no se tienen en cuenta variables como la habilidad quirúrgica, las técnicas y que no se pueden hacer estudios ciegos.

5. Generalización de resultados. Es común que al realizarse un estudio aleatorio controlado se generalicen sus resultados. Aunque se creen nuevas técnicas, es difícil evaluarlas por las condiciones ya mencionadas y porque los cirujanos se basan en la técnica que a título personal les funciona mejor.⁶

Por lo tanto, la medicina basada en evidencias no es como un libro de cocina, porque integra la mejor evidencia externa con la experiencia clínica individual. La evidencia externa puede informar, pero nunca reemplazar la experiencia clínica individual y es esta experiencia la que decide cuál de las evidencias externas aplicar al paciente en particular y con esto integrar una decisión clínica.

Los médicos que aplican la medicina basada en evidencias pueden identificar y aplicar la intervención más eficaz para maximizar la calidad de vida para el paciente, lo cual puede disminuir el costo de su cuidado.⁷

Referencias

1. Users Guide to the medical literature I. How to started. JAMA 1993; 270(17):2093-97.
2. Sánchez M. Perspectivas de la profesión médica: La medicina basada en evidencias en México ¿lujo o necesidad? Anales Médicos del Hospital ABC, vol 46, (2), 2001 abril-junio. pp. 97-103.
3. Users Guide to the medical literature II. How to use an article about therapy or prevention. JAMA 1993; 270:2598-2601.
4. Users Guide to the medical literature III. How to use an article about a diagnostic test. JAMA 1994; 271:389-391. pp. 703-707.
5. Sackett D, Richardson WS. Evidence based medicine- how to practice and teach EBM. New York: Churchill Livingstone, 1997.
6. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes R, Richardson WS. Evidence based medicine. What it is and what it isn't. BMJ 1996 Jan; 312(7023): 71-72.
7. Evidence-based medicine, in its place. The lancet Sep. 23, 1995, Vol. 436, No. 8978. pp. 785-792.

Cambios en la morfometría nuclear del carcinoma epidermoide de orofaringe tras quimioterapia de inducción

*Santa Cruz-Ruiz Santiago, *Del Cañizo-Álvarez Agustín,
*Gómez-González Juan Luis, *Flores-Corral Teresa

Resumen

Estudios realizados con morfometría y citometría de flujo para evaluar los efectos de la quimioterapia de inducción en tumores ginecológicos y urológicos, reportan que una mayor área nuclear e índice de ADN y aneuploidía se relacionan con peor pronóstico en la respuesta al tratamiento y menor sobrevida. Los parámetros morfométricos y estereológicos se han determinado como guía para pronosticar la respuesta a la quimioterapia en pacientes con cáncer epidermoide de laringe. Presentamos los resultados de un estudio citomorfométrico y estereológico mediante análisis computarizado de imágenes de seis variables nucleares morfométricas y una estereológica de las células del cáncer epidermoide de orofaringe. Estas medidas se obtuvieron de células tumorales seleccionadas de manera aleatoria de biopsias de mucosa orofaríngea, tomadas en 15 pacientes con carcinoma epidermoide orofaríngeo que no respondió de forma completa a la quimioterapia de inducción. En las células tumorales resistentes a la quimioterapia mostraron un aumento en el tamaño del núcleo (área, perímetro y volumen nuclear); forma del núcleo más circular e índice de contorno nuclear menos irregular. Concluimos que el análisis de los cambios morfométricos de los núcleos de células tumorales resistentes a la quimioterapia de inducción indica que este tratamiento podría seleccionar o inducir una estirpe celular más agresiva.

Palabras clave: citomorfometría, estereología, carcinoma orofaríngeo, análisis de imagen, quimioterapia de inducción.

Abstract

Morphometric and flow cytometry studies were carried out to evaluate the induction chemotherapy effects on gynecologic and urologic tumors; the association between higher nuclear area, aneuploidy and higher DNA index were reported. All these findings are associated with less treatment response and shorter survival (poor prognosis). The morphometric and flow cytometry parameters are available as guidelines to predict response to chemotherapy in patients with epidermoid carcinoma of the larynx. A cytomorphometric and stereology study was carried out by analysis of the computed images of six morphometric and one stereology nuclear variables of the epidermoid oropharyngeal cancer. These measured variables were randomly selected from tumor cells in oropharynx biopsies from 44 patients with oropharyngeal cancer that had not complete response to the induction chemotherapy. The results showed an increase in the cell nuclei dimensions of the tumor (mean nuclear areas, perimeters, and volume); the shape of the nuclei was more circular and the contour index was less irregular. We concluded on the basis of nuclear morphometric changes analysis of the chemotherapy resistant tumor cells, that these cells represent a more aggressive selected or chemotherapy induced cell clone.

Key words: cytomorphometry, stereology, oropharynx carcinoma, image analysis, induction chemotherapy.

*Servicio de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial. **Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Salamanca, España.

Introducción

El carcinoma epidermoide de orofaringe representa el 2 % de todos los tumores malignos del organismo, y aproximadamente el 15 % de los localizados en cabeza y cuello.

Desde hace unos 25 años se viene usando la quimioterapia de inducción en el tratamiento de estos tumores. Esta nueva estrategia terapéutica ha supuesto un importante avance, ya que en algunos pacientes permite la conservación del órgano cuando se complementa con la radioterapia,¹ y en otros, permite el tratamiento quirúrgico de lesiones previamente irsecables por su volumen tumoral. Todavía queda por lograr avances en los índices de supervivencia. Pero este tratamiento no es eficaz en todos los casos y, además, es una terapéutica que conlleva efectos secundarios importantes y, en ocasiones, muy serios.^{1,2} De aquí el esfuerzo que en los últimos años se está realizando en la identificación de factores pronósticos asociados con mejor respuesta del tumor a la quimioterapia neoadyuvante.

El tamaño y la forma del núcleo celular están relacionados con la dinámica de la matriz proteica celular.³ Esta matriz proteica puede tener un papel regulador importante, ya que se han demostrado receptores hormonales en las células que la producen.⁴ Igualmente los estudios de Boyd y cols.⁶ apuntan hacia una regulación genética de esta matriz proteica. Una alteración de dicho control podría relacionarse con potencial maligno celular y reflejarse por alteraciones en la estructura nuclear, las cuales funcionarían como parámetros para el estudio de las variables morfológicas y estereológicas, y proporcionarían información útil acerca de la cinética de la célula y de los fenómenos biológicos fundamentales de su malignidad.^{7,8} En la actualidad se cuenta con suficiente evidencia respecto de la utilidad de las técnicas morfológicas y estereológicas para el diagnóstico y pronóstico de los cánceres de cabeza y cuello,^{9,10,11,12,13} así como en otros campos de la patología oncológica.¹⁴

En los últimos años se están llevando a cabo investigaciones que tratan de conocer los factores que determinan distintas formas de respuesta de los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello a la quimioterapia de inducción. Una de las vías de investigación es la del estudio de los cambios en las células tumorales sometidas a dicha

quimioterapia en pacientes en los que no se obtienen respuesta citológica completa, mediante estudios de muestras de tejido colectadas por endoscopia o excéresis quirúrgica del tumor. Estudios realizados con citometría de flujo por Bourhis, en 97 pacientes con carcinoma epidermoide de orofaringe tras la administración de tres ciclos de cisplatino y 5-fluoracilo, han encontrado que los tumores con pobre respuesta a la quimioterapia experimentan una aceleración en los distintos parámetros que cuantifican la velocidad de proliferación celular, sugiriendo que la quimioterapia de inducción puede seleccionar o inducir el desarrollo de los grupos celulares tumorales con mayor agresividad.¹⁵

En la presente investigación hemos analizado el problema mediante técnicas morfológicas y estereológicas con el objeto de analizar los cambios en el tamaño y en la forma de los núcleos tumorales tras la quimioterapia, y evaluar si ello se puede relacionar con la resistencia a la quimioterapia.

Material y métodos

El material de este trabajo fue extraído de 15 pacientes portadores de carcinoma epidermoide de orofaringe, procedentes de la Unidad de Oncología Cérvico-Facial del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario de Salamanca, en el periodo comprendido entre octubre de 1985 hasta junio de 1996. Todos ellos recibieron poliquimioterapia de inducción, seguida de cirugía y/o radioterapia. Los protocolos de quimioterapia empleados fueron tres:

1. Protocolo de AL-SARRAF,¹⁶ en un paciente

2. Protocolo del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico de Salamanca,¹⁷ que consiste en administración de 25 mg/m² de cisplatino en 1000 cc de suero salino, más 1000 mg/m² de 5-fluoracilo, administrados en perfusión continua durante 24 horas, por cuatro días, y repitiéndose el ciclo cada 21 días hasta alcanzar un total de cuatro ciclos. Este tratamiento fue empleado en cinco pacientes.

3. Al protocolo anterior se añadió la administración de 25 mg/m² de leucovorín dos horas antes del inicio de la aplicación de cisplatino y 5-fluoracilo. Este tratamiento se empleó en nueve pacientes.

Las biopsias se realizaron mediante técnicas

endoscópicas o exéresis quirúrgica de la lesión.

Los diferentes parámetros morfométricos y estereológicos se obtuvieron a partir de fotografías de cortes tumorales de cuatro micras de espesor, fijados, deshidratados y teñidos con hematoxilina y eosina. Estas fotografías fueron tomadas con un microscopio Labor Lux 12 de la casa Leitz conectado a un equipo Wild Photoautomat MPS 45, con un aumento de 600 X, usando filtro monocromático verde y película Agfapan 25 ASA. Luego se procedió a la digitalización de las imágenes (por medio de un scanner modelo Scan Maker 600 ZS de Microtek, a partir de ampliaciones totales de 1200 X). Después se realizaron las mediciones de forma automatizada, empleando un ordenador Macintosh IICi, el programa *image* versión 1.57 para las mediciones morfométricas y la versión 1.39 del programa *stereology*, para las mediciones estereológicas. Estos dos programas informáticos realizan la segmentación y posterior binarización de la imagen mediante el método del umbral (*gray-scale threshold*), procedimiento que elimina de la imagen todo lo que no son núcleos celulares, lo cual es posible gracias a la mayor densidad de los núcleos con respecto a otros componentes celulares y al estroma. En cada caso se midieron al menos 150 núcleos, los cuales se seleccionaron de campos contiguos no superpuestos. Se evitaron en lo posible las zonas inflamatorias o necróticas, los trayectos vasculares y superposiciones nucleares. Además, para evitar los sesgos de medir dos núcleos cuyos bordes se tocan, lo cual daría lugar a un núcleo de enorme tamaño, podemos borrarlos de la imagen, o bien, mediante un comando del programa, medir el número de píxeles de uno de los núcleos más grandes en la imagen y ordenarle al programa que no mida las imágenes que superen dicho píxel. Igualmente ocurre con los linfocitos, que presentan núcleos pequeños, fácilmente reconocibles y que, tras medir el número de píxeles que ocupan, podemos programar que no se midan imágenes cercanas a su medida. Con ello se logra una gran exactitud en las mediciones, teniendo las ventajas de poder medir gran número de núcleos tumorales en un corto tiempo, lo cual hace viable su empleo en la clínica diaria.

Las calibraciones espaciales fueron realizadas mediante una reglilla micrograduada en sistema métrico

decimal de la casa Leitz.

Los parámetros evaluados fueron: las medias del área nuclear (AN), perímetro nuclear (PN), factor de forma nuclear (FFN), índice de contorno nuclear (ICN), ángulo de orientación nuclear (AON), elíptica nuclear (EN), volumen nuclear (VN) y sus desviaciones estándar.

En total se analizaron unos 4 500 núcleos tumorales (30 imágenes x 150 núcleos/imagen) y se efectuaron 31 500 mediciones para evaluar siete parámetros.

Se realizó el estudio estadístico inferencial mediante la prueba de la t de Student.

Resultados

La edad de los pacientes estudiados osciló entre 40 y 69 años, con una media de 54 años (desviación estándar = 9). Todos ellos eran varones fumadores (media de 33 cigarrillos/día, desviación estándar = 14) y, además, 87% de ellos ingerían regularmente alcohol (media de 123 g de alcohol/día, desviación estándar = 105). La localización tumoral primaria dentro de la orofaringe que predominó fue la amigdalina (73%), seguida por la base de la lengua (20%).

Según la clasificación TNM, la mayoría de los casos fueron T3 a T4 (80%) y N2 a N3 (80%) (Tabla 1).

Con un seguimiento de los pacientes de al menos tres años, utilizando el método de Kaplan-Meier, la mediana de supervivencia se situó en 28 meses, permanecieron con vida 25% de casos a los tres años, y tan sólo 18% de pacientes permaneció con vida a cinco años.

Un anatomopatólogo experto evaluó el grado de diferenciación tumoral de los casos en estudio, antes y tras la poliquimioterapia de inducción. Observamos que

Tabla 1. Distribución de la muestra según la clasificación TNM.

	T1	T2	T3	T4	Total
N0	2*	1**	-	-	3 (20%)
N1	-	-	1	-	1 (6.7%)
N2	-	-	3	7	
N3	-	-	1	-	1 (6.7%)
Total	2 (13.3%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)	7 (46.7%)	15 (100%)

* De ellos, uno presentó T1N0 que previamente había sufrido dos carcinomas epidermoides en úvula y lengua, y el otro T1N0 fue un paciente con recidiva tratado previamente.

** Paciente con T2 extendido en la pared posterior de orofaringe.

Tabla 2. Variación del grado de diferenciación histológica antes y después de la quimioterapia.

Grado histológico	Antes de la quimioterapia		Después de la quimioterapia	
	No. de casos	Porcentaje	No. de casos	Porcentaje
Bien diferenciado	1	6.7%	3	20%
Moderadamente diferenciado	6	40%	6	40%
Pobremente diferenciado	6	40%	3	20%
Basaloide	2	13.3%	0	0%
Sin definir	0	0%	3	20%

Tabla 3. Resultados en medias y desviaciones estándar de los parámetros morfométricos y estereológicos.

Parámetros	Antes de la quimioterapia		Después de la quimioterapia	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Área nuclear	38.86 micras ²	21.77 micras ²	52.99 micras ²	18.86 micras ²
Perímetro nuclear	25.48 micras	9.75 micras	28.82 micras	6.68 micras
Factor de forma nuclear	0.75	0.138	0.80	0.132
Índice de contorno nuclear	4.16	0.54	4.06	0.67
Ángulo de orientación nuclear	91.35°	51.06°	86.62°	43.94°
Volumen nuclear	172.34 micras ³		314.50 micras ³	
Elipse nuclear	597.20	158.67	647.75	154.02

los tumores sufren una variación en el grado de diferenciación tumoral después de la quimioterapia de inducción, presentando, por lo general, una mayor diferenciación (Tabla 2).

Los valores de las medias y sus desviaciones estándar de los parámetros morfométricos y estereológicos evaluados antes y después de la quimioterapia de inducción se presentan en la tabla 3. Encontramos diferencias estadísticamente significativas en las variables AN ($p < 0.012$), PN ($p < 0.042$), desviación estándar del PN ($p < 0.017$), desviación estándar del ICN ($p < 0.032$), desviación estándar del AON ($p < 0.013$) y VN ($p < 0.003$).

Discusión

En nuestra investigación estudiamos a un grupo homogéneo de pacientes con carcinoma epidermoide de orofaringe para evaluar un conjunto de variables morfométricas y estereológicas antes y después de la poli-quimioterapia de inducción.

Los resultados de la diferenciación histológica en nuestra investigación muestran que, en los carcinomas

epidermoides de la orofaringe antes de la quimioterapia de inducción, existe un predominio de formas pobre y moderadamente diferenciadas, con un 40%, respectivamente; y de forma bien diferenciada 6.7%, hecho ya señalado por otros autores.^{18,19}

Después de la quimioterapia observamos incremento en las formas histológicas bien diferenciadas (20%), en detrimento de las pobre o moderadamente diferenciadas (20% y 40%, respectivamente).

La media del área antes de la quimioterapia fue 38.86 micras² (desviación estándar = 7.53). Este valor es similar al reportado por Jin en carcinomas orales (34 a 54 micras²),²⁰ De León en carcinoma laríngeo (34.89 a – 58.15 micras²)¹² y Santa Cruz en orofaringe (30.7 a – 44.9 micras²)¹³.

Después de la quimioterapia observamos un aumento considerable en el tamaño de los núcleos de las células tumorales que no respondieron de forma completa a este tratamiento, media = 52.99 micras² (desviación estándar = 14.56), lo que representó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.012$).

En la bibliografía consultada no encontramos publicaciones sobre variaciones morfométricas de las células tumorales después de la quimioterapia, por lo cual no podremos establecer comparaciones.

Estudios realizados con morfometría y citometría de flujo para evaluar los efectos de la quimioterapia de inducción en tumores ginecológicos y urológicos, reportan asociación entre mayor área nuclear y aneuploidía y mayor índice de ADN, lo cual se relaciona con peor pronóstico en la respuesta al tratamiento y menor sobrevida.^{7,8,21,22,23,24}

Los parámetros PN, desviación estándar del PN y VN, al ser correlativos con el área nuclear, pueden interpretarse de igual forma, es decir, los núcleos de células tumorales que no respondieron a la quimioterapia presentan el doble de volumen nuclear, lo cual es estadísticamente significativo ($p < 0.003$).

La media de AON fue de 91.35° antes de la quimioterapia, y de 86.62° después de ésta, lo cual no representa una diferencia estadística significativa. Estudios de pacientes con carcinoma epidermoide de laringe señalan a este parámetro como muy importante para pronosticar la respuesta a la quimioterapia; cuanto más cerca de la perpendicular (90°) se sitúa el eje nuclear, mayor probabilidad de respuesta a la quimioterapia. En nuestra investigación se observó que los núcleos tumorales que no respondieron a la quimioterapia se alejan de dicha perpendicularidad. La desviación estándar del AON fue de 51.06° antes de la quimioterapia y de 43.94° después de ésta, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.013$). Ello significa que los distintos ejes del ángulo de orientación del núcleo respecto de la membrana basal tienden a orientarse paralelamente después de la quimioterapia.

La media del FFN fue de 0.75 antes de la quimioterapia y de 0.80 después de ella, sin alcanzar significado estadístico ($p < 0.98$), lo cual implica que la forma de los núcleos tras la quimioterapia se aproxima hacia la circunferencia perfecta (valor de 1).

En todos los parámetros estudiados (salvo en índice de contorno nuclear) registramos desviaciones estándar de menor cuantía respecto a la situación anterior a la quimioterapia. Esta mayor homogeneidad en los parámetros morfométricos de las células tumorales después de la quimioterapia indican la posibilidad de la

existencia de una sola extirpe tumoral presente en el tumor, mientras que previamente es posible que coexistieran distintas extirpes celulares.

El promedio de la elipse nuclear fue de 597.20 antes de la quimioterapia y de 647.75 después de ella ($p < 0.87$), lo cual supone una menor elipse de los núcleos (el valor de la circunferencia es 1 000).

El promedio del índice de contorno nuclear en nuestra serie fue de 4.16 antes de la quimioterapia y de 4.06 después de ella ($p < 0.58$) (valor de contorno nuclear completamente redondo = 3.545). En estudios previos de carcinoma epidermoide de orofaringe habíamos encontrado una mejor respuesta a la poliquimioterapia de inducción cuanto mayor era el índice de contorno nuclear, lo que se traducía en mayor respuesta al tratamiento en los casos con núcleos de contornos más irregulares.¹³ Este hecho se confirmó después de la quimioterapia, ya que apreciamos que las células que han sido refractarias a este tratamiento exhiben índices de contorno nuclear menos irregulares.

Con base en los resultados concluimos, coincidiendo con Bourhis,¹⁵ que el análisis de los cambios morfométricos de los núcleos de células tumorales resistentes a la quimioterapia de inducción indica que este tratamiento podría seleccionar o inducir una extirpe celular más agresiva, y por lo tanto de peor pronóstico, lo cual se debe considerar importante al informar al paciente en los planteamientos terapéuticos y durante el seguimiento de estos enfermos.

Referencias

1. Urba SG, Forastiere AA, Wolf GT, Esclamado RM, et al. Intensive induction chemotherapy and radiation for organ preservation in patients with advanced resectable head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 1994 May 12(5): 946-953.
2. De Forni M, Pessey JJ, Daly-Schvietzer NJ. Predictive factors of a complete response to and adverse effects of a CDDP-5FU combination as primary therapy for head and neck squamous carcinomas. *J Laryngol Otol* 1993, Oct; 107 (10): 924-930.
3. Diamond DA, Berry SJ, Jewett HJ, Eggeston JC, Coffey DS. A new method to assess metastatic potential of human prostate cancer relatives: nuclear roundness. *J Urol* 1982, Oct; 128(4):729-734.
4. Barrack ER, Coffey DS. The specific binding of estrogens and androgens to the nuclear matrix of sex hormone responsive tissues. *J Biol Chem* 1980, Aug ;255(15):7256-7275.
5. Pardoll DM, Vogelstein B, Coffey DS. A fixed site of DNA replication in eucaryotic cells. *Cell* 1980, Feb;19(2):527-536.
6. Boyd J, Pienta KJ, Getzemberg RH, Coffey DS, Barret JC. Preneoplastic alterations in nuclear morphology that

- accompany loss of tumor suppression phenotype. *J Nat Cancer Inst* 1991, Jun;83(12):862-866.
7. Wils J, Van Geuns H, Baak J. Proposal for therapeutic approach based on prognostic factors including morphometric and flow cytometric features in stage III-IV ovarian cancer. *Cancer* 1988, May;61(9):1920-1925.
 8. Eskelinen M, Lipponen P, Papinaho S, et al. DNA flow cytometry, nuclear morphometry, mitotic indices, and steroids receptors as independent prognostic factors in female breast cancer. *Int J Cancer* 1992, Jun;51(4):555-561.
 9. Boysen M, Reith A. Discrimination of various epithelia by simple morphometric evaluation of the basal cell layer. A light microscopical analysis of pseudostratified, metaplastic and dysplastic nasal epithelium in nickel workers. *Virchows Arch* 1983;42(2):173-184.
 10. Helliwell TR, Atkinson MW, Cooke TG, et al. Morphometric analysis, ploidy and response to chemotherapy in squamous carcinomas of the head and neck. *Pathol Res Pract* 1989, Nov;185(5):755-759.
 11. Briggs RJ, Pienta KJ, Hruban RH, Richtmeier WJ. Nuclear morphometry for prediction of metastatic potential in early squamous cell carcinoma of the floor of the mouth. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992, May;118(5):531-553.
 12. De León A. Valor pronóstico de la morfometría y estereología nuclear en pacientes afectados de cáncer epidermoide de laringe. Tesis Doctoral. Salamanca, España. 1995.
 13. Santa Cruz S. Valor pronóstico de la morfometría y estereología nuclear en el carcinoma epidermoide de orofaringe. Tesis Doctoral. Salamanca, España. 1996.
 14. Amador JM, Esquivias JJ, Ciges M. Estudio citomorfodensitométrico por análisis de imagen de la actividad proliferativa epitelial en el colesteatoma de oído medio. *Acta Otorrinolaring Esp* 1994;45(3):153-159.
 15. Bourhis J, Wilson G, Wibault P, et al. Rapid tumor cell proliferation after induction chemotherapy in oropharyngeal cancer. *Laryngoscope* 1994, Apr;104(4):468-472.
 16. Al-Sarraf M, Drelich A, Peppard S. Adjuvant cisplatinum and 5-fluorouracil 96-hour infusion in previously untreated epidermoid cancers of the head and neck. *Proc Asco-Aac* 1981; 422-428.
 17. Bernal AG, Cruz JJ, Sanchez P, Muñoz A, et al. Four day continuous infusion of cysplatin and 5-fluorouracil in head and neck cancer. *Cancer* 1989, May;15(10):1927-1930.
 18. Batsakis JG. Tumours of the head and neck. Second edition. En: *Squamous cell carcinomas of the oral cavity and the oropharynx*. Cap 6. p. 166. 1980.
 19. Rodrigo JP, Marínez JA, Sánchez P, Ramos S, Sanpedro; Suárez C. Amplificación del oncogén c-erbB1 y contenido celular de AND en los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaring Esp* 1996;47(2):697-703.
 20. Jin Y, White FH, Yang L. A histological morphometric study of nuclear size in benign and malignant neoplasms of the human cheek. *Histopathology* 1993; 23(3):271-274.
 21. Blomjous EC, Schipper NW, Baak JP, et al. The value of morphometry and DNA flow cytometry in addition to classic prognosticators in superficial urinary bladder carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1989, Mar;91(3):243-248.
 22. Lipponene PK, Collan Y, Eskelinen MJ. Morphometry in human transitional cell bladder cancer nuclear area and standard deviation of nuclear area-relation to tumor grade (who) and prognosis. *Eur Urol* 1990;17(2):155-160.
 23. Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, et al. Prediction of outcome after first recurrence of breast cancer. *Eur J Surg* 1992, Jan;158(1):13-18.
 24. Haba R, Miki H, Kobayashi S, Ohmori M. Combined analysis of flow cytometry and morphometry of ovarian granuloma cell tumor. *Cancer* 1993, Dec;72(11):3258-3262.

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, Kamerer DB. Use of Nimodipine in the Medical Treatment of Ménière's Disease: Clinical Experience. *The American Journal of Otolaryngology*. 1996, 17: 577.
2. Brezina publicación en *American Journal of Otolaryngology*.

Rantudil^{M.R.}

Acemetacina

el justo equilibrio



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. Lumbociática. 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 a 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, enanemias, 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 de 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 ingesta 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. Lumbociática. 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 traumas 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 a 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, enanemias, 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 de 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 ingesta 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. Saverio No. 259. 11520 México, D.F.**

Bibliografía: 1.- Bori Segura G et al Efficacy and tolerability of Acemetacina, a Non-Steroidal Anti-inflammatory Drug, in Mexican Patients: Result of the ETAPAM Study. Proc West. Pharmacol. Soc. 45: 104-107 (2002). 2.- Utgenhant H et al. The influence of acetaminofeno and indometacina 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 Acemetacina in young subjects and elderly patients. Br J Clin Pharmacol 1991 31(5): 543-545. No. de entrada: 317231/2002 S.S.A.

Si es Bayer, es bueno



Changes in nuclear morphometry of epidermoid oropharyngeal carcinoma after induction chemotherapy

*Santa Cruz-Ruiz Santiago, *Del Cañizo-Álvarez Agustín,
*Gómez-González Juan Luis, **Flores-Corral Teresa

Abstract

Morphometric and flow cytometry studies were carried out to evaluate the induction chemotherapy effects on gynecologic and urologic tumors; the association between higher nuclear area, aneuploidia and higher DNA index were reported. All these findings are associated with less treatment response and shorter survival (poor prognosis). The morphometric and flow cytometry parameters are available as guidelines to predict response to chemotherapy in patients with epidermoid carcinoma of the larynx. A cytomorphometric and stereology study was carried out by analysis of the computed images of six morphometric and one stereology nuclear variables of the epidermoid oropharyngeal cancer. These measured variables were randomly selected from tumor cells in oropharynx biopsies from 44 patients with oropharyngeal cancer that had not complete response to the induction chemotherapy. The results showed an increase in the cell nuclei dimensions of the tumor (mean nuclear areas, perimeters, and volume); the shape of the nuclei was more circular and the contour index was less irregular. We concluded on the basis of nuclear morphometric changes analysis of the chemotherapy resistant tumor cells, that these cells represent a more aggressive selected or chemotherapy induced cell clone.

Key words: cytomorphometry, stereology, oropharynx carcinoma, image analysis, induction chemotherapy.

Introduction

Epidermoid carcinoma of the oropharynx represents 2% of all malignant tumors of the body, and approximately 15% of those localized in the head and neck.

Induction chemotherapy has been used for the last 25 years in the treatment of these tumors. This new therapeutic strategy has been an important advance since it allows, in some patients, organ conservation when it is complemented with radiotherapy,¹ and in others, surgical treatment of lesions previously considered nonresectable due to their tumoral volume. Advances in survival indexes are yet to be achieved, but this treatment is not efficient in all cases, and besides, it is a therapy

that involves important secondary effects, sometimes very serious.^{1,2}

Hence the effort being made in recent years for the identification of prognostic factors associated with better tumor's response to neoadjuvant chemotherapy. Size and shape of the cell's nucleus are related to the dynamic of cellular proteic matrix.³ This proteic matrix can have an important regulating role, since hormone receptors have been demonstrated in cells that produce it.⁴ Similarly, studies by Boyd and cols.⁶ aim towards genetic regulation of this proteic matrix. Alteration of such control could relate to cellular malignant potential and reflect through alterations in cellular structure, which would work as parameters for the study of morphometric

* Otorhinolaryngology and Facial-Cervical Pathology Service. ** Pathological Anatomy Service, University Hospital of Salamanca, Spain.

and stereologic variables, and would provide useful information on the cell's kinesis and the fundamental biological phenomena of its malignancy.^{7,8}

Presently, there is enough evidence regarding usefulness of morphometric and stereologic techniques for the diagnosis and prognosis of cancers of the head and neck,^{9,10,11,12,13} as well as in other fields of oncological pathology.¹⁴

In recent years investigations have been conducted that attempt to acknowledge the factors that determine the various response ways of epidermoid carcinomas of head and neck to induction chemotherapy. One course of research is the study of changes in tumorous cells subjected to such chemotherapy, in patients from whom no complete cytological response is obtained, through studies of collected tissue samples from endoscopy, or surgical exeresis of the tumor. Studies conducted with flow cytometry by Bourhis in 97 patients with epidermoid carcinoma of the oropharynx, after administration of three cycles of cisplatin and 5-fluorouracil, have found that tumors with poor response to chemotherapy experience an acceleration in the different parameters that quantify speed of cellular proliferation, suggesting that induction therapy can select or induce development of tumorous cellular groups with more aggressiveness.¹⁵ In this study we have approached the problem through stereological and morphometric techniques, in order to analyze changes in the size and shape of tumorous nuclei after chemotherapy, and evaluate if that can be related to resistance to chemotherapy.

Material and methods

Material for this study was extracted from 15 patients with epidermoid carcinoma of the oropharynx, all from the Facial-Cervical Oncology Unit of Otorhinolaryngology at University Clinical Hospital of Salamanca from October 1985 to June 1996. All received induction polichemotherapy, followed by surgery and/or radiotherapy. Chemotherapy protocols used were:

AL-SARRAF¹⁶ protocol in one patient.

Protocol from the Medical Oncology Service at Clinical Hospital of Salamanca,¹⁷ consisting of administration of 25 mg/m² of cisplatin in 1 000 cc saline serum, more than 1 000 mg/m² of 5-fluorouracil

administered in continuous perfusion for 24 hours during four days, repeating the cycle every 21 days until four cycles were completed. This treatment was used in five patients.

Added to the preceding protocol was administration of 25 mg/m² of leucovorin two hours before initiating application of cisplatin and 5-fluorouracil. This treatment was used in nine patients.

Biopsies were carried out through endoscopic techniques, or surgical exeresis of the lesion. Different stereologic and morphometric parameters were obtained from photographs of tumoral cuts four micron thick, fixed, dehydrated, and tinted with hematoxylin and eosin. These photographs were taken with a Labor Lux 12 microscope by Leitz, connected to a Wild Photoautomat MPS 45 equipment, zoom at 600 X, using green monochromatic filter, and Agfapan film ASA 25. Images were then digitized using a Scan Maker 600 ZS scanner by Microtek from 1 200 X enlargements. Afterwards, measurements were made in an automated way, using a Macintosh IICi processor, Image software, version 1.57, for the morphometric measurements, and Stereology software, version 1.39, for the stereologic ones. Both programs carry out the segmentation and later binarizing of the image using the gray-scale threshold method, which rids the image of everything but the cellular nuclei, and can be performed thanks to the greater density of the nuclei compared to other cellular components and stroma. In each case, at least 150 nuclei were measured, selected from nonsuperimposed adjacent fields. Inflammatory or necrotic zones, vascular passages, and nuclear superimpositions were avoided as much as possible. Besides, in order to avoid slants from measuring two nuclei whose edges touch each other, which would produce a nucleus of enormous size, we can erase them from the image, or measure the number of pixels in one of the larger nuclei through a command, and instruct it not to measure images larger than that number. Something similar happens with lymphocytes, which have small, easily recognizable nuclei: after measuring the number of pixels they take up, we can program avoiding measurement of images close to that value. That enables great accuracy in measurements, and the advantages of being able to measure a large number of

tumorous nuclei in a short period of time, which makes its use in daily clinic viable.

Spatial calibrations were made with the use of a Leitz metric system micro graduated small ruler. Evaluated parameters were: nuclear area's means, (NA), nuclear perimeter (NP), nuclear form factor (NFF), nuclear contour index (NCI), nuclear orientation angle (NOA), nuclear ellipse (NE), nuclear volume (NV), and their standard deviations.

In all, 4 5000 tumorous nuclei were analyzed (30 images x 150 nuclei/image), and 31 5000 measurements were made to evaluate seven parameters. The inferential statistical study was carried out through Student's *t* test.

Results

Age of studied patients oscillated between 40 and 69 years old, with a mean of 54 (standard deviation = 9). All were male smokers (mean = 33 cigarettes a day, standard deviation = 14). Besides, 87% drank alcohol regularly (mean = 123 g of alcohol, standard deviation =

105). Predominant primary tumor localization in the oropharynx was the amygdala (73%), followed by the base of the tongue (20%).

According to TNM classification, most cases were T3 to T4 (80%), and N2 to N3 (80%) (Table 1).

With follow-up of at least three years, using the Kaplan-Meier method, the survival median was set at 28 months, 25% of cases were still alive after three years, and only 18% of patients survived five years. An expert anatomopathologist evaluated the degree of tumor differentiation of the studied cases, before and after induction polichemotherapy. We observed that tumors suffer a variation in the degree of tumoral differentiation after induction chemotherapy, generally showing a higher differentiation (Table 2).

Means' values and their standard deviations of stereologic and morphometric parameters, evaluated before and after induction chemotherapy, are shown in Table 3. We found statistically significant differences in variables NA ($p < 0.012$), NP ($p < 0.042$), standard deviation of NP ($p < 0.017$), standard deviation of NCI ($p < 0.032$), standard deviation of NOA ($p < 0.013$), and NV ($p < 0.003$).

Discussion

In our investigation we studied a homogeneous group of patients with epidermoid carcinoma of oropharynx, in order to evaluate a group of morphometric and stereologic variables before and after induction polichemotherapy.

Results of histological differentiation in the study show that, in epidermoid carcinomas of oropharynx before induction chemotherapy, there is predominance

Table 1. Sample distribution according to TNM classification.

	T1	T2	T3	T4	Total
N0	2*	1**	-	-	3 (20%)
N1	-	-	1	-	1 (6.7%)
N2	-	-	3	7	
N3	-	-	1	-	1 (6.7%)
Total	2 (13.3%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)	7 (46.7%)	15 (100%)

* Of these, one presented T1N0 that had previously suffered from two epidermoid carcinomas in uvula and tongue, and the other T1N0 was in a patient with recurrence previously treated.

** Patient with T2 extended in the posterior wall of the oropharynx.

Table 2. Variation in the degree of histological differentiation before and after chemotherapy.

Histological degree	Before chemotherapy		After chemotherapy	
	Number of cases	Percentage	Number of cases	Percentage
Well differentiated	1	6.7%	3	20%
Moderately differentiated	6	40%	6	40%
Poorly differentiated	6	40%	3	20%
Basaloid	2	13.3%	0	0%
Undefined	0	0%	3	20%

Table 3. Results in means and deviation standards of morphometric and stereologic parameters.

Parameters	Before chemotherapy		After chemotherapy	
	Mean	Standard deviation	Mean	Standard deviation
Nuclear area	38.86 micron ²	21.77 micron ²	52.99 micron ²	18.86 micron ²
Nuclear perimeter	25.48 micron	9.75 micron	28.82 micron	6.68 micron
Nuclear form factor	0.75	0.138	0.80	0.132
Nuclear contour index	4.16	0.54	4.06	0.67
Nuclear orientation angle	91.35°	51.06°	86.62°	43.94°
Nuclear volume	172.34 micron ³		314.50 micron ³	
Nuclear ellipse	597.20	158.67	647.75	154.02

of poorly and moderately differentiated forms, with 20 and 40%, respectively; and well differentiated form 6.7%, a fact already reported by other authors.^{18,19}

After chemotherapy, we observed an increase in the well-differentiated histological forms (20%), adversely affecting those poorly or moderately differentiated (20 and 40%, respectively). Mean of the area before chemotherapy was 38.86 micron² (standard deviation = 7.53). This value is similar to the one reported by Jin in oral carcinomas (34 to 35 micron²)²⁰, De León in laryngeal carcinoma (34.89 to 58.13 micron²),¹² and Santa Cruz in oropharynx (30.7 to 44.9 micron²).¹³

After chemotherapy we observed a considerable increase in the size of nuclei of tumoral cells that did not respond thoroughly to this treatment, mean = 52.99 micron² (standard deviation = 14.56) which represented a statistically significant difference ($p < 0.012$)

We did not find in the references publications on morphometric variations of tumoral cells after chemotherapy, therefore we will not be able to establish comparisons. Studies carried out with morphometry and flow cytometry to evaluate effects of induction chemotherapy in gynaecologic and urologic tumors, report association between a wider nuclear area and aneuploidy and higher DNA index, which is related to a worse prognosis in the response to treatment and shorter survival.^{7,8,21,22,23,24}

NP parameters, standard deviation of NP and NV being correlative in the nuclear area, can be interpreted the same way, that is, nuclei of tumoral cells that did not

respond to chemotherapy show double the nuclear volume, which is statistically significant ($p < 0.003$).

NOA's mean was 91.35° before chemotherapy, and 86.72° after it, which is not statistically significant. Studies of patients with epidermoid larynx cancer indicate that this parameter is very important to predict response to chemotherapy. The closer the nuclear axis is situated to the perpendicular (90°), the higher the probability of response to chemotherapy. In our paper it was observed that the tumoral nuclei that did not respond to chemotherapy move away from the perpendicularity. NOA's standard deviation was 51.06° before chemotherapy and 43.94° after it, a statistically significant difference ($p < 0.013$). This means that the different axes of the orientation angle of the nucleus with respect to the basal membrane tend to position parallel after chemotherapy.

NFF's mean was 0.75 before chemotherapy and 0.80 after it, without reaching statistical significance ($p < 0.98$), which implies that the shape of the nuclei after chemotherapy is close to a perfect circle (value of 1).

In all studied parameters (except for index of nuclear contour) we registered smaller standard deviations compared to the situation previous to chemotherapy. This larger homogeneity in the morphometric parameters of tumoral cells after chemotherapy indicate the possibility of the existence of a sole tumoral lineage present in the tumor, while previously it is possible that multiple lineages cellular coexisted.

Average of nuclear ellipse was 597.20 before

chemotherapy and 647.75 after it ($p < 0.87$), which supposes a smaller ellipse of the nuclei (the value of the circumference is 1 000).

Average of the index de nuclear contour in our series was 4.16 before chemotherapy and 4.06 after it ($p < 0.58$) (value of completely round nuclear contour = 3.545). Previous epidermoid carcinoma of the oropharynx studies had found a better response to induction poliochemotherapy the bigger the index of the nuclear contour, which meant better response to treatment in cases of nuclei with more irregular contours.¹³ This fact was later confirmed by chemotherapy, since we saw that the cells that had been resistant to this treatment show less irregular nuclear contour indexes.

Based on these results, we conclude, in coincidence with Bourhis,¹⁵ that the analysis of morphometric changes of nuclei of tumoral cells resistant to induction chemotherapy indicates that this treatment could select or induce a more aggressive cellular lineage, and therefore of worse prognosis, which should be considered important when informing the patient in the therapeutical proposals, and during follow-up of these patients.

References

1. Urba SG, Forastiere AA, Wolf GT, Esclamado RM, et al. Intensive induction chemotherapy and radiation for organ preservation in patients with advanced resectable head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 1994 May 12(5): 946-953.
2. De Forni M, Pessey JJ, Daly-Schvitzner NJ. Predictive factors of a complete response to and adverse effects of a CDDP-5FU combination as primary therapy for head and neck squamous carcinomas. *J Laryngol Otol* 1993, Oct: 107 (10): 924-930.
3. Diamond DA, Berry SJ, Jewett HJ, Eggeston JC, Coffey DS. A new method to assess metastatic potential of human prostate cancer relatives: nuclear roundness. *J Urol* 1982, Oct;128(4):729-734.
4. Barrack ER, Coffey DS. The specific binding of estrogens and androgens to the nuclear matrix of sex hormone responsive tissues. *J Biol Chem* 1980, Aug ;255(15):7256-7275.
5. Pardoll DM, Vogelstein B, Coffey DS. A fixed site of DNA replication in eucaryotic cells. *Cell* 1980, Feb;19(2):527-536.
6. Boyd J, Pienta KJ, Getzenberg RH, Coffey DS, Barret JC. Preneoplastic alterations in nuclear morphology that accompany loss of tumor suppression phenotype. *J Nat Cancer Inst* 1991, Jun;83(12):862-866.
7. Wils J, Van Geuns H, Baak J. Proposal for therapeutic approach based on prognostic factors including morphometric and flow cytometric features in stage III-IV ovarian cancer. *Cancer* 1988, May;61(9):1920-1925.
8. Eskelinen M, Lipponen P, Papinaho S, et al. DNA flow cytometry, nuclear morphometry, mitotic indices, and steroids receptors as independent prognostic factors in female breast cancer. *Int J Cancer* 1992, Jun;51(4):555-561.
9. Boysen M, Reith A. Discrimination of various epithelia by simple morphometric evaluation of the basal cell layer. A light microscopical analysis of pseudostratified, metaplastic and dysplastic nasal epithelium in nickel workers. *Virchows Arch* 1983;42(2):173-184.
10. Helliwell TR, Atkinson MW, Cooke TG, et al. Morphometric analysis, ploidy and response to chemotherapy in squamous carcinomas of the head and neck. *Pathol Res Pract* 1989, Nov;185(5):755-759.
11. Briggs RJ, Pienta KJ, Hruban RH, Richtmeier WJ. Nuclear morphometry for prediction of metastatic potential in early squamous cell carcinoma of the floor of the mouth. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992, May;118(5):531-553.
12. De León A. Valor pronóstico de la morfometría y estereología nuclear en pacientes afectados de cáncer epidermoide de laringe. Tesis Doctoral. Salamanca, España. 1995.
13. Santa Cruz S. Valor pronóstico de la morfometría y estereología nuclear en el carcinoma epidermoide de orofaringe. Tesis Doctoral. Salamanca, España. 1996.
14. Amador JM, Esquivias JJ, Ciges M. Estudio citomorfodensitométrico por análisis de imagen de la actividad proliferativa epitelial en el colesteatoma de oído medio. *Acta Otorrinolaring Esp* 1994;45(3):153-159.
15. Bourhis J, Wilson G, Wibault P, et al.. Rapid tumor cell proliferation after induction chemotherapy in oropharyngeal cancer. *Laryngoscope* 1994, Apr;104(4):468-472.
16. Al-Sarraf M, Drelich A, Peppard S. Adjuvant cisplatinum and 5-fluorouracil 96-hour infusion in previously untreated epidermoid cancers of the head and neck. *Proc Asco-Aacr* 1981; 422-428.
17. Bernal AG, Cruz JJ, Sanchez P, Muñoz A, et al. Four day continuous infusion of cysplatin and 5-fluorouracil in head and neck cancer. *Cancer* 1989, May;15(10):1927-1930.
18. Batsakis JG. Tumours of the head and neck. Second edition. En: Squamous cell carcinomas of the oral cavity y and the oropharynx. Cap 6. p. 166. 1980.
19. Rodrigo JP, Martinez JA, Sánchez P, Ramos S, Sanpedro; Suárez C. Amplificación del oncogén c-erbB1 y contenido celular de AND en los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaring Esp* 1996;47(2):697-703.
20. Jin Y, White FH, Yang L. A histological morphometric study of nuclear size in benign and malignant neoplasms of the human cheek. *Histopathology* 1993; 23(3):271-274.
21. Blomjous EC, Schipper NW, Baak JP, et al. The value of morphometry and DNA flow cytometry in addition to classic prognosticators in superficial urinary bladder carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1989, Mar;91(3):243-248.
22. Lipponene PK, Collan Y, Eskelinen MJ. Morphometry in human transitional cell bladder cancer nuclear area and standard deviation of nuclear area-relation to tumor grade (who) and prognosis. *Eur Urol* 1990;17(2):155-160.
23. Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, et al. Prediction of outcome after first recurrence of breast cancer. *Eur J Surg* 1992, Jan;158(1):13-18.
24. Haba R, Miki H, Kobayashi S, Ohmori M. Combined analysis of flow cytometry and morphometry of ovarian granuloma cell tumor. *Cancer* 1993, Dec;72(11):3258-3262.



Relación de la hipoacusia neurosensorial y el síndrome de Q-T largo

*Glicerio-González Jorge, *Navarro-Meza Cristina,
*Arias-Mora José Manuel, *Barragán-Yazgard T,
*Gutiérrez de la Rosa Clara, **García y Otero Alberto

Resumen

El síndrome del Q-T largo es una alteración del sistema eléctrico del corazón que se debe a defectos de la estructura celular cardiaca a nivel de los canales iónicos, esto predispone a estas personas al síncope, pudiendo llegar a tener una falla cardiaca fatal. Este padecimiento puede ser hereditario o adquirido. El que nos ocupa, el hereditario, tiene una variante autosómica recesiva o de Jervell-Lange Nielsen que se asocia con sordera neurosensorial congénita. Material y Método: se realizó un estudio prospectivo, transversal y descriptivo. Se estudiaron un total de 77 pacientes con edades entre 3 meses y 30 años con sordera neurosensorial congénita comprobada en los cuales se realizó un interrogatorio acerca de sus antecedentes, en especial sobre los familiares con historia de síncope. Se procedió a practicarles un electrocardiograma (EKG). A los pacientes con alteración electrocardiográfica o sospecha de Q-T largo se les realizó prueba de esfuerzo. Se excluyó a aquellos con uso de medicamentos capaces de alterar el trazo del EKG. Resultados: se valoraron por completo en 76 pacientes de los cuales resultó uno con trazo de Q-T largo de 40 mm/seg del sexo femenino correspondiente al 1.2% de la población estudiada. La paciente no tiene antecedentes de síncope o muerte súbita. Esta paciente se mantiene bajo vigilancia por un cardiólogo.

Palabras clave: síndrome Q-T largo, síncope, hipoacusia neurosensorial congénita, muerte súbita.

Abstract

Long Q-T syndrome is an alteration of the heart electric system due to cardiac cellular structure defect in the ionic level channels. Patients with these symptoms are predisposed to have syncope, which could even be a fatal cardiac failure. This disease could be hereditary or acquired. The one we are talking about is hereditary and has a recessive autosomic variant or Jervell-Lange Nielsen syndrome that comes with congenital sensorineural hearing loss. We carried out a prospective, transversal, and descriptive study in 77 patients with ages in between 3 months and 30 years with documented congenital sensorineural hearing loss, they were questioned about their family history specially the ones with syncope history. We practiced an EKG on all patients and on the ones we found to have an electrocardiography alteration or a long Q-T we practiced an effort test. Patients who were using drugs that may alter the EKG were excluded from the study. One of the 76 patients who completed the trial had a long Q-T (44 mm/seg) and she didn't have any family history of syncope or sudden dead. She is still under surveillance by a cardiologist.

Key words: long Q-T syndrome, syncope, congenital sensorineural hearing loss, sudden death.

*Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE. Guadalajara, Jal. México.

**Servicio de Cardiología Pediátrica. Hospital del Carmen, Guadalajara, Jal. México.

Introducción

El síndrome de Q-T largo es una anomalía del sistema eléctrico del corazón.¹ El problema es debido a defectos en la estructura de la célula muscular cardíaca en los llamados canales iónicos. Este defecto predispone a las personas afectadas a tener un ritmo cardíaco acelerado (arritmia ventricular) llamado *torsades de pointes* el cual provoca una disminución en el riego cardíaco, con la consecuente pérdida de la conciencia (síncope), pudiendo causar una muerte súbita por falla cardíaca.²

El síndrome de Q-T largo puede ser hereditario (forma genética) o adquirido (inducido por medicamentos). La forma hereditaria tiene dos variantes: la autosómica dominante tipo Romano-Ward con audición normal y la autosómica recesiva o de Jervell-Lange Nielsen, la cual es menos frecuente y se asocia a sordera neurosensorial congénita.³

La frecuencia de la forma hereditaria es más común de lo que podemos imaginar (1:5 000) puede causar hasta 4 000 muertes súbitas en niños y adultos jóvenes en los Estados Unidos por año.⁴

El cuadro clínico usual es un síncope o muerte súbita, que ocurre típicamente durante la actividad física o durante un sobresalto emocional. Se manifiesta más comúnmente durante la adolescencia, pero puede presentarse a los pocos días de vida o durante la edad adulta. Los síntomas pueden ser inicialmente diagnosticados como eventos vagales o ataques epilépticos. Una historia familiar de síncope inexplicable en personas jóvenes durante una actividad física o un estrés emocional, son sugestivos de un síndrome de Q-T largo. Un 30% de los pacientes portadores del síndrome de Q-T largo nunca presentan síntomas, sin embargo, esto no excluye la posibilidad de que esa persona o un familiar pueda manifestarlo.⁵

En 1993 Schwartz et al. establecieron los criterios diagnósticos de esta enfermedad.⁶

1. Hallazgos electrocardiográficos: alargamiento del segmento Q-T, *torsades de pointes*.

2. Historia clínica: síncope, sordera congénita.

3. Historia familiar: familiares con el síndrome de Q-T largo, muerte súbita en familiares directos menores de 30 años.

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de síndrome de Q-T largo.

Hallazgos EKG	Puntos
a) QTc	
>480 mseg	3
460-470 mseg	2
<450 mseg	1
b) <i>Torsades de pointes</i>	1
c) Variantes amplitud T	1
d) T deprimida en 3 derivaciones	1
e) Frecuencia cardíaca baja/edad	0.5
Historia clínica	
a) Síncope	
Con estrés	2
Sin estrés	1
b) Sordera congénita	0.5
Historia familiar	
a) Familiares con síndrome Q-T largo	1
b) Muerte súbita en familiares inmediatos >30 años	0.5

Condiciones

1. En ausencia de medicamentos o alteración conocida que afecta el EKG; 2. QTc calculado con la fórmula de Bazett; 3. $QTc = QT / \sqrt{RR}$; 4. Mutualidad exclusiva; 5. Frecuencia cardíaca debajo de la segunda percentila para la edad; 6. Un mismo miembro familiar no puede ser contado en A y B. *El síndrome de Q-T largo es definido con una puntuación mayor a 4.

Calificación: < 1 punto: poca probabilidad; 2 a 3 puntos: mediana probabilidad; > 4 puntos: alta probabilidad.

A cada uno de estos hallazgos se les dio una puntuación determinada y de acuerdo a la puntuación se determinaron las posibilidades del síndrome de Q-T largo (Tabla 1).

El antecedente de sordera congénita y síndrome de Q-T largo ya había sido considerado en 1937 por Lathman y Munro, quienes describieron a una familia con cónyuges consanguíneos, cuyos cinco hijos presentaron sordera congénita y uno de ellos murió súbitamente.¹ En 1953 Moller reportó el caso de un adolescente con sordera congénita que presentaba frecuentes desmayos y describió, por primera vez, los hallazgos electrocardiográficos de este síndrome.¹

En 1957 Jervell y Lange Nielsen publicaron la primera descripción completa del síndrome de Q-T largo y su asociación con la sordera congénita, y lo llamaron

«Síndrome de Jervell-Lange Nielsen». Romano y Ward reportaron en 1964 un grupo de pacientes con un complejo sintomático similar al reportado por Jervell y Lange Nielsen, pero sin afección auditiva y con otra forma de transmisión genética, presumiblemente autosómica dominante al que denominaron « Síndrome de Romano-Ward».¹

El Dr. Mark Keating y su equipo en 1995 lograron la identificación de los cinco genes responsables de causar el síndrome de Q-T largo y posteriormente, en febrero de 1999, Abbott publicó el hallazgo del sexto gen causal como variante de dos de los anteriores (Tabla 2).⁷

Tabla 2. Biología Molecular.

Denominación del gen	GEN	Ubicación
LQT1	VLQT1	Cromosoma 11
LQT2	HERG	Cromosoma 7
LQT3	SCNA	Cromosoma 3
LQT4		Cromosoma 4q25-27
LQT5	KCNE1	Cromosoma 21
LQT6		Cromosoma 21

Actualmente se siguen investigando las formas de herencia que predisponen a esta enfermedad y su asociación clínica, en pacientes con hipoacusia congénita.

Es básico conocer que los sujetos portadores de estos genes, o sus familiares directos, aun sin manifestación clínica de la enfermedad, pueden presentar la afección cardíaca al ser expuestos a alguno de los medicamentos que cotidianamente utilizamos en nuestra especialidad, por ejemplo: antibióticos del grupo de los macrólidos, quinolonas, antihistamínicos, reguladores de la motilidad intestinal y antimicótico, entre otros, así como las asociaciones de algunos de ellos, recalando que el conocimiento de los riesgos de estos medicamentos es mínimo y, en la mayoría de los casos, se basa en la información emitida como protección por los laboratorios fabricantes de los medicamentos (Tabla 3).

Es de suma importancia que el otorrinolaringólogo conozca la relación patológica entre la hipoacusia neurosensorial congénita y el síncope, específicamente el síndrome de Jervell-Lange Nielsen, con el fin de hacer un diagnóstico precoz de las complicaciones

Tabla 3. Medicamentos que prolongan el segmento Q-T.

Vasoconstrictores	Epinefrina
Antihistamínicos	Terfenadina
	Astemizol
	Difenhidramina
Antibióticos	Eritromicina
	TMP/SMX
	Pentamidina
Cardiovasculares	Quinidina
	Procaínamida
	Desipramida
	Sotalol
	Probucol
	Depridil
Gastrointestinales	Cisaprida
Antimicóticos	Ketoconazol
	Fluconazol
	Itraconazol
Psicotrópicos	Aminotriptilina
	Fenotiacinas
	Haloperidol
	Risperidona
	Primoizida
Diuréticos	Furosemida

cardiológicas y el síndrome de muerte súbita por falla cardíaca. De la misma manera, alertar al gremio de nuestra especialidad en el manejo cuidadoso de los medicamentos que en estos pacientes pueden ocasionar trastornos del ritmo cardíaco.

En nuestro servicio se captan pacientes de nueve estados de la República y en el Centro de Rehabilitación Integral (CRI) DIF se realiza la rehabilitación audiológica a pacientes con trastornos auditivos, pero no se consideran los antecedentes de hipoacusia neurosensorial y síncope, diagnóstico cardiológico y la correcta administración de medicamentos que interfieren con el ritmo cardíaco.

El objetivo del estudio consistió en investigar la frecuencia del síndrome de Q-T largo en pacientes con hipoacusia neurosensorial congénita y sus familiares, con el fin de hacer un diagnóstico precoz y prevenir las complicaciones cardiológicas.

Material y métodos

Decidimos reclutar pacientes que tuvieran confirmado el diagnóstico de hipoacusia neurosensorial

congénita y colaboración de sus familiares para realizar el presente estudio.

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio prospectivo, transversal, descriptivo, lineal y abierto.

Universo de estudio: nuestra población estudiada la conforman 77 pacientes con hipoacusia neurosensorial congénita, cuatro del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Dr. Valentín Gómez Farias del ISSSTE y 73 pacientes del Centro de Rehabilitación Integral del DIF Jalisco.

Criterios de Inclusión: pacientes de ambos sexos menores de 30 años de edad con hipoacusia neurosensorial congénita, con o sin antecedente personal o familiar de síncope. Aceptación personal o de los padres o tutores para participar en el estudio.

Criterios de exclusión: pacientes mayores de 30 años de edad.

Criterios de eliminación: pacientes que no asistieron a su cita de valoración cardiológica.

Variables dependientes: exploración física, valoración audiológica, valoración cardiológica. Variables independientes: edad y sexo.

Se captaron los pacientes en la consulta externa de otorrinolaringología en nuestro hospital y/o en la consulta de rehabilitación audiológica en el Centro de Rehabilitación Integral DIF. Se integraron al grupo de estudio, previa aceptación voluntaria de participar en el estudio; se realizó un interrogatorio dirigido al paciente mediante lenguaje manual o a través de sus familiares llenando un cuestionario y una valoración cardiológica.

Resultados

Se estudiaron 77 pacientes captados de manera secuencial entre los meses de marzo a septiembre de 1999. El rango de edad fue de nueve meses a 30 años, con una media de 15.5 años. Se incluyeron 39 pacientes del sexo masculino y 38 del sexo femenino. La tabla 4 muestra los datos demográficos y los resultados encontrados.

Ningún paciente contaba con una valoración asociada de otorrinolaringología y cardiología. De la muestra, cuatro pacientes pertenecieron al ISSSTE y 73 al Centro de Rehabilitación Integral (DIF). Setenta y cinco pacientes

Tabla 4. Descripción demográfica y resultados encontrados en el grupo de pacientes estudiados.

Características del universo de trabajo

N = 77 Pacientes

Género	
Masculino	39
Femenino	38
Edad	
0-5 años	14%
5-10	10%
11-15	16%
16-20	37%
21-25	17%
26-30	6%
Hipoacusia	
Derecha	22%
Izquierda	19%
Bilateral	59%
Familiar con hipoacusia	
Sí	32%
No	68%
Familiar con síncope	
Sí	21%
No	79%
Familiar con muerte súbita	
Sí	13%
No	87%
Síndrome de Jervell-Lange Nielsen	
Sí	1%
No	99%

fueron producto de embarazo a término, 59 de parto normal y 18 por cesárea.

El diagnóstico de hipoacusia fue realizado en seis pacientes pocas horas después del nacimiento, en 27 a los pocos días después del nacimiento, en 23 a varios meses y en 21 pacientes después de un año de nacidos. El diagnóstico fue realizado por un médico familiar en 16% de los pacientes, en 12.5% por un pediatra y en 70.8% por un otorrinolaringólogo. Veinticinco pacientes (32.4%) tienen antecedentes familiares de hipoacusia.

En 10 pacientes encontramos el antecedente familiar de muerte súbita. Todos los pacientes presentaron hipoacusia neurosensorial profunda. A todos los pacientes el cardiólogo investigador les practicó valoración clínica y cardiológica mediante electrocardiograma, ecocardiograma en un paciente, y prueba de esfuerzo y de mesa inclinada en dos pacientes.

La hipoacusia fue bilateral en 52 pacientes (65%), 17 (22%) presentaron hipoacusia derecha y 15 (19.6 %) izquierda; 52 (67%) pacientes tienen antecedentes familiares de hipoacusia neurosensorial.

Del grupo estudiado, 20 tenían antecedentes personales de síncope y 25 pacientes antecedente familiar de síncope, y fue la madre la que lo presentó con más frecuencia.

El 81 % (62) de los pacientes no presentaron síncope, 19.6% (21) refirieron antecedentes de síncope, 21 % (16) refirieron antecedente familiar de síncope, y 13 % (10) tuvieron antecedente familiar de muerte súbita.

A todos los pacientes se les realizó electrocardiograma en reposo. Siete pacientes presentaron sospecha de Q-T largo u otra cardiopatía y se les realizó Q-T largo corregido con la fórmula de Bazett y sólo dos presentaron Q-T largo de más de 45 m, seg. Sin embargo, uno de ellos tomaba carbamazepina para epilepsia y un antidepresivo, por lo que se le excluyó.

Un paciente presentó PR largo y no asistió a la cita de la prueba de esfuerzo y a un paciente se le realizó un electrocardiograma por antecedente de cardiopatía perinatal. La paciente de 26 años de edad que presentó Q-T largo de 480 m, seg. no refirió antecedente de síncope o muerte súbita familiar y representó el 1.2 % de la población del estudio.

Discusión

En nuestro estudio de una población de niños y jóvenes con hipoacusia neurosensorial congénita, corroborada con estudios audiológicos y/o potenciales evocados auditivos de tallo cerebral, encontramos una prevalencia del 1.2% (un paciente) con síndrome de Jervell-Lange Nielsen, comprobado mediante valoración cardiológica siguiendo los criterios de Schwartz, reuniendo un criterio mayor (Q-Tc prolongado) y un criterio menor (hipoacusia neurosensorial congénita).

Actualmente la paciente se encuentra asintomática, no ha presentado episodios de síncope, aunque pudiera presentarlo al ser sometida a estrés emocional, ejercicio físico importante o al recibir medicamentos que prolongan el segmento Q-T.

Nuestros resultados son similares a los publicados por Ocal et al.⁸ en 1997, quienes reportaron una prevalencia del 0.57% en una población de 350 pacientes con hipoacusia neurosensorial congénita.

Es importante que el otorrinolaringólogo conozca los riesgos de la población con hipoacusia neurosensorial congénita que pueden presentar el síndrome de Q-T largo, y deberá alertar al paciente y a los familiares de la necesidad de valorar cardiológicamente a estos pacientes, con el fin de diagnosticar precozmente esta entidad y manejarlos adecuadamente con un tratamiento que prevenga los riesgos potenciales de síncope y muerte súbita en esta población.

Referencias

1. Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T syndrome. *Am Heart J*. 1975,Mar;89(3):378-90.
2. Schwartz PJ, Locati EH, Napolitano C, Priori, SG. From cell to bedside, the long Q-T syndrome. In: *Cardiac electrophysiology*. Publisher: Elsevier Science. Ed. Number 3. Philadelphia. 1999:1111 pp.
3. Jervell A, Lange Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J*. 1957, Jul;54(1):59-68.
4. Fraser GR, Froggatt P, Murphy T. Genetical aspects of the cardio-auditory syndrome of Jervell and Lange-Nielsen (congenital deafness and electrocardiography abnormalities). *Ann Hum Genet* 1964, Nov;28:133-157.
5. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc*. 1964, Apr;54:103-106.
6. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantu F, Towbin JA, Keating MT, Hammoude H, Brown AM, Chen LS. Long Q-T syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene specific therapy. *Circulation*. 1995, Dec 15;92(12):3381-6.
7. Keating M, Atkinson D, Dunn C, Timothy K, Vincent GM, Leppert M. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science*. 1991, May 3;252(5006):704-706.
8. Ocal B, Imamoglu A, Atalay S, Ercan Tutar H. Prevalence of idiopathic long Q-T syndrome in children with congenital deafness. *Pediatric Cardiol* 1997;Nov-Dec;18(6):401-405.

Carcinoma adenoideo quístico de las glándulas salivales: experiencia en Cuba

*Medina-Suárez Manuel, **Ferbeyre-Binelfa Luis,
 ***Fernández-Mirabal Antonio, **Cruz-González Pablo,
 ****Correa-Pablos Tamara

Resumen

El cilindroma o carcinoma adenoideo quístico es una neoplasia maligna de glándulas salivales frecuente y, respecto de éstas, constituye el tipo histológico más común. Se caracteriza por su crecimiento inicial lento y después acelerado, la recidiva local es frecuente debido a su capacidad para diseminarse por vía perineural y producir metástasis a distancia, en particular al pulmón. Nuestro trabajo describe la experiencia de 10 años en el manejo de estas lesiones en nuestro país. Mediante un estudio retrospectivo y descriptivo de casos de carcinoma adenoideo quístico de glándulas salivales atendidos en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología en La Habana, Cuba, entre 1987 y 1997, se presenta un análisis de variables clínicas y resultados del tratamiento. De un total de 366 casos de neoplasias de glándulas salivales, 52 (14.2%) fueron carcinomas adenoideos quísticos. En estos casos, el rango de edad varió de 20 a 80 años, (edad media = 52 años) y el pico de incidencia registrado correspondió con la sexta década de la vida, en la que ocurrió 46.1% de los tumores. La localización más frecuente de este tumor fue en las glándulas parótidas (30.8%) y el paladar (21.1%). El 34.6% de pacientes del grupo tratado con cirugía y radioterapia postoperatoria vivió cinco años o más, mientras que la cirugía como modalidad terapéutica única se relacionó con 17.3% de pacientes vivos después de cinco años del tratamiento. El cilindroma resultó ser el tumor maligno más frecuente de glándulas salivales. La cirugía seguida de radioterapia fue la modalidad de tratamiento más utilizada (en 51.9% de la muestra) y se relaciona con mayor sobrevida, comparada con el tratamiento quirúrgico.

Palabras clave: cilindroma, carcinoma adenoideo quístico, glándula salival.

Abstract

Cilindroma or adenoid cystic carcinoma is a frequent salivary gland malignancy, its most common histological type. This tumor is characterized by an initial slow growth rate, which is later accelerated. Local recurrence is frequent due to its capability for perineural spreading and produce metastasis at a distance, particularly to the lung. Our paper describes 10 years of experience in the management of these lesions in our country. We present an analysis of clinical variables and treatment results through a retrospective, descriptive study of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands, treated at the National Institute of Oncology and Radiobiology in Havana, Cuba, between 1987 and 1997. Out of the total 366 cases of salivary gland neoplasias, 52 (14.2%) were adenoid cystic carcinomas. In these cases, the age range varied from 20 to 80 years old (mean = 52), and the incidence peak registered corresponded to the sixth decade of life, in which 46.1% of tumors occurred. The most frequent localization were the parotid glands (30.8%), and the soft palate (21.1%). As to patients from the group treated with surgery and postoperative radiotherapy, 34.6% survived for five years or more, while surgery as the only therapeutic option was related to 17.3% of live patients after five years of treatment. Cilindroma turned out to be the most frequent malignant tumor of the salivary glands. Surgery followed by radiotherapy was the most used treatment option (in 51.9% of the sample), which is related to longer survival, compared to surgical treatment.

Key words: cilindroma, adenoid cystic carcinoma, salivary gland.

Especialista en ORL y CCC. Hospital Provincial Ernesto Guevara. Las Tunas, Cuba. **Especialista en Oncología y Cirujano de Cabeza y Cuello. Instituto Nacional de Oncología Radiobiología. La Habana, Cuba. *Especialista en Oncología y Profesor Titular de Cirugía Maxilofacial. Instituto Nacional de Oncología Radiobiología. La Habana, Cuba. ****Especialista en Oncología y Radioterapia del Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.*

Introducción

En el año 1856, Billroth empleó el término "cilindroma" para un inusual tumor de senos paranasales. La histología y descripción de este tumor habían sido precisadas tres años antes por Robin y Laboulbène, pero hasta el año 1942 se analizó profundamente la naturaleza maligna de esta neoplasia por Dockerty y Mayo. Antes del clásico trabajo del año 1953 por Foote y Frazell, estos tumores fueron clasificados equívocamente como un tipo de "adenocarcinoma" o "adenomioepitelioma". Estos autores expresaron preferencia por el término carcinoma adenoideo quístico (CAQ), ya utilizado por James Ewing muchos años atrás.

Los tumores en los que se observan criterios histológicos de CAQ pueden originarse en diversos tejidos, incluyendo glándulas salivales mayores y menores, glándulas lagrimales, piel, esófago, mama, árbol traqueobronquial, cuello del útero, laringe, glándula de Bartolini y próstata.¹

A medida que fueron progresando las técnicas de diagnóstico histopatológico, se desglosaron nítidamente caracteres propios que diferenciaron al CAQ de otros tumores. Eneroth y colaboradores reportaron, en la década de 1960, que el CAQ con patrón histológico de tipo sólido se asocia con una evolución clínica agresiva. Spiro demostró que la estadificación del CAQ es más útil para determinar el pronóstico que otros factores, como tamaño del tumor, grado histológico, invasión perineural, metástasis ganglionares y análisis nuclear del ADN del tumor. Además, en un mismo tumor pueden coexistir todos los patrones histológicos (sólido, cribiforme, etc.) y, en ocasiones, es difícil definir el predominante, para lo cual es necesario estudiar minuciosamente todas las áreas del tumor. Modernas técnicas, como la citometría de flujo, cuantificación de organizadores nucleolares y la detección del p53 nuclear, pudieran ser empleadas como índice pronóstico.²

Actualmente se define al CAQ como un tumor maligno que causa característica afectación perineural y metástasis a distancia, cuya recidiva es frecuente muchos años después del tratamiento inicial, persistente en su crecimiento local, formado predominantemente por células mioepiteliales y algunas células ductales

diferenciadas, y patrones de crecimiento cribiforme, tubular y sólido.²

Los reportes de incidencia del CAQ se han modificado desde la delineación del adenocarcinoma polimorfo de bajo grado (carcinoma ductal terminal, descrito por primera vez en el año 1983 por el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de E.U.), el cual se ha confundido frecuentemente con CAQ. El CAQ ocupa el quinto lugar en frecuencia de tumores epiteliales malignos de glándulas salivales, después del carcinoma mucoepidermoide, adenocarcinoma, adenocarcinoma de células acinares y adenocarcinoma polimorfo de bajo grado. El CAQ es un tumor que afecta predominantemente a adultos entre la cuarta y sexta décadas de la vida, con predominio en el género masculino (relación de 3:2). En una revisión de la literatura, el cilindroma fue reportado como el tumor maligno más frecuente de las glándulas salivales intraorales, lo que concuerda con estudios reportados por Gran Bretaña, Sudáfrica, Japón y Alemania, y contrasta con los reportes del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de E.U., Australia, Nigeria, China y una serie menor reportada por Waldron y colaboradores. Estos estudios indican que el carcinoma mucoepidermoide es más común en la región intraoral y la glándula parótida.^{3,4} Raspall considera que el cilindroma origina alrededor de 23% del total de los tumores malignos de glándulas salivales y, a su vez, es el tumor maligno más frecuentemente localizado en las glándulas salivales menores y en la submaxilar, con una mayor frecuencia en mujeres de 40-60 años de edad.⁵ Respecto de los tipos histológicos, es frecuente el patrón cribiforme (50%), después el patrón tubular, y por último el sólido, que se relaciona con 100% de recidiva.^{3,5}

La glándula parótida, la glándula submaxilar y el paladar son los sitios más afectados. Otros lugares habituales son: labio inferior, espacio retromolar, pilares amigdalinos y glándula sublingual, esta última la localización menos frecuente. El cilindroma ha sido reportado como el más común de los tumores malignos de las glándulas salivales menores, ya que constituye 35% de estas neoplasias, y alrededor de 1% de todas las neoplasias malignas de cabeza y cuello.^{2,3,6}

En Cuba la incidencia de CAQ es elevada, según un estudio realizado en el Instituto Nacional de Oncología

y Radiobiología (INOR) por Ferbeyre y Fernández (1967-1987), quienes describen a este tipo de neoplasia como la más frecuente de los tumores malignos epiteliales de glándulas salivales.⁶

Los objetivos de nuestro trabajo son, además de presentar una revisión bibliográfica, analizar el comportamiento clínico y epidemiológico, así como el manejo terapéutico de este tumor.

Material y métodos

Diseñamos un estudio retrospectivo y descriptivo de todos los pacientes con CAQ de glándula salival atendidos en el INOR (ciudad de La Habana) en el periodo comprendido entre enero de 1987 y diciembre de 1997. Se revisaron los registros de historias clínicas archivadas, correspondientes con diagnóstico anatomopatológico de CAQ en glándulas salivales en un periodo de diez años.

Mediante formatos de captura y procesamiento computarizado se analizaron los datos, aplicando como método estadístico Chi cuadrada para entrecruzamiento de variables, y Kaplan-Meyer para cálculo de sobrevivencia.

Los criterios de inclusión consistieron en pacientes con diagnóstico histológico de CAQ en glándula salival cuyo seguimiento mínimo fuera de cinco años. Se excluyeron todos los casos en los que las historias clínicas se extraviaron, sin histología clara o con datos incompletos.

Resultados y discusión

En la Tabla 1 se muestra la distribución de tumores de glándulas salivales en el INOR en la década de 1987 a 1997, con un total de 366 casos, de los cuales 52 fueron CAQ (14.2%). En comparación, de acuerdo con un estudio de 1986 encabezado por Spiro en el hospital Memorial Sloan Kettering de Nueva York, la frecuencia reportada de tipos histológicos en tumores de las parótidas en 1 778 casos fue la siguiente: carcinoma mucoepidermoide, 32%; carcinoma epidermoide, 16%; carcinoma poco diferenciado, 16%; tumor mixto maligno, 14%; CAQ, 11%; y carcinoma de células acinares, 11%.¹⁴

En 1981 en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de La Habana, Canovas y Fernández

Tabla 1. Neoplasia de glándulas salivales. Revisión de 10 años en INOR (1987-1997).

Tipo histológico de neoplasia	No. de casos	%
Adenoma pleomorfo	161	44.0
Carcinoma adenoideo quístico	52	14.2
Tumor de Warthin	56	15.3
Adenocarcinoma (ADC) (N.O.S)	8	2.2
ADC polimorfo	4	1.1
ADC trabecular	1	0.3
ADC papilar	0	0.0
ADC tubular	1	0.3
Adenocarcinoma poco diferenciado	1	0.3
ADC células basales	1	0.3
Adenomas (S.O.E)	2	0.5
Carcinoma epidermoide	19	5.2
Tumor mixto maligno	11	3.0
Linfoma	7	1.9
Carcinoma mucoepidermoide	6	1.6
Carcinoma indiferenciado	2	0.5
Tumores no epiteliales (S.O.E)	4	1.1
Carcinoma de células acinares	11	3.0
Carcinoma (S.O.E)	7	1.9
Metástasis	6	1.6
Oncocitoma maligno	2	0.5
Cistoadenocarcinoma papilar	2	0.5
Neurofibroma	2	0.5
Hemangiopericitoma	1	0.3
Mixoma	1	0.3
Neurinoma	1	0.3
Lipoma	1	0.3
Linfangioma	1	0.3
Melanoma	3	0.8
Total	366	100.0

Mirabal, en el periodo de 1963 a 1977, reportaron 223 casos de neoplasias malignas de glándulas salivales; de éstas, sólo 102 localizadas en glándulas parótidas, donde el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma predominaron (31.4%), siguieron en frecuencia el CAQ (12.6%) y el carcinoma mucoepidermoide (10.8%).¹⁵

Nuestro estudio incluyó a 52 pacientes, se excluyeron 11 casos por falta de datos. El rango de edad estuvo comprendido entre 20 a 80 años (media = 52) y un pico de incidencia en la sexta década de la vida, en la cual se acumuló 46.1% de casos (Figura 1). El comportamiento de este parámetro es similar con el de otras series.^{5,16,17,18}

Respecto de la proporción hombres/mujeres

Figura 1. Distribución de casos de CAQ por grupo de edad en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de La Habana (1987-1997).

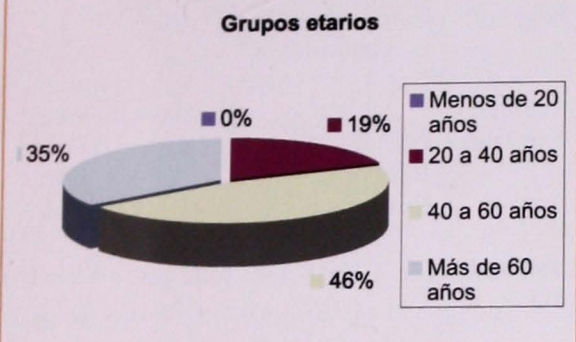


Figura 2. Número de casos de CAQ en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de La Habana (1987-1997).



afectados con CAQ, en nuestro estudio fue de 4:5, que coincide con la reportada por los españoles.^{5,19}

En el presente reporte, la localización del CAQ predominó en las parótidas (30.8%), después en el paladar (21.1%), fosas nasales y senos paranasales (11.5%), mientras que la ubicación en la lengua, encía, suelo de boca, nasofaringe y amígdalas palatinas ocurrió, en cada uno de estos sitios, en 3.8% de casos. Por último, en la mucosa de mejillas o el trígono retromolar la incidencia de CAQ fue de 1.9%.

Otros autores reportan que el paladar es el sitio que con mayor frecuencia se afecta por este tumor, seguido por las glándulas parótidas, submaxilares o sublinguales.²⁰ Algunos coinciden que el CAQ constituye el tumor maligno más frecuente de las glándulas salivales menores, 35% de todas las neoplasias malignas y menos de 1% de todas las neoplasias malignas de cabeza y cuello (Figura 2).

La mayor parte de todos los pacientes (59.6%)

manifestó como motivo de consulta aumento de volumen indoloro de la región; otros síntomas fueron: ardor bucal (17.3%) y odinofagia (15.4%). En cuanto a la consistencia de la tumoración a la palpación, predominó la consistencia firme y dura (67.3%). Perzin y colaboradores reportan en su estudio de cilindroma la presencia de masa indolora en 17.7% de casos, seguida de tumoración dolorosa en 11.2% de pacientes.²² Witt describe en su estudio como síntoma de presentación más frecuente la masa indolora.²¹

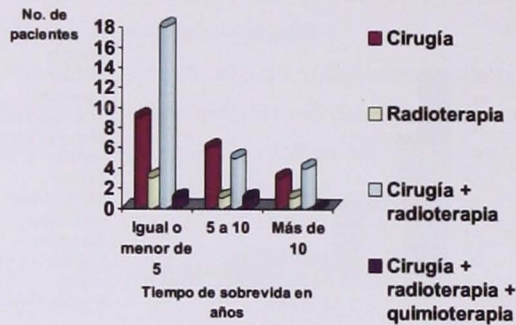
En cuanto a la relación entre el tratamiento inicial y la supervivencia (Tabla 2), se observa que en el grupo tratado con cirugía y radioterapia postoperatoria la supervivencia a cinco años fue de 34.6%, esta opción de tratamiento mostró ser la más utilizada (51.9%). La cirugía, como manejo único, se relacionó con sobrevida a cinco años de 17.3%. Estas dos modalidades de tratamiento se realizaron en 96% de la muestra (Figura 3). Fordice y cols. en un estudio de

Tabla 2. Relación entre tipo de tratamiento y tiempo de sobrevida.

Tipo de tratamiento inicial	Tiempo de sobrevida en años							
	< 5		5 - 10		> 10		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Cirugía	9	17.3	6	11.5	3	5.8	18	34.6
RTP	3	5.8	1	1.9	1	1.9	5	9.6
Cirugía + RTP	18	34.6	5	9.6	4	7.7	27	51.9
RTP + QT	1	1.9	1	1.9	0	0.0	2	3.8
Total	31	59.6	13	25.0	8	15.4	52	100.0

RTP= Radioterapia. QT= Quimioterapia

Figura 3. Sobrevida de los pacientes de acuerdo con el tipo de tratamiento.



veinte años, muestran resultados de supervivencia a cinco, 10 y 15 años de 89%, 67% y 39%, respectivamente.²³

Yoishiro, en 41 pacientes con CAQ que recibieron radioterapia, reportó 43.9% de supervivencia a los cinco años y 20.8% a los diez años.²⁴ Spiro utilizó radioterapia en sólo 4% de casos, y cirugía combinada con radioterapia postoperatoria en 95.9%, obteniendo un índice de sobrevida a los 10, 15 y 20 años de 46%, 34% y 25%, respectivamente.²⁵

El total de recurrencias en nuestra serie fue de 55.7% y la mayor parte de las recidivas aparecieron antes de los cinco años. El tratamiento utilizado para la recurrencia fue, principalmente, radioterapia y, en segundo lugar, la combinación de quimioterapia con radioterapia.

Muchos autores reportan el CAQ como un tumor radio sensible, en el que la radioterapia postoperatoria resulta eficiente para controlar la enfermedad microscópica después de la cirugía inicial, o bien, como terapia paliativa de casos incontrolables.^{26,27} Otros autores reportan que la radioterapia con haz de neutrones y de fotones acelerados ha elevado la tasa de control regional y local a largo plazo.²⁸ La recurrencia local indicada por Spiro en 84 pacientes fue de 47%. En el trabajo de Kim y cols., en los casos de CAQ en senos paranasales, la recurrencia apareció en 32% de pacientes en quienes se empleó predominantemente cirugía y radioterapia.²⁹ En contraposición, existen trabajos que refieren que la radioterapia adyuvante no provoca incremento en la sobrevida, y que algunos CAQ son radio resistentes.^{23,30}

En la Tabla 3 se muestra que las metástasis en nuestra

Tabla 3. Metástasis por CAQ.

Metástasis		No.	%
Regional	G. yugulares	7	13.5
	G. submaxilar	1	1.9
Subtotal		8	15.4
A distancia	Pulmón	8	15.4
	Hígado	1	1.9
	Cerebro	1	1.9
Subtotal		10	19.2
Total:		18	34.6

serie aparecieron en 34.6% de pacientes, las regionales ocurrieron en 15.4% de casos y las distantes en 19.2% de enfermos. La mayoría de autores coincide que las metástasis de CAQ son principalmente a distancia y fundamentalmente al pulmón, con menos frecuencia a ganglios y cerebro.^{5, 8, 11, 14, 16, 31,32}

El cilindroma provoca metástasis, por lo general, al pulmón, en donde su comportamiento es latente, y no es raro encontrar múltiples nódulos pulmonares en un caso asintomático. Existe experiencia en numerosos centros donde tratan las metástasis al pulmón con buenos resultados. En el caso del Memorial de Nueva York, de 99 casos con metástasis pulmonares por cáncer de cabeza y cuello, 24 fueron de glándulas salivales y 16 por CAQ. Mazer y Robbins publican una serie de 63 pacientes operados por metástasis a pulmón de tumores de cabeza y cuello, de los cuales 13 fueron CAQ.³³

La relación entre fallecidos y años de seguimiento en nuestra serie fue analizada, encontrándose que la mayoría de las defunciones ocurrió antes de los cinco años (28.8% de pacientes fallecidos), entre cinco y diez años de evolución la mortalidad fue de 25%; finalmente, después de diez años la mortalidad registrada correspondió a 15.3% (Tabla 4).

En total fallecieron 69.2% de casos. En nuestro estudio no pudimos establecer diferencias en cuanto a patrones celulares, que muchos autores han referido como factor pronóstico para la mortalidad.^{31,33,34}

En nuestro país el cilindroma es el tumor maligno más frecuente de glándulas salivales (14.2% del total). La cirugía más radioterapia fue la modalidad de

Tabla 4. Total de fallecidos y tiempo de seguimiento.

	Tiempo de seguimiento							
	<=5 a		5 - 10 a		>=10 a		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Pacientes con carcinoma adenoideo quístico	15	28.8	13	25.0	8	15.4	36	69.2
Total	15	28.8	13	25.0	8	15.4	36	69.2

tratamiento más utilizada (51.9% de la muestra), y se relaciona con mayor sobrevida que la cirugía sola. Se ratifica la radioterapia postoperatoria como método estándar en el manejo de los casos operados de cilindroma.

Referencias

- Spiro RH, Huvos AG. Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma. *Am J Surg* 1992; 164: 623-27.
- Azumi N, Battifora H. The cellular composition of adenoid cystic carcinoma. An immunohistochemical study. *Cancer* 1987; 60: 1589-1598.
- John ME, Batsakis JG. Adenoid cystic carcinoma of the lagrimal glands. *J Laryngol Otol* 1975; 89: 641-644.
- Cowie UJ, Pointon RC. Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. An immunohistochemical study. *J Oral Pathol* 1986; 15: 308-318.
- Raspall G. Glándulas salivales en: Cirugía maxilofacial. Ed Med Panam 1997; 19: 439-466.
- Ferbeyre L, Fernández A. Tumor mixto de glándulas salivales. Estudio de veinte años. Tesis INOR, (C. Habana) 1983:6-12.
- Gnepp DR, Chen JC, Warren C. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of minor salivary glands. An immunohistochemical and clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 1988; 12:461-468.
- Greiner TC, Robinson RA, Maves MD. Adenoid cystic carcinoma. A clinic pathologic study with flow cytometric analysis. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 711-720.
- Gunhan O, Euren G, Demiriz m, Can C, et al. Expression of s-100 protein, epithelial membrane antigen, CEA and alpha-fetoprotein in normal salivary glands and primary salivary glands tumor. *J Nihon Univ Sch Dent* 1992; 34: 240-248.
- Cowi VJ, Pointon RC. Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Clin Radiol* 1984; 35: 331-333.
- Batsakis JG, Luna MA, Ed Nagger A. Histopathology grading of salivary gland neoplasms: Adenoid cystic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 1007-1009.
- Chaudhry AP, Seifert C, Cutter LS, et al. Histogenesis of adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. Light and electron microscopy study. *Cancer* 1986; 58:72-82.
- Fonseca I, Suarez J. Adenoid cystic carcinoma: a study of nucleolar organizer region (AgNOR) counts and their relation to prognosis. *J Pathol* 1993; 169:255-258.
- Spiro RH. Salivary neoplasms: Overview of 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg* 1986; 8: 177-184.
- Canovas EP, Fernández MA. Comportamiento clínico-patológico de las neoplasias malignas de las glándulas parótidas. 15 años en el INOR (1963-1977) INOR.(C. Habana) 1981: 24-8.
- Roy B. Tumor of salivary glands. In: De Vita V, Hellman S, Rosenberg S. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Ed Lippincott 1997, Sta Ed: 830-842.
- Shah JP, Inde JK. Salivary gland tumors. *Curr Prob Surg* 1990; 27: 775-883.
- Malignant epithelial tumors. Adenoid cystic carcinoma in Armed Forces Institute of Pathology (AFIP). *Salivary glands tumors*. Ed Raven Press 1995: 203-358.
- Zaragosi JM, Campos JJ. Tumores epiteliales de las glándulas salivales in Llopis AF, Campos JJ. *Patología de las glándulas salivales*. Ed Omega1995:157-160.
- Ledesma MC, Ortiz MG. Tumores malignos de glándulas salivales. Estudio de 35 años. *Rev Mex Inst Nac Cancer* 2000; 46 (3):167-170.
- Witt RL. Adenoid cystic carcinoma of the minor salivary glands. *Ear Nose and Throat Jour* 1988; 70 (4): 218-222.
- Perzin KH, Gullane P, Clairmont AC. Adenoid cystic carcinoma arising in salivary glands. *Cancer* 1978; 42: 265-289.
- Fordice J, Kershaw C, El Nagger A, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: Predictors of morbidity and mortality. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125 (2): 149-152.
- Yoichiro H. Analysis of adenoid cystic carcinoma treated by radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. Mosby 1992; 74 (2): 251-155.
- Spiro RH, Thaler HT, Hicks WF. The importance of clinical staging of minor salivary glands carcinoma. *Am J Surg* 1991; 7: 571-582.
- Kaplan MJ, John ME, Cantrel RW. Chemotherapy for salivary gland cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 95 (2): 165-170.
- Eisenberger MA. Supporting evidence for an active treatment program for advanced salivary gland carcinoma. *Cancer Treatment* 1985; 69 (3): 319-321.
- Buchholz T, et al. Neutron radiotherapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 747-752.
- Kim GE, Park HC, Keum KC, et al. Adenoid cystic carcinoma of the maxillary antrum. *Am J Otolaryngol* 1999; 20 (2): 77-81.
- Suen JY, John ME. Chemotherapy for salivary glands cancer. *Laryngoscope* 1982; 92 (3): 235-239.
- Spiro H. Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin. *Am J Surg* 1997; 174: 495-498.
- Rosay J. Major and minor salivary glands tumor in surgical pathology Ackermann. Ed Mosby 1998; (12) CD.
- Mazer TM, Robbins KT, et al. Resection of pulmonary metastasis from squamous carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1998; 156: 238-242.
- Coldman A, Elwood J. Examining survival data. *Can Med Assoc J* 1979; 121: 1065-1071.

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



PRONTO

Diagnóstico temprano versus tardío como factor del cáncer de laringe en el Hospital General de México: análisis retrospectivo de 10 años

* Fernández-Velásquez Óscar, Chavolla-Magaña Rogelio, Cervantes-Zúñiga Isaías, Labra-Herrera Alberto, Caire y González-Jáuregui Alberto

Resumen

Los objetivos de este estudio fueron determinar la situación epidemiológica del cáncer de laringe, conocer los tipos de tratamiento utilizados con base en su estadificación, y evaluar la actividad tumoral postratamiento en pacientes con diagnóstico temprano o tardío. Se revisaron expedientes de pacientes diagnosticados y tratados en el Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, así como los derivados a los servicios de Radioterapia y Oncología de este nosocomio, en el periodo del 1º de enero de 1990 al 31 de diciembre de 2000. Integramos un grupo de estudio con 98 pacientes, 92 hombres (93.87%) y seis mujeres (6.12%), relación 15:1. La edad promedio de los casos fue de 64.50 años. Respecto de la estadificación del cáncer, en cuatro pacientes (4.1%) el estadio fue 0; en 13 (13.2%) estadio I; 10 (10.2%) en estadio II; 20 (20.4%) en estadio III; y 51 (52.0%) en estadio IV. El tratamiento que se practicó con mayor frecuencia consistió en laringectomía total con radioterapia secundaria. Las complicaciones ocurrieron en 21 pacientes, siete (33.3%) de ellos presentaron fístula faringocutánea postquirúrgica; la infección y/o dehiscencia de la herida quirúrgica sucedió en cuatro pacientes (19%). Se logró establecer actividad tumoral en 61 pacientes con seguimiento promedio de 22 meses, encontrando mayor actividad tumoral en el grupo de pacientes con diagnóstico tardío (estadios III y IV), lo cual resultó estadísticamente significativo ($p < 0.05$). La incidencia y situación epidemiológica del cáncer laríngeo en nuestra institución, según lo recabado en este estudio, son similares a los de otras series de la misma especie.

Palabras clave: cáncer de laringe, epidemiología, Hospital General de México, actividad tumoral, estadio.

Abstract

The study's objectives were to determine the epidemiology of larynx cancer, acknowledge the types of treatment used according to staging, and to evaluate tumoral activity after treatment in patients with early diagnosis compared to those with late diagnosis. We revised the charts of patients who were diagnosed and treated in the Otorhinolaryngology and Head and Neck Department and of those routed to this hospital's Radiotherapy and Oncology Departments with this disease from January 1st 1990 to December 31st 2000. Staging and established handling, tumoral activity, and complications were all contemplated, collating the complete clinical record, study reports and biopsies. By integrating a study group of 98 patients, 92 male (93.87%) and six female (6.12%), a 15:1 ratio was established. As to age, the average was 64.50 years old. In regards to staging, we got four patients (4.1%) in stage 0, 13 (13.2%) in stage I, 10 (10.2%) in stage II, 20 (20.4%) in stage III, and 51 (52%) in stage IV. The most frequent treatment was total laryngectomy with secondary radiotherapy. As to complications, these occurred in 21 cases, seven patients (33.3%) presented pharyngocutaneous fistula; four patients (19%) presented infection and/or dehiscence of the surgical wound. Tumoral activity was established in 61 patients with average follow-up of 22 months, finding a higher tumoral activity in the group of patients with late diagnosis (stages III and IV), $p < 0.05$. Incidence and epidemiologic status of larynx cancer in our institution are similar to other series of the same kind.

Key words: larynx cancer, epidemiology, Hospital General de Mexico, tumoral activity, staging.

* Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital General de México, México, D.F.

Introducción

El cáncer laríngeo es un problema de salud muy importante, las estadísticas en todo el mundo indican que su incidencia tiende a incrementar. Esto, en buena parte, es debido a que una de las tendencias epidemiológicas en los países desarrollados y algunos en vías de desarrollo es el aumento en la expectativa de vida; como consecuencia, la cantidad de personas mayores de 70 años aumenta y, también, la frecuencia de lesiones malignas.¹

En el siglo pasado se consideraba que el cáncer de laringe era una enfermedad muy rara y, a menudo, el diagnóstico era tardío; sin embargo, en la actualidad representa 1 a 2.2% del total de tumores malignos reportados y su diagnóstico se realiza más oportunamente.^{1,2} En los últimos decenios la incidencia de esta patología ha aumentado progresivamente, sobretodo en los lugares más industrializados.

La disfonía es un síntoma cardinal temprano, su evolución es progresiva y, en estadios avanzados, se acompaña de disfagia, dolor y obstrucción respiratoria. La disfonía temprana es producida por la alteración en el patrón vibratorio durante la movilidad de las cuerdas vocales. Si el diagnóstico se realiza oportunamente, el pronóstico es muy favorable; la curación más asequible se obtiene con cirugía conservadora o radioterapia. Así, cuando el diagnóstico del carcinoma temprano o localizado en la región glótica de la laringe es oportuno, ésta es una de las neoplasias malignas más curables en cabeza y cuello.^{2,3,4} En cambio, para los estadios tardíos o avanzados, es necesaria la laringectomía o faringolaringectomía, con disección radical de cuello y tratamiento multidisciplinario con radioterapia o quimioterapia, y la morbilidad a cinco años aumenta considerablemente.^{5,6,7,8,9}

Según la clasificación TNM, los estadios 0, I y II integran al grupo de carcinoma temprano o incipiente, y el término tardío a los estadios III y IV. Estos términos no son los más apropiados, debido a que la estadificación se refiere a la extensión de la enfermedad y no al rango de crecimiento, por lo que son más exactos los siguientes: localizado, en lugar de temprano, y avanzado, en lugar de tardío.^{10,11}

El propósito de este estudio es mostrar la situación epidemiológica actual del cáncer de laringe en uno de

los centros de concentración más importantes del país. Otros objetivos son: conocer los tipos de tratamiento utilizados con base en su estadificación y resaltar la importancia del diagnóstico oportuno.

Material y métodos

Se revisaron expedientes de los pacientes diagnosticados y tratados por cáncer de laringe en el Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, así como los pacientes derivados a los Servicios de Radioterapia y Oncología, en el periodo del 1° de enero de 1990 al 31 de diciembre de 2000, cuyo expediente clínico contuviera datos respecto de la estadificación y manejo establecido, historia clínica completa, reportes o estudios de gabinete, biopsias positivas o definitivas para cáncer laríngeo, así como tratamiento médico y/o quirúrgico.

En el presente estudio se analizaron las siguientes variables: edad del paciente; género; localización del tumor; estadio clínico de acuerdo al TNM; factores de predisposición; factores de riesgo, como consumo de alcohol, exposición a hidrocarburos o consumo de tabaco; tipo de tratamiento, como quirúrgico, radioterapia, quimioterapia, solos o combinados; y la relación de éstos con la estadificación de la enfermedad. Los datos anteriores se agruparon para su análisis estadístico.

Se empleó estadística descriptiva mediante distribución de frecuencias, medidas de tendencia central y de dispersión. Para evaluar la actividad tumoral con respecto al diagnóstico temprano o tardío, se utilizó la prueba de X², tomando como nivel de significancia mínima un valor p de 0.05.

Resultados

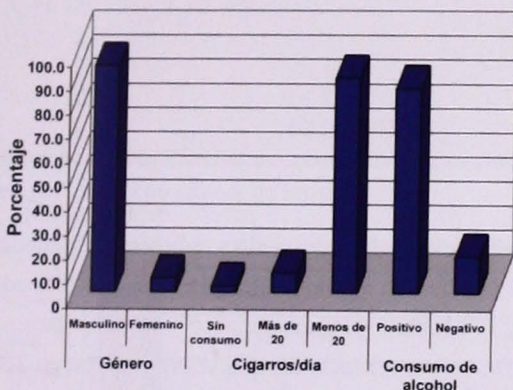
Se reunieron 182 expedientes y, de éstos, se excluyeron 84 por estar incompletos, o porque los pacientes abandonaron su protocolo de estudio o recibieron el tratamiento fuera de la institución. Se integró un grupo de estudio con 98 pacientes. La incidencia de cáncer de laringe se obtuvo del cociente 182 pacientes/10 años por persona, y resultó en 18.2 casos por año.

La edad promedio de los pacientes fue de 64.50 años, (rango = 40 a 93, desviación estándar = 14.40).

Tabla 1. Género y factores de riesgo en 98 pacientes con cáncer de laringe.

Características		No. de pacientes	Porcentaje
Género	Masculino	92	93.08%
	Femenino	6	6.01%
Cigarros/día	Sin consumo	3	3.00%
	Más de 20	8	8.16%
	Menos de 20	87	88.07%
Consumo de alcohol	Positivo	83	84.60%
	Negativo	15	15.03%

Figura 1. Género y factores de riesgo en 98 pacientes con cáncer de laringe.



De 98 pacientes con diagnóstico histológico confirmado de cáncer de laringe, 92 casos correspondieron al género masculino (93.87%) y seis al femenino (6.12%), y se estableció una relación de 15:1.

En cuanto a factor de riesgo por consumo de tabaco, 88.7% de los pacientes consumieron 20 o menos cigarrillos al día, en promedio 11 cigarrillos/día (rango= 1 a 40) y tiempo promedio de consumo de 37 años. El 85% de casos reportó consumo de alcohol, y en 83.5% de pacientes se asoció el consumo de tabaco con el de alcohol. Únicamente tres sujetos negaron tabaquismo y alcoholismo (Tabla 1 y Figura 1).

El 99% de pacientes refirió como síntoma inicial disfonía, cuya duración media fue de 8.72 meses (rango= 1 a 26 meses). En cuanto a las características y determinación de las etapas del cáncer, cuatro pacientes (4.1%) se encontraron en estadio 0; 13 (13.2%) en estadio

Tabla 2. Distribución de pacientes de acuerdo con el estadio del cáncer de laringe al momento del diagnóstico.

Estadio	Características	Porcentaje	No. de pacientes
T	Tis	4.0%	4
	T1	14.3%	14
	T2	10.2%	10
	T3	23.5%	23
	T4	47.9%	47
N	N0	74.4%	73
	N1	13.2%	13
	N2	10.2%	10
	N3	2.0%	2
M	M0	96.9%	95
	M1	3.1%	3
Estadio	0	4.1%	4
	I	13.2%	13
	II	10.2%	10
	III	20.4%	20
	IV	52.0%	51

Figura 2. Distribución de pacientes de acuerdo con el estadio del cáncer de laringe al momento del diagnóstico.

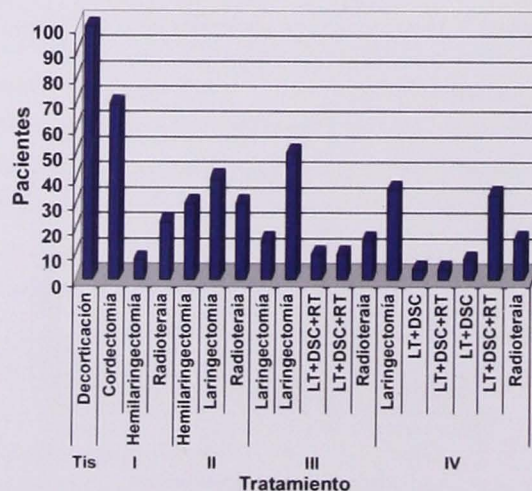


I; 10 (10.2%) en estadio II; 20 (20.4%) en estadio III; y 51 (52.0%) en estadio IV (Tabla 2 y Figura 2).

En la Figura 3 se presenta lo referente a los diferentes tipos de tratamiento, incluyendo a los muy conservadores y recientes (decorticación endoscópica láser), a los tradicionales (cordectomía, hemilaringectomía,

Tabla 3. Tratamiento de acuerdo con el estadio del cáncer de laringe.

Estadio	Tratamiento	Porcentaje	No. de pacientes
Tis	Decorticación endoscópica, incluyendo láser	100.0%	4
I	Cordectomía	69.2%	9
	Hemilaringectomía	7.7%	1
	Radioterapia	23.0%	3
II	Hemilaringectomía + RT	30.0%	3
	Laringectomía total	40.0%	4
	Radioterapia	30.0%	3
III	Laringectomía total	15.0%	3
	Laringectomía total + RT	50.0%	10
	LT + DSC + RT	10.0%	2
	LT + DSC + RT	10.0%	2
	Radioterapia	15.0%	3
IV	Laringectomía total + RT	35.3%	18
	LT + DSC	3.9%	2
	LT + DSC + RT	3.9%	2
	LT + DRC	7.8%	4
	LT + DRC + RT	33.3%	17
	Radioterapia	15.7%	8

Figura 3. Tratamiento de acuerdo con el estadio del cáncer de laringe.

laringectomía, radioterapia sola o en combinación con alguno de los anteriores) y el tratamiento del cuello en forma selectiva o radical.

El tratamiento se decidió de acuerdo con la extensión y estadificación del tumor. La modalidad terapéutica más utilizada fue laringectomía total con radioterapia secundaria en 28 pacientes, seguida de laringectomía total

con disección radical de cuello y radioterapia secundaria en 17 pacientes, ambas contempladas para los estadios III y IV (Tabla 3 y Figura 3).

De las complicaciones que se presentaron en 21 de los 98 pacientes, la más frecuente fue la fístula faringocutánea postquirúrgica en siete pacientes (33.3%), cinco de ellos en estadio IV, uno en estadio III y otro en estadio II; la infección y/o dehiscencia de la herida quirúrgica ocurrió en cuatro pacientes (19%) (Tabla 4 y Figura 4).

En 61 pacientes se logró establecer un seguimiento promedio de 22 meses de la actividad tumoral después del tratamiento primario. Los enfermos en estadio 0 no presentaron actividad tumoral; en dos pacientes en estadio I la actividad tumoral fue regional; en un paciente en estadio II la actividad tumoral fue local; y en dos, fue regional. Respecto de los casos en estadio III, un paciente desarrolló recurrencia local; dos presentaron actividad regional; y en dos se registró actividad a distancia. Finalmente, en cuanto al estadio IV, en dos pacientes se observó actividad tumoral local; en tres, actividad tumoral regional; y en 10, metástasis a distancia (Tabla 5 y Figura 5).

Con los datos anteriores, y para comparar y analizar

Tabla 4. Complicaciones después del tratamiento en pacientes con cáncer de laringe.

Complicaciones	Porcentaje	No. de pacientes
Fístula faringo-cutánea postquirúrgica	33.3%	7
Fístula faringo-cutánea postradioterapia	9.5%	2
Hipocalcemia	4.8%	1
Estenosis faringoesofágica postquirúrgica	4.8%	1
Estenosis faringoesofágica postradioterapia	14.2%	3
Hipotiroidismo postradioterapia	4.8%	1
Infección o dehiscencia de la herida quirúrgica	19.0%	4
Mediastinitis y/o neumonía	4.8%	1
Fístula traqueoesofágica	4.8%	1

Figura 4. Complicaciones después del tratamiento en pacientes con cáncer de laringe.

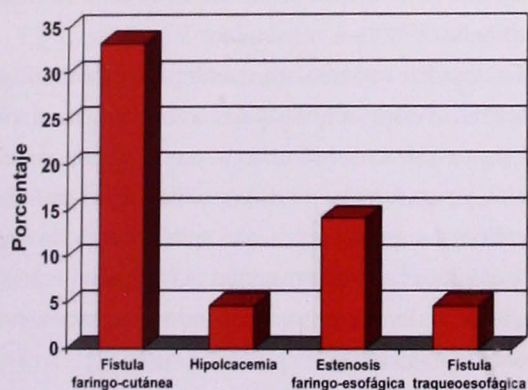


Tabla 5. Actividad tumoral de acuerdo con el estadio del cáncer de laringe.

Estadio	Actividad	Porcentaje tumoral	No. de pacientes
O (n=3)	Sin	100.0%	3
	Local	0.0%	0
	Regional	0.0%	0
	Distancia	0.0%	0
I (n=10)	Sin	80.0%	8
	Local	0.0%	0
	Regional	20.0%	2
	Distancia	0.0%	0
II (n=8)	Sin	62.5%	5
	Local	12.5%	1
	Regional	25.0%	2
	Distancia	0.0%	0
III (n=12)	Sin	58.3%	7
	Local	8.3%	1
	Regional	16.7%	2
	Distancia	6.7%	2
IV (n=28)	Sin	46.4%	13
	Local	7.1%	2
	Regional	10.7%	3
	Distancia	35.7%	10

Figura 5. Actividad tumoral de acuerdo con el estadio del cáncer de laringe.

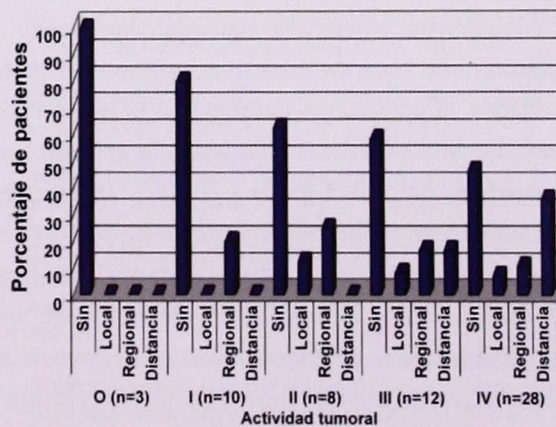


Tabla 6. Actividad tumoral de los pacientes de acuerdo con el estadio del cáncer de laringe.

	A	B	Total
Con actividad	5	20	25
Sin actividad	16	20	36
	21	40	61

en forma estadística la actividad tumoral después del tratamiento primario en pacientes con diagnóstico temprano o tardío, se dividió a estos pacientes en dos grupos. El grupo A incluyó a los estadios 0, I y II; y el grupo B, a los estadios III y IV. Por consiguiente, en ambos grupos se estudió la actividad tumoral durante 22 meses después del tratamiento primario, y se calificó simplemente como presente o ausente.

En el grupo A se encontraron cinco pacientes con actividad tumoral y, en 16, ésta estuvo ausente; en

cambio, en el grupo B, 20 pacientes presentaron actividad neoplásica y 20 pacientes no (Tabla 6).

Discusión

En la literatura médica mundial existen múltiples reportes que analizan las características epidemiológicas y el tratamiento del cáncer de laringe en diversos centros oncológicos. En forma general, los cánceres pequeños sin fijación laríngea o sin invasión ganglionar se tratan exitosamente con radioterapia o cirugía de escisión con rayo láser. Se puede escoger la radioterapia para casos avanzados con el objetivo de intentar preservar la voz, en caso de enfermedad grave intercurrente o enfermedad avanzada, y reservar la cirugía para el rescate de estos casos.¹²

De manera similar a lo reportado en la literatura, en este estudio no se encontraron metástasis a distancia en caso de tumor en estadio T2 o menor, y las excursiones quirúrgicas en ausencia de evidencia clínica o tomográfica de metástasis no se realizaron en nuestro servicio. La disección selectiva de cuello ante la sospecha de diseminación regional fue realizada con éxito, y las disecciones radicales y modificadas fueron llevadas a cabo en forma ortodoxa y sin evidencia de recurrencia posterior.

Actualmente existe una marcada controversia en cuanto a qué tipo de tratamiento brinda mejores resultados, el tratamiento quirúrgico o la radioterapia, independientemente del estadio. Más aún, si un paciente es tratado de una u otra forma y el cáncer recurre, otra opción terapéutica puede ser intentada. Respecto a esto, ambas corrientes muestran resultados similares alentadores. Por ejemplo, si después de una hemilaringectomía ocurre recidiva o recurrencia, el paciente puede ser salvado con laringectomía o radioterapia; si ésta falla, es posible intentar el rescate con cirugía parcial o total, dependiendo del momento en que se detecta la recurrencia.¹³ Es precisamente esta dicotomía en el tratamiento lo que ha dado pie a un ávido interés por la publicación de artículos que exponen las ventajas y desventajas de una y otra modalidad, así como el avance en el conocimiento y mejoría en la expectativa de vida. Cuando un cáncer laríngeo es demasiado extenso como para practicar resección transoral, la hemila-

ringectomía es una opción. Con este último procedimiento también es posible preservar la calidad de la voz, no sólo con radioterapia. Además, la tasa de recurrencia en este caso es también baja y, si ésta ocurre, es más fácil la cirugía secundaria que si se decidiera radioterapia en forma primaria. Otro argumento a favor de la cirugía puede ser que con ésta no hay posibilidad de promover carcinomas metacrónicos posteriores o inclusive recurrencias.¹⁴

En algunas series de carcinomas laríngeos tempranos que exhiben a la radioterapia como el estándar de oro, no se hace referencia a que en la mayor parte de casos la biopsia fue curativa y la radioterapia sólo jugó un papel secundario. Por otro lado, en la mayoría de ocasiones un argumento para escoger la radioterapia es la edad y salud general del paciente, así como la preferencia de éste para no ser operado y el objetivo de preservar mejor la calidad de voz. Sin embargo, como hemos mencionado, esto no ocurre así en todos los casos y los rangos de supervivencia a dos y cinco años son muy similares para uno y otro esquema de tratamiento, de tal forma que es consecuencia lógica que la tendencia actual sea la de un tratamiento combinado.^{12,13,14}

En nuestro servicio, en cuanto al cáncer laríngeo temprano, observamos una tendencia a la opción quirúrgica por considerarla menos agresiva para la función y para la vida, y más específica. Es el caso de la decorticación endoscópica con aplicación de láser, la cordectomía y la hemilaringectomía vertical u horizontal que, como se ha expuesto, no en todos los casos afectan la función o la voz.¹⁵

En el caso del tratamiento con láser se han reportado rangos de control local superiores a los de cirugía convencional y similares a los de radioterapia; además, la preservación del órgano y la función se ha mencionado hasta siete veces superior en comparación con la radioterapia. En nuestro servicio se aplicó correctamente este recurso en cuatro pacientes, en los cuales no se ha encontrado recurrencia.¹⁵ Sin embargo, para casos más avanzados, recurrentes o especiales, la radioterapia es una opción bien reconocida, también efectiva, y puede ser preferida por algunas personas por no alterar demasiado la calidad de la voz.^{16,17,18} La mejor comparación en todos los casos debe ser la satisfacción

del paciente y el éxito del primer tratamiento con relación a la etapa del tumor.

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran claramente la asociación entre el diagnóstico temprano de esta patología y la menor actividad tumoral posterior a tratamiento primario, infiriéndose de esta forma un mejor pronóstico para estos pacientes (se estableció una relación estadísticamente significativa). Ésta es la razón para hacer hincapié en el diagnóstico temprano del cáncer de laringe, ya que en la mayoría de las publicaciones actuales se muestran buenos resultados del tratamiento en todos los casos, independientemente de la vertiente de tratamiento.

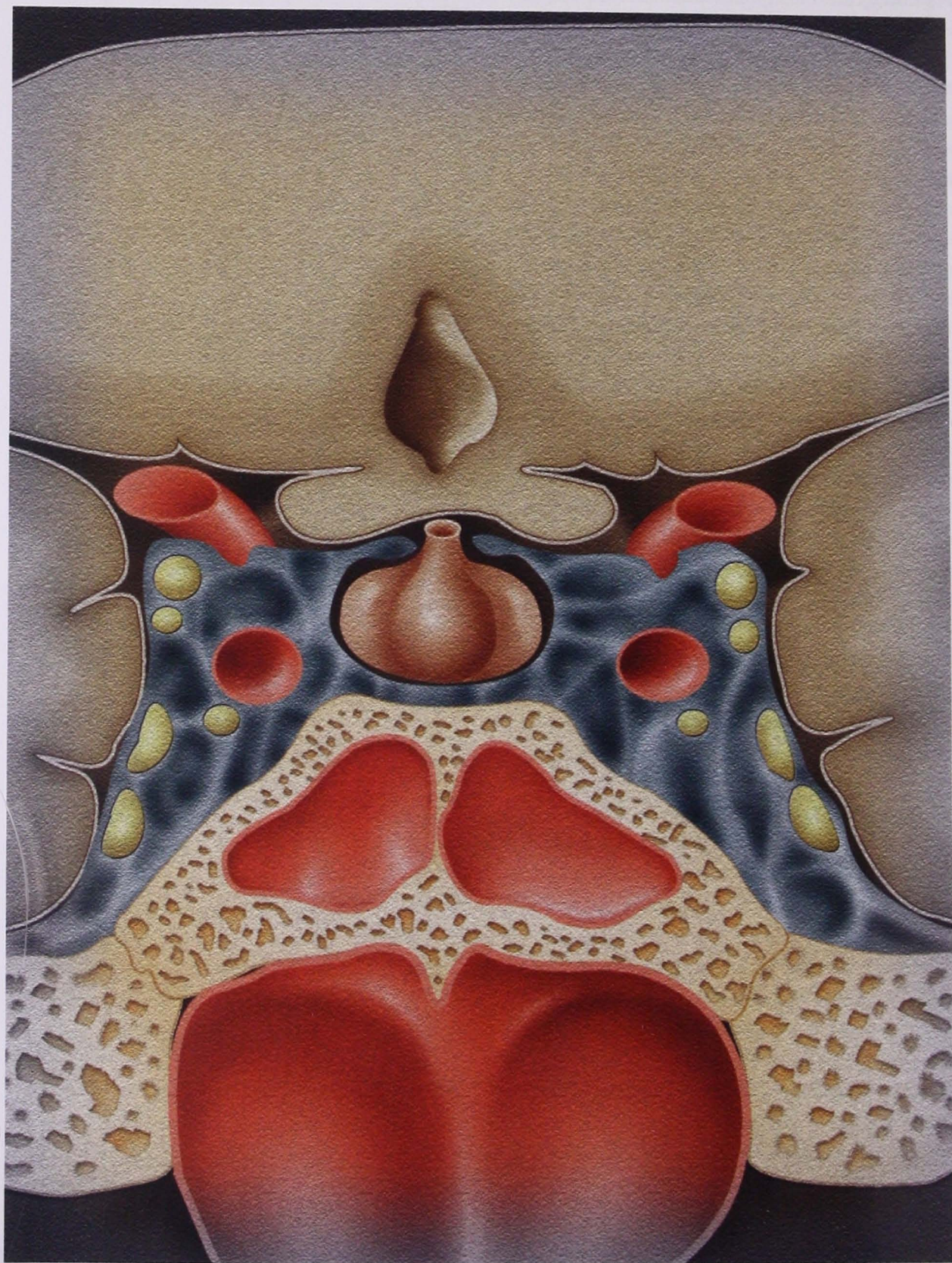
La incidencia y situación epidemiológica del cáncer laríngeo en nuestra institución, según lo recabado en este estudio, son muy similares a los de otras series de la misma especie. Los tipos de tratamiento para el cáncer laríngeo empleados en el Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello de nuestra institución son los adecuados y están a la vanguardia, con base en lo reportado por la actual literatura mundial especializada.

El resultado del tratamiento multidisciplinario del cáncer laríngeo en nuestro nosocomio es el deseado, tanto para la radioterapia como para la cirugía. Se corrobora además que en la mayor parte de los casos los pacientes tratados en forma combinada alcanzan una mejor expectativa y calidad de vida, en comparación con su práctica unitaria. De tal forma que la radiación y las cirugías parciales o radicales se relacionan con resultados similares, si preservar la vida del paciente es el objetivo deseado.

En nuestro estudio se estableció claramente que la actividad tumoral regional y a distancia, así como el número de complicaciones, durante el periodo de seguimiento alcanzado son mayores en caso de cáncer laríngeo avanzado. Se infiere directamente que la calidad de vida y sobrevida es mucho menor cuando el diagnóstico se realiza tardíamente.

Referencias

1. Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Seminars in Oncology* 1994; 21(3): 281-288.
2. Traserra J. Otorrinolaringología. En: Principios terapéuticos del cáncer de laringe. Ed. Doyma. 1992. España. pp. 561-569.
3. Cummings WC. Otolaryngology head and neck surgery. En: *Conservation laryngeal surgery*. Mosby. 1992. St. Louis Missouri. pp. 2200-2228.
4. Smith J, Jonas T, Myers E, et al. Management and outcome of early glottic carcinoma. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2002, Apr; 356-364.
5. Myers EN, Wagner RL, Johnson JT. Microlaryngoscopic surgery for T1 glottic lesions: A cost effective option. *Annals Otology Rhinology and Laryngology* 1994; 103: 28-30.
6. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of head and neck. *New England Journal of Medicine* 1990; 323 (Pt 12): 795-801.
7. Arriagada R, Eschwege F, Cachin Y, et al. The value of combining radiotherapy with surgery in the treatment of hypopharyngeal and laryngeal cancers. *Cancer* 1983; 51(Pt 10): 1819-1825.
8. Bourhis J, Wibault P, Lusinchi A, et al. Status of accelerated fractionation radiotherapy in head and neck squamous cell carcinomas. *Current opinion in Oncology* 1997; 9(Pt 3): 262-266.
9. Hansen O, Overgaard J, Hansen HS, et al. Importance of overall treatment time for the outcome of radiotherapy of advance head and neck carcinoma: dependency on tumor differentiation. *Radiotherapy and Oncology* 1997; 43(Pt 1): 47-51.
10. Loré, JL. Atlas de cirugía de cabeza y cuello. Editorial Panamericana 1990. Buenos Aires; p 886-937.
11. Larynx. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual Philadelphia, In Larynx; Lippincott-Raven Publishers, 5th ed. 1997, p 41-46.
12. Bailey JB. Early glottic carcinoma, in Bailey J Byron. *Head and Neck Surgery Otolaryngology*, Lippincott-Raven Publishers, 1998 Philadelphia, p. 1703-1725
13. Sessions RB, Harrison LB, Forastiere AA. Tumors of the larynx and hypopharynx. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, ed. *Cancer principles and practice of Oncology* 1997; Pa. Lippincott-Raven Publishers, 5th. Ed., p. 802-829.
14. Tucker. Anatomy of laryngeal cancer. In Alberti PW, Bryce DP, *Workshops from the Centennial conference on Laryngeal Cancer*. Appleton Century Crofts, 1976, New York.
15. Damm M, Sittel Ch, Streppel M, et al. Transoral Laser of CO2 for surgical management of glottic carcinoma in situ. *Laryngoscope* 2000; Vol. 110, p. 1215-1221.
16. Mackenzie RG, Franssen E, Balogh JM et al. Comparing treatment outcomes of radiotherapy and surgery in locally advanced carcinoma of the Larynx: a comparison limited to patients eligible for surgery. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2000; Vol.47 (1), p.65-71.
17. Lawrence W, De Santo, Kerry D, et al. Early Glottic Cancer. *American Journal of Otolaryngology* 1994; 15 (Supl.4), p 242-249.
18. Quynh Thu, Takamiya M, Hui Kuo S, et al. Treatment results of carcinoma in situ of the glottis. *Achieves otolaryngology Head and Neck surgery* 2000; Vol. 126, pp. 1305 -1312.



Abordaje a la región selar: comparación prospectiva del abordaje transepto esfenooidal vía endonasal (Cottle) contra vía sublabial

*Aulis-González Alejandro, **Romero-Vera Juan

Resumen

Existen diferentes abordajes a la región selar, cada uno se relaciona tanto con un determinado grado de exposición de ésta como con una frecuencia de complicaciones; por ello, efectuamos un estudio prospectivo y descriptivo para comparar el grado de exposición del piso selar de la vía endonasal (Cottle) contra el de la vía sublabial en el abordaje transepto esfenooidal de pacientes con tumor selar, así como para identificar las secuelas y complicaciones de cada vía. Durante el periodo de enero de 2001 a agosto de 2001, se incluyeron 12 pacientes con diagnóstico de tumoración selar, los cuales fueron distribuidos de forma aleatoria en dos grupos (seis casos por cada uno). En el primer grupo se practicó la vía endonasal (Cottle) y en el otro la vía sublabial para el abordaje transepto esfenooidal. El neurocirujano empleó una medición nominal para valorar la exposición que se obtuvo durante el abordaje; también se registraron las complicaciones y secuelas del mismo, y los pacientes fueron evaluados en los días 8, 15, 21, 30 y 60 después de la cirugía. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de Chi cuadrada. En los dos abordajes se obtuvo una adecuada exposición, siendo igual para la vía sublabial como para la endonasal, así como similar la incidencia de las complicaciones. En conclusión, obtuvimos igual exposición con el abordaje transepto esfenooidal vía sublabial o vía endonasal.

Palabras clave: abordaje transepto esfenooidal, abordaje endonasal, abordaje sublabial, tumor selar.

Abstract

There are different approaches to sellar region, each related to a certain degree of the region's exposure, and to frequency of complications. For that reason, we carried out a prospective, descriptive study in order to compare the degree of exposure of the sellar floor by endonasal access (Cottle), versus sublabial access in transsphenoidal approach of patients with sellar tumor, and to identify sequels and complications in each one. Between January 2001 and August 2001, 12 patients were included with diagnosis of sellar tumor, and were randomly distributed into two groups, six patients in each. The endonasal access (Cottle) was performed in one group, and the sublabial access in the other one for a transsphenoidal approach. The neurosurgeon used nominal measurement to value exposure obtained during the approach; also registered were its sequels and complications, and patients were evaluated on the 8th, 15th, 21st, 30th, and 60th day after surgery. Statistical analysis was done through chi square test. In both ways of access an adequate exposure was obtained, being the same in both. To conclude, we obtained equal exposure with the transsphenoidal approach, either by sublabial or endonasal access.

Key words: transsphenoidal approach, endonasal access, sublabial access, sellar tumor.

* Residente de ORL. ** Jefe del Servicio de ORL. Servicio de Otorrinolaringología del Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines. Veracruz, Veracruz, México

Introducción

Para el tratamiento quirúrgico de los tumores hipofisarios se requiere acceso externo (transcaneal), el cual es realizado por un neurocirujano a través de abordaje transeptoefenoidal (ATSE), en conjunto con un otorrinolaringólogo. En los últimos 30 años ha incrementado el ATSE, pues provee una excelente exposición, se relaciona con sangrado escaso, proporciona rápido acceso, la morbimortalidad asociada es baja y durante el período postoperatorio el paciente refiere menos quejas.^{1,2}

El diagnóstico diferencial de lesiones selares incluye: adenomas pituitarios, craneofaringiomas, tumores quísticos, quistes benignos, y otras lesiones menos comunes como aneurismas, carcinomas de células escamosas y metástasis.^{3,4,5}

Las lesiones pueden ser indistinguibles y aparecer clínica y radiológicamente como adenomas pituitarios. Las lesiones son primarias de la fosa selar o surgen de la región paraselar e invaden la silla turca. Estas lesiones ocupan espacio y pueden causar alteraciones en la función de la pituitaria; si se extienden a la región paraselar, también son causa de alteraciones visuales.

Las modalidades de imagen moderna tales como tomografía computada (TC) y resonancia magnética nuclear (RMN) son una herramienta complementaria importante para la investigación del diagnóstico diferencial de la lesión.⁴ Los ATSE a la región selar y paraselar presentan diferentes modalidades, las cuales han variado a través del tiempo y se relacionan con baja morbilidad, menos alteraciones cosméticas y preservación de la anatomía y función de la nariz.

El otorrinolaringólogo no debe asumir el tratamiento quirúrgico de las lesiones hipofisarias sin el adecuado apoyo neuroquirúrgico, siendo recíproco para este último.^{6,7}

En la actualidad existen múltiples estudios comparativos de los abordajes cuyo resultado es adecuado. Los más aceptados son los transeptoefenoidales (maxilar-premaxilar) y sublabial transeptoefenoidal.^{1,3,6,7,8,9}

Las complicaciones de los ATSE están reportadas en la literatura, que considera como mayores a las siguientes: fístula postoperatoria de líquido cefalorraquídeo,

hemorragia intracraneal, hipopituitarismo, diabetes insípida permanente, hidrocefalia, meningitis, muerte, degeneración permanente de la agudeza visual; y las complicaciones menores consisten en: diabetes insípida transitoria, epistaxis, perforación septal, hematoma sublabial y septal.^{2,3,5,7,9,10}

Los abordajes iniciales para tumores selares eran los intracraneales. En 1893, Caton y Paul emplearon una ruta lateral subtemporal, que originalmente sugirió Horsley para la resección de tumores pituitarios, quien la mejoró después (entre 1904 y 1906) para reducir la mortalidad a 20%. En 1905, Krause describió una craneotomía anterior como abordaje, ya que en otras series diferentes a la de Horsley la mortalidad reportada era de 50 a 80%.⁷

En 1897, Giordano describió un abordaje transeptoefenoidal mediante resección osteoplástica de la pared anterior del seno frontal. Schloffer, en 1907, modificó este procedimiento al practicar una incisión en el dorso nasal dividiéndolo y resecando el septum, cornetes y una porción de la maxila.

Moszkowicz describió el uso de un colgajo mediofacial rotándolo dentro de la silla para prevenir complicaciones posquirúrgicas, como fístulas de líquido cefalorraquídeo y meningitis. En 1909, Hirsch abordó al seno esfenoidal usando una resección submucosa del septum nasal de Killian preservando la separación septal de las fosas nasales. Después, Chiari preservó el septum utilizando como abordaje una etmoidectomía externa.^{7,8,9}

Kanave, en 1909, propuso un cambio en el sitio de la incisión para que ésta se practicara subnasal en U invertida y permitiera la reflexión completa de la nariz.

En 1910, Halsted introdujo la incisión sublabial y en 1912 Harvey Cushing la emplea con una resección submucosa de Hirsch y fundamentó este abordaje por proveer una buena exposición y evitar cicatrices faciales. Entre 1910 y 1925, Cushing operó 231 tumores pituitarios con esta técnica y a pesar de no contar con antibióticos, esteroides o microscopio quirúrgico, reportó una mortalidad de 5.6%.^{6,7,8} La causa primaria de mortalidad en los abordajes fue infección, mientras la mortalidad en los abordajes transcaneales fue predominantemente debida a hemorragias postoperatorias y edema. Con la introducción de antibióticos,

esteroides y microscopio quirúrgico, los abordajes a la silla fueron retomados y disminuyeron la morbilidad y mortalidad.^{7,8}

Los reportes de las técnicas de abordaje extracraneal (transeptales, transetmoidales, transmaxilares y transpalatinas) indicaron las siguientes ventajas: excelente exposición, vía directa y limitado sangrado, en comparación con los abordajes intracraneales.^{6,7,8,9}

Cottle et al., en 1958, describieron el abordaje maxilopremaxila, un acceso seguro al septum nasal, con mínimas secuelas posquirúrgicas y cuya viabilidad es mayor.¹¹ Jules Hardy, en 1971, reintroduce el ATSE en Norte América, lo difundió y fue bien aceptado para la resección de tumores pituitarios.^{7,12}

El objetivo de este estudio fue comparar la exposición mediante vía endonasal (Cottle) vs. vía sublabial del piso selar en el ATSE, e identificar las secuelas y complicaciones de cada vía.

Material y métodos

Se incluyeron en el estudio a 12 pacientes referidos del Servicio de Neurocirugía al servicio de Otorrinolaringología del Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines en Veracruz, Veracruz, con el diagnóstico de tumoración selar, entre el 1º de enero de 2001 al 31 de agosto de 2001.

El diseño del estudio fue un ensayo clínico, considerándose como variables independientes al ATSE vía endonasal (Cottle) y al ATSE vía sublabial. Las variables dependientes consistieron en exposición del piso selar y la presencia de complicaciones y secuelas.

De todos los pacientes se obtuvo historia clínica y exploración otorrinolaringológica; también se solicitaron tomografía computarizada de senos paranasales para valorar la neumatización del seno esfenoidal, así como estudios preoperatorios y valoración preanestésica. Los pacientes se numeraron y asignaron en forma aleatoria a uno de los grupos, después programamos el procedimiento quirúrgico en forma conjunta con el servicio de neurocirugía.

En el primer grupo de seis pacientes se practicó la vía sublabial y en el segundo la endonasal. El cuidado postoperatorio inmediato tuvo lugar en terapia intensiva, y después, en el área de hospitalización.

No se incluyeron a los pacientes con ATSE previo, perforación septal o infección nasal aguda o crónica. Se clasificó al tumor de acuerdo con la clasificación radiológica de Hardy, con base en el tamaño y relación anatomopatológica; esto es, adenomas de 10 mm o menos de diámetro se consideran microadenomas, y los mayores de 10 mm, macroadenomas. Los microadenomas se clasifican en:

Grado 0: cuando su contorno es normal y la silla turca está intacta

Grado I: si sobresalen localmente y la silla turca está intacta

Grado II: mayores de 1 cm, con silla selar intacta

Grado III: parcial destrucción de la silla turca

Grado IV: total destrucción de la silla

Además, los macroadenomas se clasifican de A a E, de acuerdo con su extensión supraselar y extraselar:

A: simétrica en la cisterna supraselar

B: hacia el receso del tercer ventrículo

C: completamente anterior al tercer ventrículo

D: intracraneal e intradural

E: extracraneal-extradural

Esta clasificación orienta la planeación quirúrgica y se correlaciona con los riesgos quirúrgicos.¹³

En los pacientes del primer grupo se practicó un ATSE vía sublabial mediante los siguientes pasos: incisión en región gingival de incisivo lateral a incisivo lateral, levantamiento de la mucosa hasta la apertura piriforme, abertura de acceso a las fosas nasales, resección de espina nasal anterior sin separarla del septum, transfixión y elaboración de túneles anteriores e inferiores, identificación de rostrum y ostium esfenoidal, retiro de lámina perpendicular y lateralización de cartilago cuadrangular, apertura de ventana en la pared anterior del seno esfenoidal y retiro de mucosa, colocación de rinoscopio de Hardy, apertura de ventana en el piso selar, y confirmación de acceso a la silla turca mediante una radiografía transoperatoria, momento en el cual inició el tiempo quirúrgico de neurocirugía para resección tumoral.

En el segundo grupo se procedió con un ATSE vía endonasal (Cottle) mediante los siguientes pasos: hemitransficción derecha ampliada hacia el piso de la fosa nasal (en ocasiones se extendió de la incisión del

piso de fosa nasal hasta el ala nasal para evitar desgarro de la piel), elaboración de túneles anteriores e inferiores, identificación de rostrum y ostium esfenoidal, retiro de lámina perpendicular del etmoides, lateralización de cartílago cuadrangular, retiro de la pared anterior esfenoidal, colocación de rinoscopio de Hardy y abertura de ventana en el piso selar, momento en que inició el tiempo quirúrgico de neurocirugía. Después de la resección tumoral, procedimos a: empaquetar la silla turca con fascia, colocar hueso en la ventana selar y obliterar al seno esfenoidal con grasa. Después se repuso el septum óseo y colocamos puntos transeptales.

A los dos grupos se les colocó vendaje nasal y taponamiento nasal anterior, este último se retiró en el séptimo día del postoperatorio.

El grado de exposición selar se calificó mediante medición ordinal en: excelente, buena, regular, mala y nula.

Las valoraciones postoperatorias se efectuaron durante los ocho días de hospitalización y en los días 7, 15, 21, 30 y 60.

En la hoja de recolección de datos se registraron complicaciones y secuelas inherentes al abordaje y a la resección tumoral, tales como complicaciones transoperatorias (sangrado, hipotensión persistente, apertura de aracnoides), complicaciones mayores (fístula posquirúrgica de líquido cefalorraquídeo, hemorragia intracraneal, hipopituitarismo, diabetes insípida permanente, hidrocefalia, meningitis, degeneración visual aguda permanente, muerte) y complicaciones menores (diabetes insípida transitoria, epistaxis, perforación septal, hematoma en la herida).

Los resultados se analizaron con prueba de Chi cuadrada para determinar diferencias estadísticas entre los grupos.

El protocolo se registró en el comité científico local de investigación; asimismo, los pacientes firmaron hoja de consentimiento informado. El estudio cumplió con los acuerdos de Helsinki para la investigación clínica en humanos, de la 29ª Asamblea Médica Mundial de Tokio de 1975, y con las normas de la Ley General de Salubridad del país.

Resultados

Se estudiaron 12 pacientes con diagnóstico de

tumoración selar y un rango de edad entre los 23 a 63 años (media = 42.3); tres (25%) pacientes correspondieron al género masculino y nueve (75%) al femenino. Cuatro (33%) pacientes presentaron acromegalia, dos (16%) galactorrea, cinco (41%) cefalea, seis (50%) disminución de agudeza visual, dos (16%) amaurosis, uno (9%) pérdida de peso, uno (9%) crisis convulsiva y uno (9%) síntomas generales.

Dos pacientes no fueron incluidos durante el reclutamiento por presentar sinusitis aguda, de acuerdo a la valoración tomográfica. Tres (25%) pacientes habían sido previamente sometidos a abordaje quirúrgico mediante craneotomía.

En la valoración de los pacientes mediante tomografía computada del seno esfenoidal 11 (91%) presentaron tumor selar y uno (9%) paraselar.

De acuerdo con la clasificación de Hardy, el estadio tumoral prequirúrgico en los pacientes fue el siguiente: grado II A, cinco (41%) casos; grado II B, un (9%) caso; y grado II C, cinco (41%) casos. En un paciente se estableció el diagnóstico de silla turca vacía (Figura 1).

Figura 1. Distribución de pacientes con tumor selar de acuerdo con la clasificación de Hardy para adenomas pituitarios.

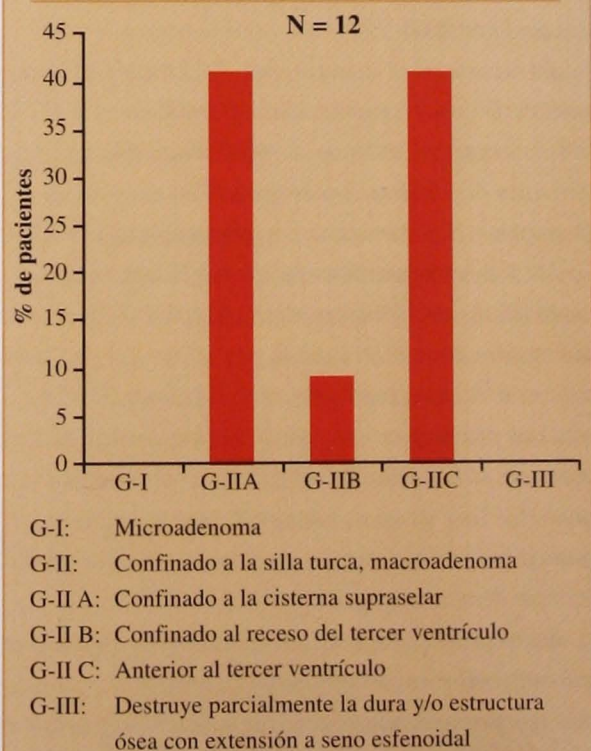
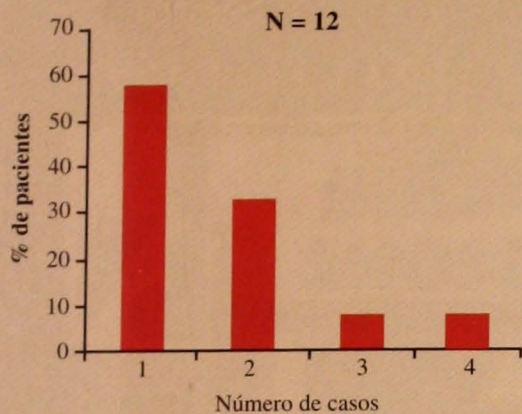


Figura 2. Hallazgos postquirúrgicos con el abordaje transeptoefenoidal.

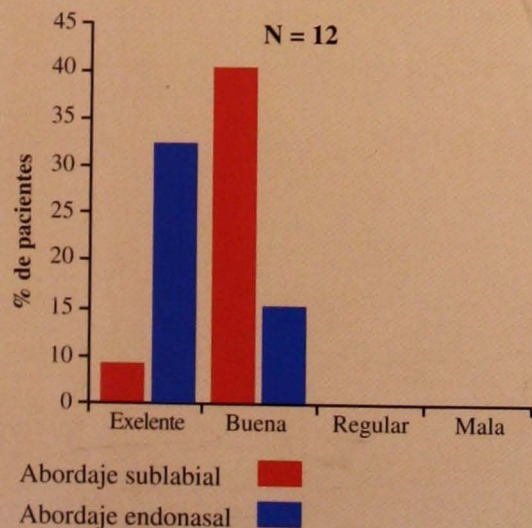


1. Tumoración sólida
2. Tumoración mixta (sólida y quística)
3. Fibrosis
4. Síndrome de silla turca vacía

Como hallazgo postquirúrgico se encontró tumoración sólida en siete (58%) pacientes; sólida y quística en cuatro (33%) casos; y síndrome de silla turca vacía en uno (9%) (Figura 2).

Cuatro (33%) pacientes presentaron desviación septal, la cual no causó alguna complicación y se corrigió durante el abordaje.

Figura 3. Exposición de la región selar con el abordaje sublabial y el endonasal.



Respecto de la vía endonasal, la exposición del piso selar fue excelente uno (9%) caso, y buena en cinco (41%) pacientes. En cuanto al abordaje sublabial, se calificó como excelente en cinco (33%) casos, y buena en dos (16%) (Figura 3).

Las complicaciones transoperatorias consistieron en apertura de aracnoides en dos (16%) casos. Las complicaciones mayores fueron hipopituitarismo en uno (9%) caso. Registramos las siguientes complicaciones menores: diabetes insípida transitoria en uno (9%) paciente, cicatriz con alteración cosmética en dos (16%) casos en quienes se practicó el ATSE vía endonasal, hematoma en la herida quirúrgica sublabial en uno (9%) paciente, hipoalgesia transitoria en el labio superior en uno (9%) caso, y uno (9%) sujeto presentó sinusitis.

Del análisis estadístico resultó una $X^2 = 3.08$, con una $p > 0.05$, por lo que se consideró que no hay diferencias estadísticas significativas respecto de las variables entre los procedimientos; sin embargo, se recomienda incrementar la muestra para obtener posibles diferencias.

Discusión

El abordaje transeptoefenoidal hacia la región selar ha demostrado su efectividad.^{1,2,5,6,7,8} Sin embargo, las diferencias en los resultados de los abordajes dependen de la experiencia de los cirujanos.

En la literatura se han descrito múltiples abordajes a la región selar, tales como el sublabial descrito por Hardy,⁷ endonasal,² transpalatino,^{6,9} transeptoefenoidal^{6,16} y transnasal endoscópico.¹⁴

La presentación clínica de nuestra serie fue similar a lo reportado en la literatura.^{3,4} La agudeza visual disminuida, cefalea, acromegalia y galactorrea fueron los principales síntomas.

Los abordajes sublabial y endonasal proveen diferentes grados de exposición a la silla turca, y cada uno presenta ventajas y desventajas.

Los resultados de este estudio concordaron con los reportes previos respecto de la baja morbilidad de los ATSE para remover los adenomas hipofisarios.

Las ventajas de la vía sublabial son: mejor exposición a la región selar, menor tensión de los tejidos y, por tanto, menor incidencia de complicaciones como laceraciones,

perforación septal, sangrados posquirúrgicos y cicatriz en la región facial; sus desventajas son: posible contaminación bacteriana oral, complicaciones dentales y alteraciones anatómicas de la columna y punta nasal.

La vía endonasal tiene la ventaja de ser discretamente más rápida, con lo cual disminuye el tiempo quirúrgico y en pacientes con acromegalia se realiza con menor grado de dificultad; sin embargo, muchas veces es necesario extender la incisión y realizar alotomía para disminuir la tensión de los tejidos, con el objetivo de prevenir desgarros de piel y alteraciones cosméticas. En nuestra serie se presentó en dos (16%) pacientes.

La cirugía transesfenoidal ha demostrado ser un procedimiento seguro y eficaz para el tratamiento de lesiones selares, debido a que se relaciona con baja morbilidad (0-0.8%),^{1,3,10} en nuestro estudio la mortalidad fue de 0% y la única complicación grave consistió en hipopituitarismo en un (9%) paciente, porcentaje que se encuentra dentro de lo reportado en la literatura (1.7 al 64.3%).^{3,10}

La degeneración aguda visual ocurre en 0.6% de casos en los que se practica abordaje de la región selar, puede ser secundaria a manipulación de nervios craneales o del quiasma óptico.^{3,10} En nuestra serie no ocurrió ninguna lesión aguda y dos pacientes presentaron leve mejoría de su alteración visual prequirúrgica.

Dentro de las complicaciones menores en nuestro estudio se presentó un caso de diabetes insípida transitoria (9%), lo cual coincide con la literatura.¹⁰

La incidencia de fístula de líquido cefalorraquídeo manifestada como rinorrea ocurre en 1.6 a 9.6% de pacientes en quienes se practica resección de adenoma; tal complicación no ocurrió en ninguno de nuestros casos; sin embargo, se presentaron dos casos de apertura de aracnoides, y fueron considerados como complicaciones transoperatorias. La apertura de las aracnoides es causada por su prolapso y ruptura dentro de la silla turca, o más comúnmente, por lesión durante el acto quirúrgico al resecar el tumor. Así, un buen empaquetamiento del seno esfenoidal con fascia y tejido graso ayuda a prevenir esta complicación. Por su parte, el uso de antibióticos durante el periodo de taponamiento nasal ayuda a prevenir el desarrollo de infecciones sinusales y meningitis.

Agradecimientos

Un especial agradecimiento al Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del CMN de Veracruz, por su apoyo durante la realización de este trabajo, así como a los médicos adscritos al Servicio de Otorrinolaringología por sus consejos y a mis compañeros residentes de generación.

Referencias

1. Gras Albert JR, Hurtado García J.F, Domínguez Escribano JR, Pico Alfonso AM. Transseptosphenoidal-transnasal approach for microsurgery of hypophyseal tumours. *An Otorrinolaryngol Ibero Am* 1996;23(2):201-212.
2. Cohen S, Pacios A. Cirugía selar y paraselar transesfenoidal: experiencia en 57 casos. *An Orl Mex* 1995;40(1):13-16.
3. Turner HE, Adams CB, Wass JA. Pituitary tumors in the elderly: a 20-year experience. *Eur J Endocrinol* 1999, May;140(5):383-389.
4. Iqbal J, Kanaan I, Al Homsy M. Non-neoplastic cystic lesions of the sellar region presentation, diagnosis and management of eight cases and review of the literature. *Acta Neuroch* 1999;141(4):389-387.
5. Turner HE, Adams CB, Wass JA. Transsphenoidal surgery for microprolactinoma: an acceptable alternative to dopamine agonists? *Eur J Endoc* 1999, Jan;140(1):43-47.
6. Cohen S. Los abordajes transesfenoidales a la región selar y paraselar. *An Orl Mex* 1997;42(4):208-214.
7. Yanagisawa K, Sasaki CT. Complications of sublabial transseptal transsphenoidal hypophysectomy. In: *Complications in head and neck surgery*. Eisele, David. Mosby electronic library of Otolaryngology. Philadelphia. 1996.
8. Spencer WR, Levine JM, et al. Approaches to the sellar and parasellar region: a retrospective comparison of the endonasal-transsphenoidal and sublabial-transsphenoidal approaches. *Otolaryngology HNS* 2000;122(3):367-379.
9. Mattox DE, Carson BS. Transpalat transsphenoidal approach to the sellar in children. *Skull Base Surgery* 1999;1(3):177-182.
10. Persky MS, Brunner E, et al. Preoperative complications of transseptosphenoidal excision for pituitary adenomas. *Skull Base Surgery* 1996; 6(4):231-235.
11. Cottle MH, Loring RM, Fischer GG, et al. The "maxilla-premaxilla" approach to extensive nasal septum surgery. *Arch Otolaryngol* 1958, Sep;68(3):301-313.
12. O'Malley BW, Nuss DW, Janecka IP. Surgery of the previous and middle cranial base. En: *otolaryngology head and neck surgery*. Cummings ChW. Mosby, St Louis, Missouri. 1998. pp. 3356-3380.
13. Sloan A, Black K, Becker D. Lesions of sella turcica. En: *Surgery of the skull base*. Paull J. Donald. Lippincott-Raven publishers. Philadelphia. 1998. pp. 555-582.
14. Durand S, Gómez A, Pane P. Resección endoscópica transnasal de adenoma hipofisiario, técnica quirúrgica. *Rev Orl Mex* 1996;41(2).

asp

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: GSK GlaxoSmithKline

INICIO

QUIENES SOMOS ?

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

REGISTRESE

SOLO PARA SOCIOS

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

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 Médico 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.

Reacción osteogénica en el oído del cobayo ante trasplante de cóclea fetal y sobrevida de células ganglionares del trasplante

*Peñaloza-López Yolanda, *Ortega-Rangel Juan Ambrosio, *De Gortari-Gorostiza Eduardo, *Ruiz-Bautista Mariano, *Huesca-Hernández Fabiola, *Verduzco-Mendoza Antonio, *Espinosa-Villanueva Jesús

Resumen

En los últimos 40 años, se ha realizado un enorme esfuerzo para conocer los mecanismos implicados en la muerte y sobrevida de los epitelios sensoriales, con la finalidad de trasplantarlos en caso de su pérdida. Los objetivos de nuestro trabajo consistieron en estudiar los cambios tisulares que ocurren en el oído del receptor y la sobrevida del trasplante de cóclea fetal aplicada, a través de la ventana redonda, en la rampa timpánica del cobayo adulto. En este trabajo se analizaron los cambios histológicos observados en los días 4, 15 y 21 después de trasplantar tejido coclear de cobayo fetal en adultos de la misma especie. La parte apical de la cóclea fue extraída de tres fetos de cobayo sacrificados en la última semana de gestación. La mitad de cada fragmento de cóclea fue aplicada en la rampa timpánica del oído izquierdo de un cobayo adulto receptor, mientras que el oído derecho se consideró como control. Los tres cobayos receptores fueron sacrificados, uno el día 4, otro el día 15 y el último el día 21 después del trasplante para resear las áreas temporales izquierda y derecha de cada uno, incluirlas en celoidina y obtener cortes histológicos de ellas. Los cortes fueron estudiados con un microscopio fotónico y mostraron evidencia de preservación de células del ganglio espiral de la cóclea transplantada después de cuatro días de la intervención. En los dos especímenes de los cobayos sacrificados en los días 15 y 21 se observaron reacciones osteogénicas en la rampa timpánica del oído receptor. Se discute el significado de estos resultados para el debate actual sobre trasplantes cocleares y en el contexto de estudios previos llevados a cabo por Hughes y otros desde 1992.

Palabras clave: trasplante de cóclea, cobayo, sobrevida de neuronas, ganglio espiral, rampa timpánica, reacción osteogénica.

Abstract

In the last 40 years, an enormous effort has been made to acknowledge mechanisms implied in the death and survival of sensory epithelia, with the purpose of transplanting them in case of loss. Our paper's objectives were the study of tissular changes occurring in the recipient's ear, and survival of applied fetal cochlear transplant, through round window, in the tympanic ramp of an adult guinea pig. In this study we analyzed histological changes observed on the 4th, 15th, and 21st day after transplanting cochlear tissue from a guinea pig fetus into adults of the same species. The apical part of the cochlea was extracted from three guinea pig fetuses, put to sleep on the last week of gestation. Half of each fragment of the cochlea was applied to the tympanic ramp in the left ear of a recipient adult guinea pig, while the right ear was considered as control. The three recipient guinea pigs were then put to sleep, one on the 4th, another on the 15th, and the last one on the 21st day after the transplant in order to resect the left and right temporal areas in each one, include them in celloidin, and obtain histological cuts of them. Cuts were studied through photonic microscope and showed evidence of preservation of spiral ganglion's cells from the transplanted cochlea, four days after intervention. In both specimens of guinea pigs put to sleep on the 15th and 21st days, osteogenic reactions in the recipient ear's tympanic ramp were observed. The meaning of these results is discussed for the present debate on cochlear transplants, and in the context of previous studies carried out by Hughes and others since 1992.

Key words: cochlear transplant, guinea pig, neuronal survival, spiral ganglion, tympanic ramp, osteogenic reaction.

*Adscritos a la División de Investigación del Instituto Nacional de la Comunicación Humana. México, D, F.

Introducción

A pesar del gran desarrollo tecnológico en los implantes cocleares, la búsqueda de nuevas formas terapéuticas y de rehabilitación del daño extenso de la cóclea subsiste como un enorme reto para la medicina contemporánea. Por tanto, persiste la búsqueda de una solución práctica para el problema auditivo. Aunque los implantes aplicados al oído o en los núcleos cocleares son una solución, hay otros recursos que deben ser considerados entre las diversas tendencias de investigación.

En el marco teórico que ha referenciado esta línea de investigación, hemos seguido los trabajos de van de Water desde la década de 1980, época en la que efectuó cultivos de tejidos del oído interno.¹⁻⁷ Lo mismo que Gil-Loyzaga de España en el decenio de 1990.^{8,9} También tomamos en cuenta los experimentos de Sobkowicz, reportados en 1992 y 1993.^{10,11}

La literatura es muy extensa en torno a los procesos de regeneración o sobrevida de tejidos propios del oído interno. Los modelos organotípicos se han usado extensamente durante varias décadas mediante el uso de sustancias inductoras de la regeneración celular, como el ácido retinoico.^{12,13} También se han usado multitud de factores que favorecen la regeneración tisular, los más relevantes son los factores neurotrópicos como el factor de crecimiento neural de derivado encefálico (DBNF) y las neurotrofinas, por ejemplo neurotrofina 3 (NT3), que propician la regeneración de estructuras propias del oído interno en su porción coclear y vestibular, respectivamente.^{4,7,14} En general, los resultados han sido más exitosos en cuanto a la sobrevida de estructuras propias de la parte vestibular del oído interno,¹⁵ lo anterior puede explicarse por la mayor antigüedad filogenética de las estructuras vestibulares.

En el Instituto Nacional de la Comunicación Humana se tiene el antecedente (presenciado por uno de los autores), de los experimentos hechos por Montes de Oca E. en la década de 1960, en los que obtuvo alguna sobrevida de epitelios sensoriales de la cóclea trasplantada al ojo de gato.

Otro antecedente importante fue el reporte de Hughes y Silverman en 1992, quienes observaron sobrevida y cierto grado de diferenciación en tejidos de la cóclea del

ratón fetal trasplantados, solos o asociados con fragmentos del tallo cerebral, a la cámara anterior del ojo en la que se aplicó tetratodtoxina *in situ*. De este reporte se deduce que la inmovilidad del tejido trasplantado, propiciada por la aplicación de tetratodtoxina, fue un elemento crucial para la sobrevida del trasplante. En el mismo sentido, el co-trasplante de cóclea y fragmentos del tallo cerebral se tradujo en mayor sobrevida del tejido trasplantado. También se apreció sobrevida cuando se trasplantó la cóclea al encéfalo del ratón maduro. Lo anterior se interpretó en relación con factores químicos inductores, propios del tejido del tallo cerebral, que conforman elementos directrices para la diferenciación celular. La mayor sobrevida de tejidos y avances en la diferenciación se presentaron en el modelo de co-trasplante y uso de tetratodtoxina en el ojo.¹⁶

Varias corrientes de estudio investigan la regeneración de los epitelios sensoriales del oído interno en animales (peces, anfibios, aves o mamíferos).¹⁷⁻²⁴

La extrema labilidad de las células del oído interno, frente a la manipulación y a supresión de los elementos energéticos, dificulta su trasplante. Por ello, las investigaciones más recientes modificaron muchas condiciones para la proliferación de las células pilosas, por lo menos en situaciones *in vitro*.

Es interesante comentar que en los últimos años Qiang-Gao,^{25,26,27} mediante la aplicación de descargas eléctricas al tejido coclear de la rata, logró introducir a las células pilosas el plásmido *Math 1 DNA* para estimular la reproducción de estas células. En la parte vestibular tomada de ratas en período posnatal se corroboró que en los tejidos con sobreexpresión de *Math 1*, este gene facilitó la conversión de células de soporte en células pilosas nuevas.

Actualmente es posible cultivar estas estructuras sensoriales o adquirirlas comercialmente para la experimentación en el laboratorio.²⁸ Esta tendencia experimental para el cultivo de células pilosas permite la especulación sobre su aplicación al individuo *in vivo* después de su reproducción *in vitro*. Con este marco de referencia también podemos considerar que es conveniente conocer el comportamiento de los tejidos del sujeto receptor, ante la influencia de tejidos trasplantados en el oído interno.

Los objetivos de nuestro trabajo consistieron en

estudiar los cambios tisulares que ocurren en el oído del receptor y la sobrevida del trasplante de cóclea fetal aplicada, a través de la ventana redonda, en la rampa timpánica del cobayo adulto.

Material y métodos

En este trabajo se consideraron los resultados morfológicos en el fragmento coclear trasplantado a tres cobayos adultos, variedad Harlstone pigmentados. Los animales se reprodujeron en forma endogámica por varias generaciones en el bioterio del INCH, Unidad Plateros. El peso promedio de los animales receptores fue de 600 g. En el quirófano experimental se integraron: el cirujano otorrinolaringólogo, quien dispuso el área quirúrgica del oído izquierdo del cobayo en el que se efectuó el trasplante; el cirujano veterinario zootecnista, para efectuar la cesárea en el cobayo hembra donador del feto; y biólogos, quienes recibieron al feto e inmediatamente prepararon el fragmento coclear de trasplante.

En el cobayo receptor y cobayo hembra gestante se administró anestesia con hidrocloreuro de xilazina (rompun) 5 mg/kg de peso y clorhidrato de ketamina (ketalar) 100 mg/kg de peso.

En la cirugía de oído del cobayo receptor, previa asepsia y antisepsia (jabón y merthiolate), se efectuó: incisión auricular orientada en un punto entre las seis a las 12 horas, con hoja de número 15; separación de los músculos y fascia hasta el plano óseo de la bula; apertura de una ventana ósea de 4 x 4 mm, con cincel de 2 mm; localización de la ventana redonda; abertura de su membrana con cuchillo de Rosen; introducción del trasplante disecado de la porción apical de la cóclea; sellado de la ventana redonda con grasa subdérmica de piel del cobayo receptor; reposición del plano de fascia y músculo; y sutura de piel con dermalón 000000.

Paralelamente, en el mismo quirófano experimental, previa anestesia, se practicó cesárea al cobayo gestante para obtener el fragmento coclear de trasplante de un feto. Se obtuvo uno de los fetos, que se pesó y midió para determinar si su edad gestacional correspondía a la última semana, de acuerdo con las tablas de peso y medida para calcular el desarrollo de fetos de cobayo (Drapper 29). La parte apical de la cóclea se obtuvo por decapitación inmediata y disección; y el fragmento de

cóclea fue aplicado inmediatamente, sin preparación o modificación alguna, en la rampa timpánica del oído izquierdo de un cobayo receptor adulto, en ese momento ya preparado para recibir el trasplante. El oído derecho fue considerado como control respecto de la estructura histológica. Se practicaron tres sesiones quirúrgicas similares.

Los cobayos adultos receptores se mantuvieron con cuidados generales en el bioterio (alimentación habitual, sin terapia supresiva inmunitaria) y fueron sacrificados en los días 4, 15 y 21 siguientes a la fecha del trasplante. Para ello, los animales fueron anestesiados con una sobredosis de pentobarbital sódico y después perfundidos a través del ventrículo izquierdo con una solución salina isotónica, seguida de formaldehído al 20%. A continuación, cada animal fue decapitado, efectuándose la disección de ambos temporales, tanto el experimental como el contralateral que se usó como testigo.

El procesamiento de los temporales se realizó con la técnica de inclusión en celoidina. Las inclusiones de las piezas se realizaron en una mezcla de celoidina disuelta en alcohol-éter en concentraciones crecientes de 2 a 16%, durante 22 semanas. La técnica completa para el procesamiento de los temporales requirió un periodo de un año. Aunque se siguió al pie de la letra la técnica del autor citado, la celoidina químicamente pura (parlodión) fue sustituida por celoidina industrial, producto que se usa en las pinturas comerciales y que dio un resultado semejante. Los temporales se descalcificaron con la siguiente técnica, según el método empleado por Hinojosa: las piezas se colocaron en una solución de formaldehído al 20%, adicionada de ácido nítrico concentrado, la cual se cambió todos los días hasta que, con un método elemental de análisis químico, se comprobó que el calcio del hueso había desaparecido.

De los bloques resultantes, se obtuvieron cortes seriados con micrótopo de deslizamiento, en orientación coronal, de 20 micrómetros de espesor. Estos cortes se tiñeron con hematoxilina y eosina. El estudio se realizó mediante la observación de los cortes seriados con microscopio con focal marca Noran, modelo Odyssey. Para cumplir con las necesidades fotográficas de la publicación, se usó un microscopio marca Zeiss fomi II.

Se realizó un análisis cualitativo de los cortes de tejido trasplantado en la rampa timpánica del oído tratado y, en ese mismo nivel, se analizó al oído opuesto (testigo).

Colectamos un total de 180 laminillas seriadas, correspondientes a los tres casos; por presentar los hallazgos más significativos, se seleccionaron y revisaron 60 de ellas en las que aparecieron estructuras propias de los trasplantes, las cuales se observaron y fotografiaron.

Resultados

Observaciones del espécimen cuatro días después del trasplante

En esta muestra se apreció ruptura en la lámina de los contornos de la cóclea del receptor en su vuelta basal. La ruptura se encontró rodeada por un coágulo reciente, con abundantes eritrocitos, los cuales penetraban en la luz de la rampa timpánica y se adosaban en la cara inferior de la membrana basilar. Junto con los eritrocitos, que se localizaron en la luz de la vuelta basal, se observaron abundantes leucocitos adheridos a las paredes internas de la cóclea. En algunas de las vueltas superiores, apreciamos cúmulos de eritrocitos y leucocitos adosados a la membrana basilar, con tendencia a infiltrar y distorsionar el órgano de Corti. Por fuera de la cóclea del receptor, junto con el coágulo, encontramos fragmentos óseos irregulares, posiblemente del donador. En los cortes intermedios, y también por fuera de la cóclea del receptor, se observó una cavidad rodeada por

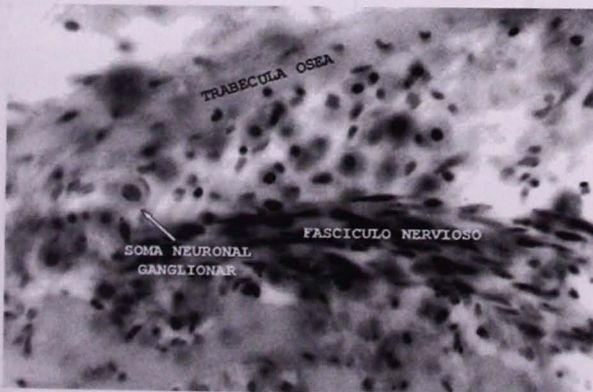


Figura 1. Microfotografía 40X. Inclusión en celodina y tinción con hematoxilina y eosina. Muestra la pared externa de cóclea del receptor después de cuatro días del trasplante. Se observa un grupo de células con aspecto de somas neuronales ganglionares que presentan el núcleo con cromatina dispersa y nucléolos aparentes. También se observan células fusiformes semejantes a las vainas del neurilema de los nervios periféricos.

láminas óseas delgadas, ocupada por un grupo de células grandes, de forma redondeada, con citoplasma claro y núcleo evidente oscuro, que aunque no presentaron neuritas aparentes, por su aspecto morfológico las identificamos como neuronas del ganglio espiral del donador (Figura 1). En la periferia de este grupo de neuronas distinguimos células pequeñas, fusiformes y eosinófilas, dispuestas en forma paralela, que se extendían a corta distancia dentro de esta misma zona, presentando en conjunto el aspecto de vainas de fibras nerviosas periféricas.

Observaciones del espécimen 15 días después del trasplante

En esta muestra se apreciaron, por fuera de la cóclea del receptor, trabéculas óseas y abundante tejido fibroso. Se identificaron también sitios con ruptura de la membrana de la ventana redonda del receptor, donde hubo solución de continuidad entre las estructuras óseas observadas por fuera de la cóclea y aquellas que se observaron dentro de la rampa timpánica de la vuelta basal, por lo que se distinguió como una relación de entrada o salida de este material óseo externo de la cóclea con el contenido en la luz de la vuelta basal de la cóclea, en la rampa timpánica.

Se consideró que estas trabéculas óseas son producto de neoformación por estar rodeadas de osteoblastos y células de aspecto mesenquimatoso. En esta zona de actividad osteogénica y de continuidad ósea, distinguimos una estructura rectangular de tejido conjuntivo cubierta, en una de sus superficies, por un epitelio cúbico que asemeja un segmento de la estría vascular, posiblemente del trasplante. En la luz de todas las vueltas de la cóclea del receptor se observaron cúmulos de eritrocitos y leucocitos, adosados a la superficie interna de la pared de la cóclea, así como de la membrana basilar. Esta última presentó un infiltrado de leucocitos, que se depositaron entre las células sensoriales y en las de sostén, distorsionando al órgano de Corti. En las vueltas superiores de la cóclea, los leucocitos infiltraron la superficie de la estría vascular y en algunos sitios alteraron su epitelio, con pérdida del mismo. En los cortes seriados intermedios, se apreciaron grupos de células pequeñas que asemejan neuronas del

ganglio espiral del posiblemente del trasplante, siendo éstas de bordes más difusos y con núcleo más oscuro, respecto de las de la muestra anterior, de cuatro días posteriores al trasplante. En este caso también se encontraron localizadas por fuera de la cóclea y en relación con trabéculas óseas (Figura 2).

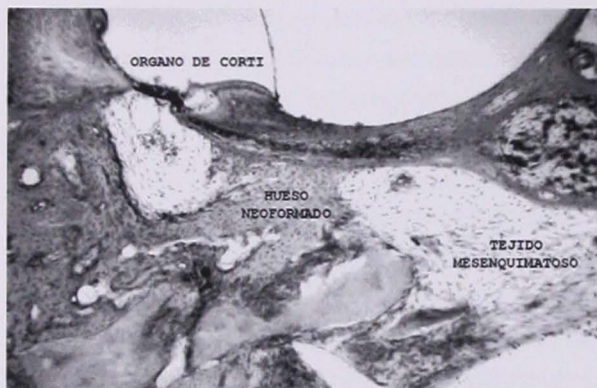


Figura 2. Microfotografía 10X. Celodina, hematoxilina-eosina. Se observa la cóclea del receptor 14 días después del trasplante. Se aprecia la rampa timpánica ocupada por material de neoformación ósea y tejido de aspecto mesenquimatoso.

Observaciones del espécimen 21 días después del trasplante

En este ejemplar se observó una gran formación ósea adosada a la pared externa de la vuelta basal de la cóclea del receptor. Este tejido óseo neoforado fue, en parte, hueso compacto y maduro, sin signos de osteogénesis; pero en otras áreas el hueso era de tipo trabecular (Figura 3).

En el sitio de ruptura de la membrana de la ventana redonda de la cóclea del receptor se apreció abundante

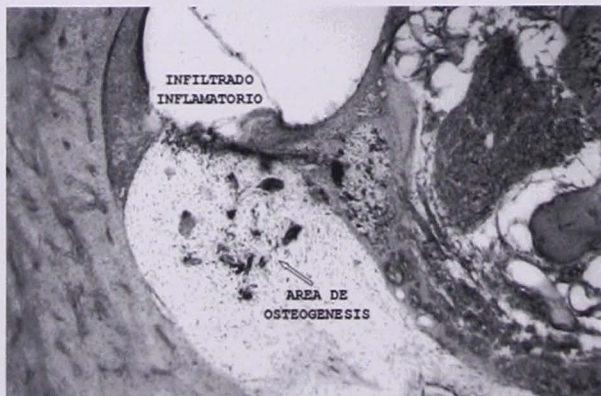


Figura 3. Microfotografía 10X. Celodina, tinción con hematoxilina y eosina. Se aprecia la cóclea del receptor después de 14 días del trasplante. El órgano de Corti y la membrana basilar muestran hemorragia e infiltrado inflamatorio, la rampa timpánica con osteogénesis activa rodeada de tejido de apariencia mesenquimatoso.

hueso trabecular, con gran actividad osteogénica, además, rodeada de tejido de aspecto mesenquimatoso. Estas trabéculas neoforadas penetraron por la ruptura antes descrita e invadieron la luz de la rampa timpánica, donde también se observaron fragmentos óseos en proceso de destrucción por macrófagos. En esta zona identificamos eritrocitos y abundantes eosinófilos concentrados en la superficie inferior de la membrana basilar. En ocasiones se perdió la continuidad de la membrana basilar, con evidencia de hemorragia y presencia de eosinófilos que invadieron y alteraron el órgano de Corti correspondiente. En las paredes internas de las vueltas superiores de la cóclea del receptor también se encontraron eritrocitos y eosinófilos. En la parte del modíolo, que corresponde a la vuelta basal, observamos notable disminución en el número de neuronas del ganglio espiral del receptor (Figura 4).

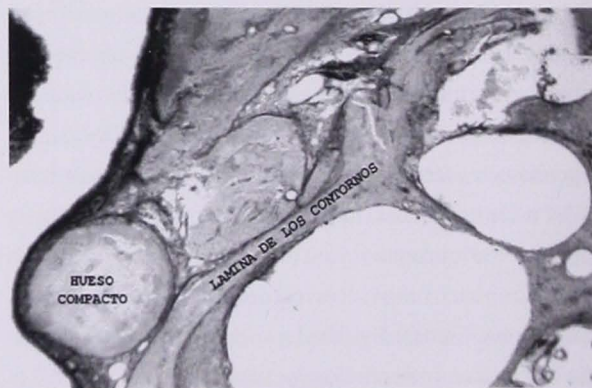


Figura 4. Microfotografía 10 X. Celodina, tinción hematoxilina y eosina. Se observa la cóclea del receptor después de 21 días del trasplante con masas de hueso compacto que alternan con hueso trabecular en la pared externa de la cóclea.

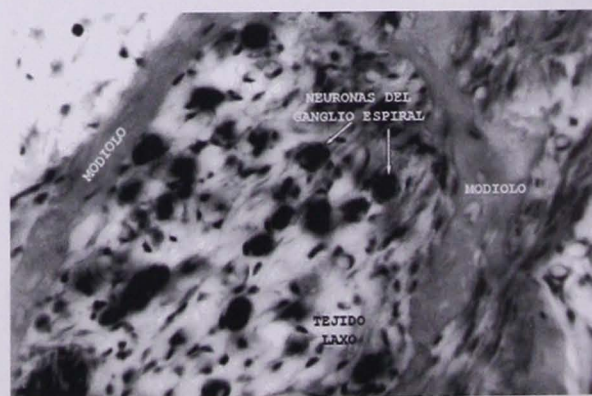


Figura 5. Microfotografía 40X. Celodina, tinción hematoxilina y eosina. Se puede ver una fracción del ganglio espiral dentro del modíolo de la cóclea del receptor, 21 días después del trasplante. Se aprecia disminución de células ganglionares (con sus núcleos picnóticos) y aumento del tejido conectivo laxo.



Figura 6. Microfotografía 40X. Celoidina, tinción hematoxilina y eosina. En la cóclea del oído del receptor después de 21 días de trasplante se aprecia tejido con imagen que morfológicamente se identifica con un fascículo nervioso, dentro del cual se observa un soma neuronal y la presencia de un capilar, por fuera de la lámina de los contornos del receptor y en proximidad de las estructuras descritas en la Figura 5.

El espacio que ocupaban estas neuronas fue sustituido por tejido laxo, con escasos fibroblastos y pocos vasos sanguíneos. En este ejemplar no se distinguieron neuronas ganglionares propias de la cóclea trasplantada, aunque algunas figuras celulares sugieren su presencia, como se puede ver en la Figura 5. En la misma fotografía se puede observar la penetración de un vaso sanguíneo en una estructura que asemeja el corte de un ganglio nervioso (Figura 6).

En los especímenes de los tres tiempos estudiados, los oídos controles se apreciaron con características morfológicas normales.

Discusión

En los últimos 40 años se ha realizado un enorme esfuerzo por conocer los mecanismos implicados en la muerte y sobrevida de los epitelios sensoriales. Se ha publicado extensamente con relación a la sobrevida y regeneración de los tejidos del oído interno, bajo infinidad de circunstancias experimentales; sin embargo, los resultados han sido escasos. Esto se advierte en la extensa bibliografía consultada en el marco de referencia de la línea de investigación a la que corresponde este trabajo.

Conviene mencionar que los hallazgos que hemos identificado no corresponden del todo con los resultados esperados. Conforme con la publicación previa de Hughes y Silverman, y las mismas observaciones de

Montes de Oca en nuestros laboratorios reportadas 30 años atrás, en los especímenes trasplantados esperábamos encontrar evidencias de algún tejido residual del órgano de Corti, lo cual no se observó.

Sin embargo, dos hallazgos fueron fundamentales en nuestros resultados. En primer lugar, la presencia de células del ganglio espiral del tejido trasplantado, si bien más evidentes en el espécimen de cuatro días en el cual se observaron estructuras sugerentes de estas células, continuaron observándose algunas expresiones de éstas en los especímenes de los días 15 y 21 después del trasplante.

El segundo hallazgo fue la reacción osteogénica en el hospedero, evidente en los tejidos afectados por la cirugía, con diversos grados de evolución, lo que indica que aun a los 21 días después del trasplante persistió esta reacción osteogénica como un proceso activo.

La coexistencia de los dos fenómenos antes descritos, que podrían considerarse antagónicos en una estructura normal, se ha puesto ya en entredicho en los informes histológicos descritos por Hinojosa en 1995. Él comparó la población ganglionar de dos grupos de sordos en seres humanos, uno de ellos con laberintitis osificante, sin encontrar diferencias significativas en la población de neuronas del ganglio espiral entre ellos, teniendo en cuenta que las edades de los casos, así como el tiempo del curso de su sordera, fueron similares. Sin embargo, sí observó diferencias importantes respecto de los casos con audición normal. Los grupos con sordera mostraron población neuronal reducida en diversos grados.

Consideramos interesante constatar la reacción osteogénica que muestra el oído interno ante agresores, como el que significa la aplicación de un trasplante en su interior. Esta reacción ósea es por lo demás también manifiesta, como es ampliamente conocido, frente a condiciones inflamatorias, especialmente postinfecciosas, sean o no postmeningitis. Eventualmente esta reacción osteogénica también se presenta en condiciones postraumáticas.

El análisis de los resultados nos lleva a plantear la posibilidad de una respuesta semejante ante la aplicación de material inerte, como el que se usa en los implantes cocleares y, desde luego, las variaciones de esta reacción con la aplicación simultánea de depresores inmunitarios.

Por otra parte, es posible que la reacción osteogénica que surge, aparentemente como un mecanismo de protección del oído, pueda influir desfavorablemente para la sobrevivencia de las células ganglionares, lo que finalmente puede interesar como una línea de investigación.

No podemos asegurar que las células ganglionares observadas en estos especímenes estuvieron realmente vivas al momento de suspender el experimento. Precisarlos requeriría de técnicas más sofisticadas que serían materia de otra investigación.

Hay diferencias en los resultados de este trabajo respecto de las que obtuvieron Hughes y Silverman, relativas a la sobrevivencia de órgano de Corti en su caso, en nuestro caso observamos sobrevivencia de células ganglionares. Estas diferencias se atribuyen probablemente a las condiciones que prevalecen en el medio en que tuvo lugar el trasplante. En tanto que ellos aplicaron los trasplantes en un medio esencialmente acuoso, como es la cámara anterior del ojo o en encéfalo con líquido cefalorraquídeo, en nuestro caso el trasplante se aplicó en un medio que es acuoso en menor proporción, por la presencia de la perilinfa en la rampa timpánica. Sin embargo, consideramos de interés que los tejidos en los que asumimos sobrevivencia de células ganglionares espirales del espécimen trasplantado se encontraron por fuera del medio que podría ser acuoso.

La existencia del tejido sobreviviente ganglionar propiamente en la bula timpánica genera varias posibilidades: ¿el material trasplantado salió del sitio en que fue trasplantado por efectos mecánicos?, o bien ¿las pequeñas partículas que se desprendieron del espécimen sobrevivieron en el exterior? Como haya sucedido, la presencia de neuronas ganglionares en esta zona del oído del hospedero es relevante. El hallazgo sugiere la presencia de otros espacios propios del oído en los que puede lograrse la supervivencia de tejidos de la cóclea trasplantada, como es el objetivo de identificar en estos trabajos. La continuidad de esta línea de investigación podrá contribuir al esclarecimiento de las interrogantes que se han planteado y surgirán nuevos problemas.

La extensa producción de células pilosas *in vitro*, que se ha logrado mediante manipulación genética,^{26,27,28} así como el conocimiento de las posibilidades de regeneración de las células pilosas del aparato vestibular

periférico, han contribuido muy significativamente a destruir el dogma de la irreversibilidad del daño en los epitelios sensoriales del oído interno. Sin embargo, persisten problemas con soluciones aún distantes de alcanzar, relacionados con la extraordinaria precisión que requiere el oído, por factores mecánico-estructurales y bioquímicos, propios del oído interno. El aporte de nutrientes, factores de crecimiento y la supresión del rechazo al tejido trasplantado, por mencionar algunos factores, quizá den lugar a cambios en los resultados que hoy estamos comunicando. Éstos son sólo algunos de los procesos que contribuyen a la gran complejidad técnica implicada en los trasplantes de los tejidos del oído interno, lo que constituye un reto para ser abordado en el futuro.

Agradecimientos

Al biólogo Juan Martín Perea Paz, por el procesamiento de las fotografías que ilustraron este trabajo. A Tomás Cruz Méndez por su colaboración en la impresión de las imágenes fotográficas.

Referencias

1. Zhou XZ, van de Water TR. The effect of target tissues on survival and differentiation of mammalian statoacoustic ganglion neurons in organ culture. *Acta Otolaryngol* 1987, Jul-Aug;104(1-2):90-98.
2. Lefebvre PP, van de Water TR, Staecker H, Weber T, Galinovic-Schwartz V, Moonen G, Ruben RJ. Nerve growth factor stimulates neurite regeneration but not survival of adult auditory neurons in vitro. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1992;112(2):288-93.
3. Lefebvre PP, Staecker H, Moonen G, Van De Water TR. Naftidrofuryl affects neurite regeneration by injured adult auditory neurons. *Acta Otolaryngol* 1993, Jul;113(4):498-501.
4. Staecker H, van de Water TR, Lefebvre PP, Liu W, Moghadassi M, Galinovic-Schwartz V, Malgrange B, Moonen G. NGF, BDNF, and NT-3 play unique roles in the in vitro development and patterning of innervations of the mammalian inner ear. *Developmental Brain Research* 1996, Mar;92(1):49-60.
5. Staecker H, Liu W, Hartnick C, Lefebvre PP, Malgrange B, Moonen G, van de Water TR. NT-3 combined with CNTF promotes survival of neurons in modiolus-spiral ganglion explants. *Neuro report* 1995, Jul; 31:6(11):1533-1537.
6. Lefebvre PP, Malgrange B, Staecker H, Moghadassi M, van de Water TR, Moonen G. Neurotrophins affect survival and neuritegenesis by adult injured auditory neurons in vitro. *Neuro Report* 1994, Apr;5(8):865-868.
7. Staecker H, Kopke R, Malgrange B, Lefebvre P, van de Water TR. NT3 and/or BDNF therapy prevents loss of auditory neurons following loss of hair cells. *Neuro Report* 1996, Mar;7(4):889.
8. Gil-Loyzaga PE. Nerve fiber influence on cochlear hair cells differentiation. En: *Maturation des elements sensorineux de la cochlée*. Tesis doctoral. Universidad de Montpellier II. Francia. 1990.

9. Gil-Loyzaaga P, Cupo A, Eybalin M. Met-enkephalin and Met-enkephalin-Arg⁶-Gly⁷-Leu⁸ immunofluorescence in the developing guinea pig organ of Corti. *Brain Res* 1988, Jul;470(1):142-145.
10. Sobkowicz H, August B, Slapnick S. Epithelial repair following mechanical injury of the developing organ of Corti in culture: An electron microscopic and autoradiographic study. *Exp Neurol* 1992, Jan;115(1):44-49.
11. Sobkowicz HM, Loftus JM, Slapnick SM. Tissue Culture of the organ of Corti. *Acta Otolaryngol* 1993;502(Suppl):3-36.
12. Russell IJ, Richardson GP. The morphology and physiology of hair cells in organotypic cultures of the mouse cochlea. *Hear Res* 1987;31(1):9-24.
13. Ernfors P, van de Water T, Loring J, Jaenisch R. Complementary roles of BDNF and NT3 in vestibular and auditory development. *Neuron* 1995, Jun;14(6):1153-64. Erratum in *neuron* 1995 sep;15(3):739.
14. Lefebvre PP, Malgrange B, Staecker H, Moonen G, van de Water T. Retinoic acid stimulates regeneration of mammalian auditory hair cells. *Science* 1993, Apr;260(5108):692-695.
15. Warchol ME, Lambert PR, Goldstein BJ, Forge A, Corwin JT. Regenerative proliferation in inner ear sensory epithelia from adult guinea pig and humans. *Science* 1993 Mar;259(5101):1619-1622.
16. Hughes SE, Silverman MS. Explorations of otic transplantation. *Neurol* 1992 Jan;115(1):37-43.
17. Ryals BM, Rubel EW. Hair cell regeneration after acoustic trauma in adult Coturnix Quail. *Science* 1988, Jun;240(4860):1774-1776.
18. Corwin JT, Cotanche DA. Regeneration of sensory hair cells after acoustic trauma. *Science* 1988, Jun;240(4860):1772-1774.
19. Duckert LG, Rubel EW. Morphological correlates of functional recovery in the chicken inner ear after gentamycin treatment. *J Comp Neurol* 1993, May;331(1):75-96.
20. Lee KH, Cotanche DH. Localization of the hair-cell specific protein fimbriin during regeneration in the chicken cochlea. *Audiol Neurootol* 1996, Jan-feb;(1):41-53.
21. Warchol ME, Lambert PR, Goldstein BJ, Forge A, Corwin JT. Regenerative proliferation in inner ear sensory epithelia from adult guinea pig and humans. *Science* 1993, Mar 12;259(5101):1619-1622.
22. Forge A, Li L, Corwin JT, Nevill G. Ultrastructural evidence for hair cell regeneration in the mammalian inner ear. *Science* 1993, Mar; 259(5101):1616-1619.
23. Puel JL, D'Aldin C, Ruel J, Ladrech S, Pujol R. Synaptic repair mechanisms responsible for functional recovery in various cochlear pathologies. *Acta Otolaryngol* 1997, Mar;117(2):214-218.
24. Chardin S, Romand R. Regeneration and mammalian auditory hair cells. *Science* 1995, Feb;267(5198):707-711.
25. Larkin M. Can lost hearing be restored? *Lancet* 2000, Aug;356(9231):744.
26. Cho A. Gene therapy could aid hearing. *Science Now* 2000, May 18. <http://sciencenow.sciencemag.org/archives.52000.shtml>
27. Berger A. Cochlear hair cells generated in mammals after birth. *British Med J* 2000, May;320(7246):1360A.
28. Rivolta MN, Holley MC. Cell lines in inner ear research. *J Neurobiol* 2002, Nov;53(2):306-318.
29. Drapper RL. The prenatal growth of the guinea pig. *Anat Rec* 1920;18:369-392.
30. Lu CB, Schuknecht HF. Pathology of prelingual profound deafness: Magnitude of labyrinthitis fibro-ossificans. *J Otolaryngol* 1994, Jan;15(1):74-85.
31. Hinojosa R, Marion M. Histopathology of profound sensorineural deafness. *Ann New York Acad Sci* 1983;405:459-484.

Nuevo **evastel** 20
la evolución antihistaminica
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

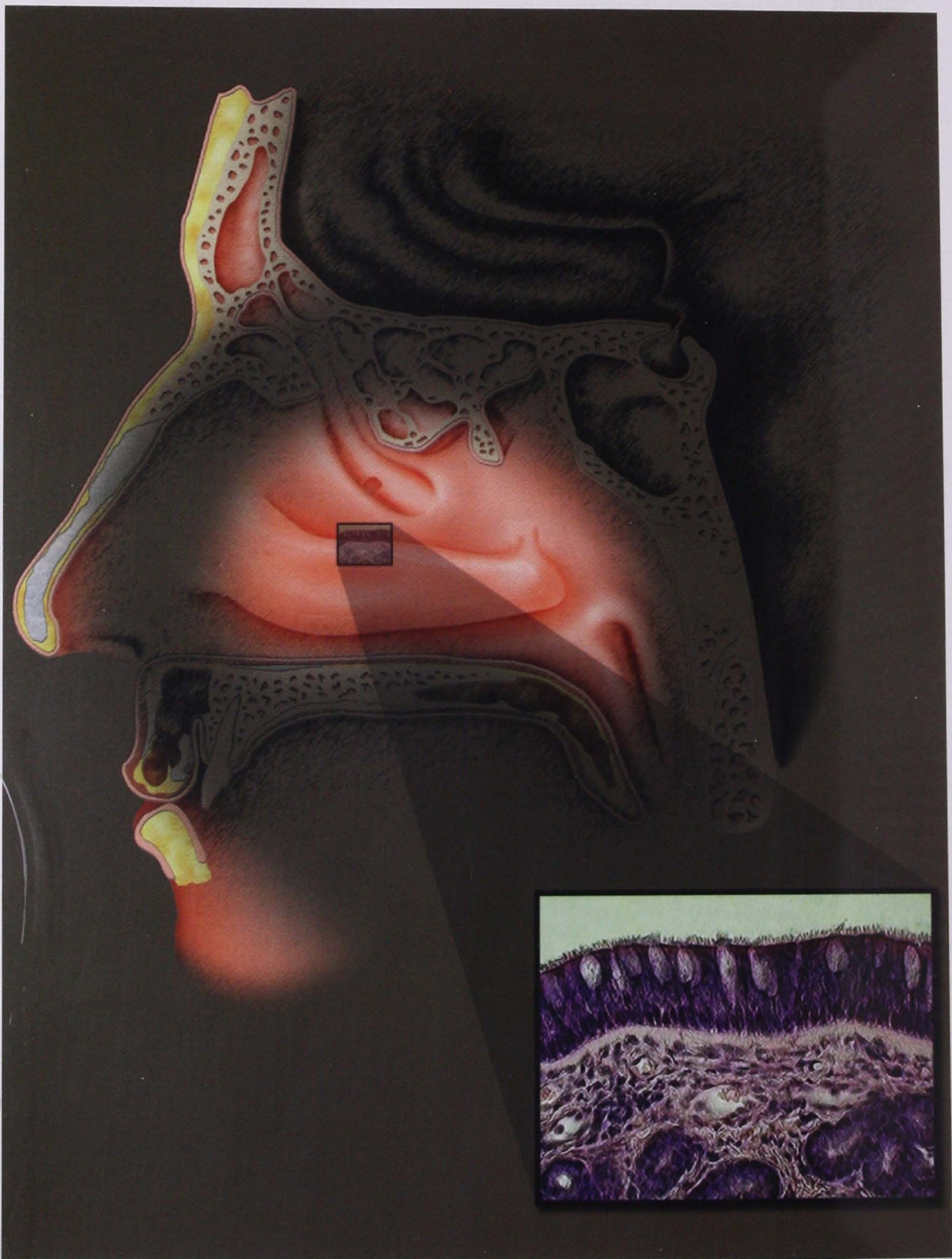
1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Antihistamínico, tratamiento sintomático de procesos alérgicos tales como las alergias cutáneas y rinitis alérgicas. **2. CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, embarazo y lactancia. Niños menores de 12 años. Pacientes con insuficiencia 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 farmacodinámicas y farmacocinéticas con cada una de estas combinaciones y se reportó un incremento de 18-19 mseg (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-03361201297/RM2003.



Velocidad de transporte mucociliar nasal en otitis media crónica

*Campos-Navarro Luz Arcelia, **López-Cárdenas Mauricio,
***Vega-González Iván

Resumen

Los disturbios primarios o secundarios de las funciones de limpieza mucociliar nasal son causa común de enfermedad respiratoria a largo plazo, infecciones nasales, sinusitis y otitis media. Para evaluar si la velocidad de transporte mucociliar nasal (VTMN) es menor en pacientes con otitis media crónica comparada con sujetos sanos, condujimos un estudio observacional, transversal y comparativo. La función de limpieza mucociliar nasal fue medida en 20 pacientes con otitis media crónica y 20 sujetos sanos. Se colocó una gota de macroagregado de albúmina con tecnecio 99 en el piso de la fosa nasal 1 cm atrás de la unión muco-cutánea, y su recorrido fue seguido con una cámara gamma. La función de limpieza mucociliar nasal fue presentada como VTMN de la gota de macroagregado de albúmina con tecnecio 99. La VTMN en pacientes con otitis media crónica fue, en promedio, de 3.96 mm/minuto; en el grupo control de 6.94 mm/minuto, lo cual significó una diferencia estadística ($p < 0.05$). La función mucociliar nasal no se modificó respecto de la edad ni género. La VTMN no fue significativamente diferente en el grupo de pacientes con otitis media crónica respecto al tipo y tamaño de la perforación, o la presencia o ausencia de otorrea. Concluimos que existe alteración en la VTMN en pacientes con otitis media crónica. Estas alteraciones de la mucosa nasal podrían alterar la función de la trompa de Eustaquio y actuar como factor agravante de otitis media.

Palabras clave: velocidad de transporte mucociliar nasal, método radioisotópico, macroagregados de albúmina con tecnecio 99, Tc-99, otitis media crónica.

Abstract

Primary and secondary disturbances of the nasal mucociliary clearing functions cause long term respiratory disease, nose infections, sinusitis, and otitis media. To assess if nasal mucociliary transport velocity (NMTV) is reduced in patients with chronic otitis media (COM), we compared it in healthy subjects through an observational, transverse, prospective, and comparative study. The mucociliary clearance function was measured in 20 patients with chronic otitis media, and in 20 healthy subjects. A single droplet of macroaggregated albumine marked with technetium 99 was placed on the floor of the nasal meatus about 1 cm behind the mucocutaneous junction, and its course was followed with a gamma camera. The nasal mucociliary clearance function was presented as the velocity (mm/minute) of NMTV of the radiomarked macroaggregated albumine. The NMTV in patients with COM ranged from 0.0 to 7.33 mm/minute (mean: 3.96 mm/minute; SD: 1.9); in the control group the NMTV ranged from 0.0 to 9.47 mm/minute (mean: 6.94 mm/minute; SD: 2.2), the difference was statistically significant ($p < 0.05$). No statistically significant differences in NMTV were obtained between old and young, or between men or women. In addition, no statistically significant differences in NMTV were registered in the group of patients with COM with respect to type and size of perforation and presence or absence of otorrhea. We concluded that there is disturbance in the NMTV of patients with COM. The functional disturbances of NMTV could also have repercussions on the Eustachio tube functions, worsening the otitis media.

Key words: nasal mucociliary transport velocity, radioisotopic method, technetium 99, macroaggregated albumine, chronic otitis media.

*Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Gaudencio González-Garza C.M.N. La Raza, I.M.S.S. México, D.F. **Médico Otorrinolaringólogo, práctica privada, Bogotá, Colómbia. ***Servicio de Medicina Nuclear. Hospital de Especialidades Colombia.

Introducción

La disfunción del transporte mucociliar en el epitelio respiratorio, principalmente en nariz, nasofaringe y trompa de Eustaquio, interviene en la fisiopatología de la otitis media crónica, alteración que prolonga o agrava la inflamación en el oído medio. La nariz es la primera defensa contra el aire ambiental contaminado. Tal defensa se ha desarrollado filogenéticamente como un sistema de acondicionamiento del aire para proteger y proveer aire húmedo; además, remueve materiales extraños del aire inspirado, protegiendo así al cuerpo entero contra las influencias nocivas del aire ambiental.¹ En los últimos años el llamado síndrome de cilio inmóvil ha sido un foco de interés, incluye al síndrome de Kartagener, en el cual la disfunción mucociliar es causada por anomalías estructurales en los cilios. Sin embargo, el examen del cilio requiere microscopía electrónica de transmisión, la cual consume mucho tiempo para uso clínico de rutina y, además, es costoso. Por tanto, sería de utilidad una prueba más simple para examinar la función mucociliar.⁴ La limpieza de la mucosa por la actividad mucociliar es una función de defensa importante de las vías aéreas. El impacto clínico de un mecanismo disfuncional de la acción mucociliar es claro, lo que conlleva a que individuos con mecanismos genéticamente alterados sean afectados con tos e infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior.⁷

La limpieza mucociliar nasal depende de dos componentes principales: cualidades fisicoquímicas y cantidad de moco, y las propiedades de los cilios que lo impulsan (frecuencia y coordinación del movimiento ciliar).

El significado funcional del ciclo nasal permanece en controversia, quizás proporciona descanso a un lado de la nariz mientras que en el otro se realizan diversas funciones, como respiración, humidificación y limpieza mucociliar de los materiales depositados.^{8,9} Desde 1830 se han realizado intentos para medir la función mucociliar en el hombre. En los primeros estudios, partículas coloreadas o endulzadas fueron colocadas en la membrana mucosa de la cavidad anterior nasal y se registró el tiempo en el cual la sustancia pudo ser vista o saboreada en la faringe. La velocidad promedio de las sustancias marcadas fue de 4.2 a 6 mm por minuto. En la práctica, el monitoreo de partículas marcadas probó

ser difícil y la velocidad en diferentes etapas no pudo ser determinada.⁴ Los estudios de la función mucociliar nasal, realizados a partir del año de 1880, consistieron principalmente en visualización directa de la tasa de movimiento de varias sustancias aplicadas en la mucosa nasal. La frecuencia del latido ciliar fue estudiada desde 1884. Se han realizado muchos otros estudios con respecto a la motilidad ciliar, pero no reportan una tasa de movimiento exacta. La velocidad de transporte mucociliar nasal (VTMN) es un índice confiable de la función de limpieza mucociliar nasal.² Además, se ha reportado que los cambios en la ultraestructura ciliar nasal y la frecuencia del latido ciliar reflejan cambios en la mucosa bronquial.¹⁰

Se han usado varios métodos para evaluar la eficiencia del transporte de moco nasal; de estas técnicas, la prueba de sacarina es la más usada, especialmente para propósitos de monitoreo, pero tiene el inconveniente de ser una prueba subjetiva.^{3,11,12} Las técnicas radioisotópicas son más precisas que la prueba de sacarina, ya que permiten una medición objetiva al proporcionar la tasa de transporte mucociliar exacta en milímetros por minuto.³ Desde 1955, Albert y Arnett usaron por primera vez partículas radioactivas para investigar la limpieza mucociliar. Proctor y Wagner midieron la limpieza mucociliar nasal usando una solución salina conteniendo 10-20 microCi de albúmina microagregada marcada con I-131, y la radioactividad se midió externamente por medio de detectores de centelleo. En trabajos subsiguientes, se emplearon gotas de resina no dispersa radiactiva marcada con Tc-99m, y fueron visualizadas por medio de una cámara de centelleo gamma. Más recientemente, se utilizaron discos de teflón radioopacos marcados con Tc-99m o Cr-51, las partículas marcadas con Tc-99m, o albúmina sérica humana marcada con Tc-99m. Aparte de algunos estudios "pioneros" que usaron I-131, el radioisótopo preferido es Tc-99m. Este producto, introducido en los reportes de investigación por Harper y colaboradores en 1962, probó ser el más efectivo para las exploraciones que necesitan radioisótopos y, especialmente, para el cálculo de la tasa de transporte mucociliar.²

Las cámaras gamma son las encargadas de detectar la radiación; éstas contienen una estructura llamada cristal de centelleo el cual es mucho más sensible a

energías bajas como la del CT-AAM (140 Kilo electrón bolas - FEB) y menos sensible a energías altas como la del HI-131 (364 FEB). El Tc-99m origina un mayor flujo de fotones (radiación electromagnética) lo que se traduce en mejor imagen y mayor sensibilidad.¹³

La VTMN es variable, aun en condiciones ambientales idénticas. Ewert utilizó métodos de medición no radioactivos y obtuvo, en 1965, un índice medio de 4.2 mm/min; curiosamente idéntico al reportado por Kao y cols. en 1994, quienes utilizaron un método radiactivo con macroagregados de albúmina marcados con Tc-99m.¹ Proctor y Andersen registraron una velocidad de flujo nasal promedio de 4.8 mm/min, con un rango de 0 a 23.6 mm/min, lo que indica una gran amplitud de los datos en este estudio; en 19% de sujetos normales se indicaron tasas de flujo de moco nasal muy bajas (0.5 mm/min).^{1,2} Con varios métodos se ha demostrado que las mediciones repetidas de la velocidad de transporte del moco nasal en sujetos saludables es significativamente variable entre personas, e inclusive en un mismo individuo. Existen sujetos en los que la velocidad de transporte del moco nasal es rápida, mientras que en otros es lenta. En algunos individuos saludables no se ha observado el transporte mucociliar. Carecemos de explicaciones satisfactorias para entender el transporte muy lento o totalmente ausente en sujetos sin síntomas nasales o enfermedad respiratoria. Un defecto en muchos estudios es que la medición de la tasa de transporte nasal mucociliar se ha realizado solamente en un lado de la nariz. Se ha encontrado en algunos sujetos saludables un tiempo de transporte significativamente más lento en el orificio congestionado que en el opuesto. Este hallazgo, aparentemente causado por el ciclo nasal, sugiere que ambos lados de la nariz deben ser estudiados en pacientes con limpieza nasal lenta o ausente de un lado.³

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal y comparativo en un grupo de 20 pacientes con diagnóstico de otitis media crónica y 20 individuos sin evidencia de enfermedad en la esfera otorrinolaringológica que conformaron al grupo de control. En el primer grupo incluimos a pacientes con otitis media crónica de más

de dos años de evolución a quienes, a pesar del tratamiento médico, no fue posible secar el oído. Se excluyeron a individuos con alguna o varias de las siguientes características: colesteatoma, cirugías previas, tratamientos médicos por lo menos tres semanas previas al estudio y que modificaran las condiciones de función nasal, alteraciones metabólicas o endocrinológicas, infecciones respiratorias previas dos semanas antes, fumadores, exposición a ambiente laboral adverso, alergia al material radioactivo o que presentaran problemas nasales como desviación, pólipos, rinitis atrófica, entre otras. El grupo control estuvo integrado por sujetos voluntarios sanos; sin antecedentes de patología o cirugía otológica o nasal, de infección respiratoria aguda en los últimos dos meses; y no fumadores ni expuestos a ambiente laboral adverso.

A cada sujeto seleccionado se le realizó un examen otorrinolaringológico completo y un estudio dinámico de la velocidad de transporte del moco nasal. Para este último se colocó, en el piso del meato nasal 1 cm por atrás de la unión muco cutánea, bajo visión directa y por medio de una micro pipeta, una gota con alrededor de 150 000 partículas de macroagregados de albúmina marcadas con 300 microCi (microcuries) de Tecnecio 99m (MAA Tc-99m), radiofármaco que no es absorbido por la mucosa nasal. La medición se realizó en la fosa nasal en que se valoró menor congestión en la exploración. Si en la rinoscopia no se observó diferencia entre una fosa y la otra, el trazador se colocó en el lado que el paciente o el sujeto de control refirió más descongestionado en el momento del estudio. Al no identificar tales diferencias objetivas o subjetivas entre los lados, se escogió al derecho por facilidades en la colocación de la cámara gamma.

Se consideró como VTMN a la distancia recorrida por el radiofármaco en la mucosa nasal, desde el sitio de colocación inicial (ubicado en el piso nasal 1 cm por atrás del extremo anterior del cornete inferior) hasta el punto alcanzado en la mucosa durante el estudio en 15 minutos. El transporte de la sustancia trazadora fue monitorizado por medio de una cámara gamma Toshiba GM1 con un colimador de todos propósitos con agujeros paralelos. El paciente se colocó en decúbito supino, perpendicular al detector de la cámara gamma. Durante

quince minutos se tomaron imágenes dinámicas, de un minuto cada una (total de 15 imágenes). Después, se analizaron cualitativamente las imágenes dinámicas y, por medio de un procesamiento que realiza la computadora de la cámara gamma, se sumaron todas las imágenes permitiéndonos medir la distancia que recorrió el radiofármaco desde la primera hasta la última imagen (análisis cuantitativo) píxel por píxel.

Posteriormente se dividió el resultado de la distancia recorrida en milímetros entre 15 minutos para determinar el promedio de velocidad recorrida en milímetros por minuto del MAA Tc-99m. Todas las mediciones fueron realizadas en una atmósfera controlada con una temperatura de 20°C. Se registró en la hoja de recolección de datos la velocidad de transporte mucociliar nasal. El estudio fue realizado por médicos otorrinolaringólogos y de medicina nuclear, quienes desconocían a qué grupo pertenecían, interpretados en forma ciega y entregados a otro investigador para su análisis. Si el resultado estaba alterado, no se llevó a cabo la evaluación contralateral por no ser contemplado con anterioridad.

Con respecto a la cantidad de radiación que recibió

el paciente es preciso saber que el órgano crítico (estructura que recibe la mayor cantidad de radiación) fue la mucosa nasal. La dosis de radiación recibida por ésta fue de 0.066 Rads/300 microCi.

Resultados

El promedio de edad en pacientes con otitis media crónica fue de 35 años, con una mediana de 31 y una desviación estándar de 13. En los sujetos sanos el promedio de edad fue de 31 años, con una mediana de 27 y una desviación estándar de siete. La función mucociliar nasal no se modificó respecto de la edad. En los pacientes con otitis media crónica el promedio de distancia recorrida por el radiofármaco en 15 minutos fue de 56 mm, con una desviación estándar de 27. En los sujetos de control fue de 103 mm, con desviación estándar de 33. La diferencia entre estos resultados fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$) y se muestra en las Tablas 1 y 2.

La VTMN no difirió significativamente en el grupo de pacientes con OMC respecto del tipo y tamaño de la perforación o presencia o ausencia de otorrea.

La VTMN registrada en pacientes con OMC fue en

Tabla 1. Valores por individuo. Pacientes con OMC.

Paciente. No.	Género	Edad (años)	Distancia (mm)	VTMN mm/min	Fosa nasal	Otorrea (sí/no)
1	F	15	27	1.80	D	n
2	F	16	61	4.07	D	n
3	F	21	89	5.93	D	n
4	F	25	0	0.00	D	s
5	F	27	91	6.07	D	n
6	F	31	45	3.00	D	s
7	F	31	45	3.00	D	n
8	F	32	79	5.27	D	s
9	F	34	82	5.47	I	n
10	F	38	65	6.50	I	s
11	F	43	79	5.27	I	n
12	F	47	27	1.80	I	n
13	F	48	73	4.87	D	n
14	F	56	52	3.47	I	n
15	F	64	110	7.33	I	s
16	M	27	45	3.00	D	s
17	M	31	57	5.07	D	s
18	M	31	24	1.60	I	n
19	M	35	30	2.00	D	n
20	M	50	47	3.13	D	n
Promedio		35		3.96		

Tabla 2. Valores por individuo. Sujetos sanos.

Paciente No.	Género	Edad (años)	Distancia (mm)	VTMN mm/min	Fosa nasal
1	F	26	91	6.01	D
2	F	26	95	6.33	D
3	F	26	131	8.73	I
4	F	26	129	8.60	I
5	F	27	117	7.80	D
6	F	28	107	7.13	D
7	F	35	0	0.00	D
8	F	37	110	7.33	I
9	F	37	111	7.40	I
10	F	42	128	8.53	I
11	F	52	122	8.13	D
12	M	25	113	7.53	D
13	M	25	126	8.40	D
14	M	25	142	9.47	D
15	M	26	61	4.07	D
16	M	27	93	7.75	D
17	M	28	111	7.04	D
18	M	32	114	7.06	D
19	M	33	47	3.13	I
20	M	46	112	7.47	D
Promedio		31		6.94	

Tabla 3. Resultados de la velocidad de transporte mucociliar nasal (VTMN).

No. de pacientes	VTMN	(mm/min)	Prueba t
Pacientes con OMC	20	3.96 ± 1.9	
Sujetos sanos	20	6.94 ± 2.2	p<0.05

promedio 3.96 mm/minuto, con una desviación estándar de 1.9 y un rango de 0.0 a 7.33 mm/minuto; en el grupo control fue de 6.94 mm/minuto, con una desviación estándar de 2.2 y un rango de 0.0 a 9.47, lo cual fue estadísticamente significativo (<0.05) (Tabla 3). la diferencia de velocidad entre hombres y mujeres no fue significativa en nuestro estudio.

Discusión

Las alteraciones funcionales de la trompa de Eustaquio intervienen en la fisiopatogenia de la otitis

media crónica, una de ellas es la disfunción del mecanismo mucociliar de transporte. Las alteraciones funcionales del transporte mucociliar pueden intervenir como un factor agravante o condicionante para la persistencia de otorrea, en combinación con otros factores como afectación de celdillas mastoideas, exposición del oído al medio externo o no evitar el ingreso de agua al oído medio. Por tanto, sería importante valorar estas condiciones al mismo tiempo en que se evalúa la función mucociliar tubárica para determinar la posible asociación entre problemas nasales y tubáricos, así como identificar alteraciones en la trompa de Eustaquio que repercuten en el oído medio. Además, sería conveniente determinar alteraciones funcionales de la trompa de Eustaquio en pacientes con otitis media y oído seco, para determinar si juegan un papel importante en la persistencia de la enfermedad y si dichas disfunciones son útiles como factores pronósticos de resultados posquirúrgicos, no sólo al sellar el oído, sino respecto de las condiciones funcionales a largo plazo.

El método utilizado en este estudio para evaluar la

VTMN resultó rápido, cómodo, útil, seguro y económico. Los pacientes no refirieron molestia alguna durante y después del estudio. El método, a pesar de requerir cooperación, puede ser aplicable aun en niños. Es importante que el sujeto permanezca inmóvil durante el estudio, ya que movimientos suaves de la cabeza conducen a cálculos erróneos de la VTMN.

Referencias

1. Proctor FD, Andersen I, Lundqvist G. Clearance of inhaled particles from the human nose. *Arch Intern Med* 1973; 131:132.
2. Kao CH, Jiang RS, Wang SJ, Yeh I. Influence of age, gender and ethnicity on nasal mucociliary clearance function. *Clin Nuclear Med* 1994;19(9):813-816.
3. Nuutinen J. Asymmetry in the nasal mucociliary transport rate. *Laryngoscope* 1996;106(11):1424-1428.
4. Kärjä J, Nuutinen J, Karjalainen P. Radioisotopic method for measurement of nasal mucociliary activity. *Arch Otolaryngol* 1982;108(2):99-101.
5. Corbo GM, Foresi A, Bonfitto P, Mugnano A, Agabiti N, Cole PJ. Measurement of nasal mucociliary clearance. *Arch Dis Childhood* 1989;64:546-550.
6. Verra F, Fleury-Feith J, Boucherat M, Pinchon M, Bignon J, Escudier E. Do Nasal ciliary changes reflect bronchial changes? A structural study. *A Rev Respir Dis* 1993;147(4):908-913.
7. Sisson JH, Yonkers AJ, Waldman RH. Effects of guaifenesin on clearance nasal mucociliary and ciliary beat frequency in healthy volunteers. *Chest* 1995;107:747-751.
8. Littlejohn MC, Stiernberg CM, Hokanson JA, Quinn FB, Bailey BJ. The relationship between the nasal cycle and mucociliary clearance. *Laryngoscope* 1992;102(2):117-120.
9. Nuutinen J. Activation of the impaired nasal mucociliary function. A preliminary clinical study. *Acta Otolaryngol* 1985;99:605-609.
10. Barr GS, Tewary AK. Alteration of airflow and mucociliary transport in normal subject. *J Laryngol Otol* 1993;107:603.
11. Sakakura Y, Ukay K, Majima Y, Murai S, Harada T, Miyoshi Y. Nasal mucociliary clearance under various conditions. *Acta Otolaryngol* 1983;96(1-2):167-173.
12. Eccles R. The central rhythm of the nasal cycle. *Acta Otolaryngol* 1978;86(5-6):464-468.
13. Saha G. Radio nuclear generators. En: *Fundamentals of nuclear pharmacy*. New York: Springer-Verlag. 1992. pp. 65.

Cierre de perforaciones septales con injerto dérmico acelular humano

*Rodríguez-Perales Marcos Antonio, **López-Chavira Adelaido,
***Zayas-Lara Ivonne, ***Villagra-Siles Eric

Resumen

Las perforaciones del septum nasal son una complicación evitable en la cirugía septal, pueden ocurrir por una variedad de causas traumáticas, iatrogénicas, químicas, infecciosas, inflamatorias y tumorales. El objetivo del presente estudio consistió en evaluar la eficacia del uso de injerto dérmico acelular humano (Alloderm®) como tejido conectivo interposicional en la reparación de las perforaciones septales. Se realizó un estudio prospectivo longitudinal en el Hospital Central Militar de México con 13 pacientes sometidos a cierre de perforación septal menor de 2.5 cm. El estudio comprendió tres fases: preoperatoria, operatoria (abordaje endonasal y rinoseptoplastia abierta, ambos con colgajos pediculados e injerto dérmico acelular humano) y posquirúrgica con revisiones a los 4, 8, 15, 30 días y 6 meses después de la cirugía. Se obtuvo 100% de cierre de las perforaciones septales de hasta 2.5 cm, con completa regeneración de la mucosa después de 6 meses y 0% de reperfusión. En conclusión, el injerto dérmico acelular humano es un aloimplante confiable y de fácil manejo para el cierre de las perforaciones septales, cuya ventaja más importante es la disponibilidad de este material y la ausencia de morbilidad en el sitio donador.

Palabras clave: perforación septal, injerto dérmico acelular humano.

Abstract

Septal perforations are avoidable complications in septal surgery, they can occur by diverse causes, such as traumatic, iatrogenic, chemical, infectious, inflammatory, and tumoral. The purpose of this study is to evaluate the efficiency of dermal acellular human graft (Alloderm®) as interpositional connective tissue in septal perforation repairing. We conducted a longitudinal prospective study in Hospital Central Militar de México in 13 patients with septal perforation smaller than 2.5 cm. The study considered three phases: preoperative, operative (endonasal approach and open rhynoplasty with dermal acellular human graft) and postsurgery with controls even 6 months. The closing success rate was 100%, with complete mucosal regeneration six months after surgery and 0% cases of re-perforation. We conclude that dermal acellular human graft is an easy surgical material for close septal perforations, because it is available and absent of morbidity.

Key words: septal perforation, dermal acellular human graft.

Introducción

Las perforaciones del septum nasal representan un reto técnico para el otorrinolaringólogo y un problema de salud para el paciente. Debe identificarse la causa, entre una larga lista de probabilidades, algunas de las cuales pueden ser un peligro para la vida.¹

La etiología de las perforaciones comprende desde traumatismos externos (fractura y hematoma septal), autoinducidos (por picarse la nariz y cuerpos extraños); iatrogénicos (septoplastias, cirugía sinusal, cirugía de cornetes, rinoplastia, cauterización septal, taponamientos

septales, férulas septales, criocirugía, hipofisectomía transesfenoidal, aspiración postoperatoria, intubación nasotraqueal); drogas ilegales y de otros tipos (atomizadores nasales, vasoconstrictores y esteroides, cocaína); irritantes químicos (ácidos crómico y sulfúrico, cloruros y bromuros, polvo en aerosol de agricultura, químicos e industriales, cal, cemento, cristal, sal, polvo, metales pesados); neoplásicas (adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, melanomas, linfomas, carcinoma metastásico, granuloma letal de la línea media); inflamatorias (vasculitis, vasculopatías de

*Jefe de Servicio de ORL y CCC, Hospital Central Militar. **Adscrito al Servicio de ORL y CCC, Hospital Central Militar.

***Residente de ORL y CCC, Hospital Central Militar. México, D.F.

colágena, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener); e infecciosas (tuberculosis, sífilis, rinoscleroma, lepra lepromatosa, rinosporidiosis, hongos, tifoidea y difteria).¹

Con frecuencia son un hallazgo incidental durante la exploración. Son asintomáticas si están en la región posterior donde existe buena humidificación, o bien sintomáticas las más anteriores, las cuales pueden ocasionar formación de costras, hemorragia, silbidos, obstrucción nasal, dolor o rinorrea, razón por la cual es necesario el cierre en este tipo de pacientes que cursan con sintomatología.¹

La reparación quirúrgica es un complejo reto técnico debido a que la perforación septal es un orificio en tres capas contiguas diferentes, compuestas de colgajo mucopericondríaco septal izquierdo y derecho y el cartílago interpuesto; las tres capas deben ser separadas entre sí y reparadas en forma individual.^{1,2}

Se ha descrito el cierre de perforaciones septales con tejidos conectivos autólogos como medio interposicional, como fascia temporalis, periostio de mastoides, pericráneo e incluso aloimplantes con dermis acelular.⁷ Se reporta también colgajo facial radial libre utilizado para el cierre de perforaciones mayores de 2 cm y el uso de colgajos pediculados de mucosa oral,⁸ éstos con un 30 a 50% de éxito postoperatorio. El concepto central en la reparación de perforaciones septales incluye una elevación amplia, liberación de líneas de tensión de líneas de sutura, cierre múltiple y humidificación.⁸

El Alloderm® matriz acelular es procesado de piel humana obtenida de bancos de tejidos en los Estados Unidos según regulaciones de la Asociación Americana de Bancos de Tejidos. La epidermis se retira y la capa dérmica que queda se lava en solución de detergente para remover sus componentes celulares. Después que el tejido es descelularizado, la matriz de colágena acelular es crio protegida y rápidamente congelada en seco por un proceso patentado para preservar su integridad bioquímica y estructural. Este paquete ya procesado puede almacenarse bajo refrigeración hasta dos años. La rehidratación de la matriz congelada en seco se realiza por un mínimo de 10 minutos en solución salina fisiológica, utilizando métodos estándar de esterilización para posteriormente ser moldeada y aplicada para la repoblación celular.

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo longitudinal controlado en 13 pacientes de entre 22 y 35 años de edad, sometidos a cierre de perforación septal con injerto dérmico acelular humano (Alloderm®) en el Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Central Militar de México, durante los años 2001-2002.

Criterios de inclusión: pacientes con perforación septal, sometidos a cierre con alloderm.

Criterios de exclusión: pacientes con perforación septal infectada y con formación de costras y perforaciones mayores de 2.5 cm.

Criterios de eliminación: pacientes con cierre de perforación mediante otras técnicas.

Técnicas y procedimientos: se utilizaron como técnicas quirúrgicas el abordaje endonasal cuando las perforaciones fueron entre 0.5 y hasta 1.9 cm, y abordaje de rinoplastia externa cuando las perforaciones fueron hasta 2.5 cm, en ambos levantando colgajos de mucosa. El tiempo quirúrgico se controló en cada paciente.

El control endoscópico se dividió en tres fases: preoperatoria, operatoria y postquirúrgica con revisiones a los 8, 15 y 30 días hasta completar seis meses del procedimiento quirúrgico (Figura 1).

Fase preoperatoria: abarcó desde la primera visita al consultorio al detectarse la perforación septal e investigarse el motivo de la perforación: posquirúrgico,

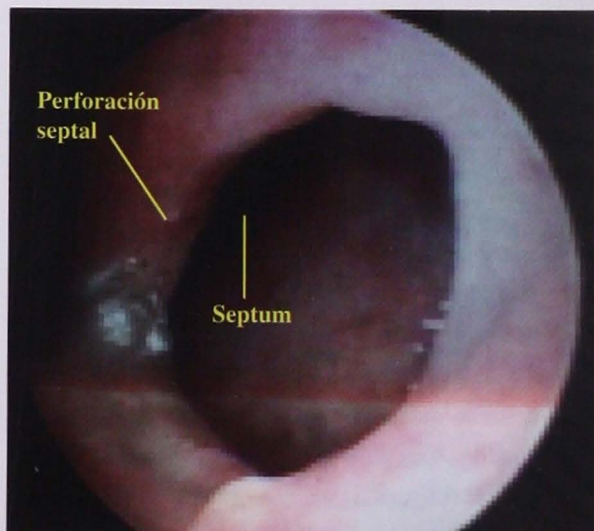


Figura 1. Vista endoscópica de paciente con perforación septal de 2.5 cm de diámetro.

por traumatismo que condicionó un hematoma septal no detectado, por inhalación de sustancias como cocaína, etc.

En esta misma fase se inició el tratamiento correspondiente en caso de infección o costras con la administración de antibióticos e irrigaciones para que al momento de programar la cirugía se encontrara la perforación limpia, para evitar que las costras o infección puedan condicionar una reperfusión.

Fase operatoria: se realizaron exámenes de biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, tiempos de coagulación y plaquetas, valoración por el servicio de anestesia, y se desarrollaron las siguientes técnicas quirúrgicas:

1. Técnica quirúrgica: para perforaciones menores de dos cm y anteriores se realizó un abordaje endonasal con el uso de pinza de columela y bisturí. Se hizo incisión de hemitransfixión, se disecó el plano del pericondrio, se practicaron túneles anteriores rodeando la perforación y separándose sus bordes realizando dos colgajos transposicionales pediculados (uno de cada lado), tomados del piso nasal, los cuales se hicieron con una incisión transversal de la mucosa se hizo desde atrás de la espina nasal hasta la apertura piriforme a nivel de la cabeza del cornete inferior, con el elevador de Cottle se levantó el colgajo del piso, se rotaron los colgajos antes mencionados sobre la mucosa de los túneles nasales cubriendo así el sitio de la perforación. Suturamos con puntos simples de vicryl 5-0; el injerto dérmico acelular humano (Alloderm®) se interpuso entre los dos colgajos de mucosa asegurándolo al cartílago septal con prolene 5-0, se cerró la incisión de hemitransfixión con catgut 4-0 aguja RB-1, se colocó un pedazo de telfa y taponamiento de gasa con garamicina, el cual se dejó por cuatro días. Cabe mencionar que se tomó el tiempo quirúrgico de cada una de las cirugías (Figura 2).

2. Para las perforaciones hasta de 2.5 cm se hizo un abordaje externo mediante incisión columelar, se retrajo la piel nasal, los cartílagos del domo fueron separados y las cruras mediales retraídas lateralmente para ganar acceso al borde caudal del septum. Se disecaron primero colgajos mucopericóndricos bilaterales hacia el septum caudal, se realizó elevación posterior hacia la perforación, se hicieron colgajos mucopericóndricos superiores, justo en la unión de los cartílagos laterales superiores y el

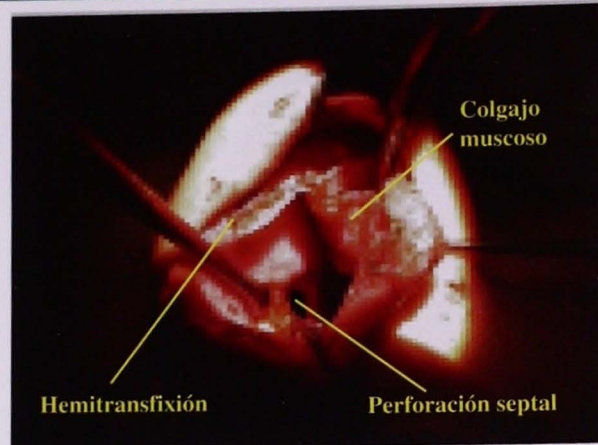


Figura 2. Abordaje de rinoplastia abierta donde se observa la incisión de hemitransfixión, disección pericóndrica, separación del colgajo y exposición de la perforación septal.

septum, y se separaron los laterales superiores del septum. Esta técnica promueve una excelente visualización de la porción dorsal del septum y permite acceso a su porción posterior. Utilizando un elevador de Cottle se continuó la disección alrededor de la perforación separando el mucopericóndrio del septum residual y el hueso. La elevación del colgajo continuó lateralmente hasta la cresta maxilar, y en el piso nasal hasta los cornetes inferiores en ambos lados, la disección posterior se extendió por lo menos 1 cm detrás del borde posterior de la perforación. Se realizó una incisión longitudinal antero posterior de la mucosa paralela al cornete inferior para retraer el colgajo bipediculado, a fin de obtener mucosa del piso nasal para avanzar en dirección a la perforación hasta que exista suficiente para cerrarla y se cerró la perforación utilizando injerto dérmico acelular humano (Figura 3), previamente rehidratado, entre los colgajos, suturando con vicryl 5/0 con puntos invertidos. Los cartílagos superiores fueron restaurados al septum y en ese punto la perforación fue reparada. Se suturaron las incisiones con catgut crómico 4/0 aguja RB-1, se colocó telfa y taponamiento de gasa con garamicina durante cuatro días.

Cuando no se logró un meticuloso cierre de la perforación debido a que los colgajos fueron insuficientes o de difícil manejo, siempre se procuró cerrar bien al menos un lado de la perforación y se colocaron, en lugar de taponamiento nasal, láminas de celulosa con residuo de plata (radiografía).



Figura 3. Interposición de injerto dérmico acelular humano cubriendo la perforación previo al cierre de los colgajos.



Figura 4. Imagen endoscópica de paciente seis meses después de la cirugía.

Fase postquirúrgica: los pacientes permanecieron en cama el primer día postoperatorio y fueron egresados un día después. Al terminar la cirugía se dejó antibiótico durante siete días, los analgésicos no fueron necesarios. Se citó a los pacientes a los cuatro días para el retiro de taponamiento, se realizó curación, retiro de costras semanales (es muy importante la irrigación con solución salina cada hora). Se citó cada semana hasta cumplir dos meses y luego mensualmente hasta los seis meses postoperatorios. Se atendieron pacientes incluso con 18 meses de control postoperatorio.

Resultados

Se recopilaron los datos de un total de 13 pacientes en el tiempo que transcurrió nuestro estudio, de los cuales

seis fueron de género masculino (46%) y siete de género femenino (54%); el rango de edades fue de 19 a 44 años de edad, con un promedio de 28,4 años de edad. En cuanto al tamaño de la perforación de 1.0 a 2.5 cm, la etiología fue cirugía en siete pacientes (53.8%), trauma en cuatro pacientes (30.7%), cauterización en un paciente (7.7%) y uso de cocaína en un paciente (7.7%).

Se realizó el procedimiento quirúrgico obteniendo cierre total de la perforación en los 13 pacientes (100%), con regeneración mucosa en todos los pacientes (100%). El tiempo quirúrgico fue de 82 a 94 minutos con una media de 87.8 minutos; tres pacientes requirieron procedimientos cosméticos adicionales paralelos al procedimiento quirúrgico (23%).

Se realizaron controles de los pacientes en la consulta

Tabla 1. Resultados de cierre de perforación septal con injerto dérmico acelular humano

No. de paciente	Edad	Género	Tamaño de la perforación	Causa	Tipo de cierre	Reg Mucos	Tiempo de cirugía	Reperforación
1	26	M	2.0	Cirugía	Total	Sí	93 min	No
2	20	F	1.7	Cirugía	Total	Sí	85 min	No
3	42	F	1.5	Trauma	Total	Sí	90 min	No
4	28	F	1.6	Trauma	Total	Sí	85 min	No
5	37	M	1.0	Cirugía	Total	Sí	90 min	No
6	32	M	1.4	Cocaína	Total	Sí	85 min	No
7	22	M	2.0	Cirugía	Total	Sí	90 min	No
8	24	F	1.8	Cirugía	Total	Sí	85 min	No
9	25	F	1.5	Trauma	Total	Sí	94 min	No
10	44	F	1.6	Trauma	Total	Sí	90 min	No
11	19	M	2.5	Cirugía	Total	Sí	82 min	No
12	22	M	1.8	Cauterización	Total	Sí	85 min	No
13	32	F	1.5	Cirugía	Total	Sí	85 min	No

externa cada dos semanas hasta cumplir los dos meses, posteriormente cada mes por un total de seis meses (Figura 4). No se observaron reperfóraciones en ninguno de los casos (0%) secundarios al procedimiento quirúrgico (Tabla 1).

Discusión

El buen éxito de esta operación depende de numerosos factores, como la causa de la perforación, el tamaño y localización de ésta, la habilidad del cirujano, la técnica depurada y la cooperación postoperatoria del paciente. La documentación fotográfica y audiovisual ayudará al enfermo a entender este problema difícil y complejo, y a ver su buen resultado. Resulta sorprendente lo bien que cicatriza el septum, sin observarse datos de que hubiera una perforación previa.²

Una variedad de materiales se ha utilizado para este propósito incluyendo cartílago septal, etmoides pericráneo, fascia temporal, cartílago de concha, rotación de colgajos de mucosa oral.⁶ Se ha incorporado el uso de aloimplantes y dermis acelular en estudios experimentales,⁷ y se ha demostrado que es un excelente recurso para la repitelización de la superficie cutánea y mucosa. Tienen grandes ventajas como eliminación de la morbilidad por sitio donador y está disponible en cantidades suficientes para cualquier tamaño de perforación y conveniencia.⁷

El aloimplante dérmico acelular humano puede ser utilizado como tejido conectivo interposicional para el cierre de perforaciones septales; este material disminuye en aproximadamente 30 minutos el tiempo quirúrgico. No existe morbilidad de sitio donador ni riesgo de infección, lo cual justifica su uso a pesar de su elevado costo. En nuestra serie de 13 pacientes se obtuvo el cierre completo de la mucosa sin reperfóración en 100% de los casos.

Las fallas reportadas en la literatura son relativamente pocas, se deben en su mayoría a la falta de higiene y poco cuidado, siendo las más comunes: reperfóración, estenosis vestibular, deformidad nasal y fístula oronasal.⁶ En nuestra serie ninguna de estas complicaciones fue observada.

Es muy importante mantener limpios y sin costras los sitios de sutura de la mucosa, con el fin de evitar la

formación de costras y la sobrepoblación bacteriana y consecuente dehiscencia de la herida.

Se obtuvo un 100% de cierre de las perforaciones septales de hasta 2.5 cm con injerto dérmico acelular humano en todos nuestros pacientes mediante las técnicas de abordaje endonasal y de rinoplastia abierta, con una completa regeneración de la mucosa. No tuvimos ningún caso de reperfóración septal a seis meses del procedimiento quirúrgico, en comparación a otros estudios que obtuvieron hasta un 93% de éxito con este material. Consideramos que el uso de injerto dérmico acelular humano para el cierre de las perforaciones septales es seguro, confiable y con un buen porcentaje de éxito, sin morbilidad para el paciente y una buena rehabilitación funcional.

Referencias

1. Kridel RW. Septal Perforation Repair. *Otolaryngologic Clinics of North América*. 1999;32:695-724.
2. Kelly G, Lee P. A New technique for the insertion of a Silastic Button for septal perforations. *Laryngoscope*. 2001; 111:539-540.
3. Coleman JR, Strong EB. Management of nasal septal perforation. *Current Opinion in Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;8:58-62.
3. Murakami CS, Kriet JD, Ierokomos AP. Nasal Reconstruction Using the Inferior Turbinate Mucosal Flap. *Arch Facial Plastic Surg*. 1999;1: 97-100.
4. Kridel RW, Foda H, Lunde KC. Septal Perforation Repair With Acellular Human Dermal Allograft. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124: 73-78.
5. Romo T, Sclafani AP, Falk AN, Toffel PH. A Graduated Approach to the Repair of Nasal Septal Perforations. *Facial Plastic recons Surg*. 1999; 103:66-75.
6. Kridel RW, Appling WD, Wright W. Septal perforation closure utilizing the external septorhinoplasty approach. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;112:168-171
7. Murrell GL, Karakla DW, Messa A. Free Flap Repair of Septal Perforation. *Facial Plastic recons Surg*. 1998;102: 818-821.

Vaya a lo SEGURO

con **Dalacin C**[®]

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.- INDICACION(ES) 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 (paronitium), 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 cuando 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 aminoglicósido 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. melanigenicus*, *B. diensens*, *B. bivius*, *Peptostreptococcus 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, leucocitosis, 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 antibióticos 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) de *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 cerebrospinal, 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 neuromuscular 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 rashes 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. Hígado - 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. Hematopoyética - 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, cefoxitin 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, difenildantopina, barbitúricos, amifilina, 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, más 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 fólico 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 de 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 el diluyente para la infusión no debe exceder de 18 mg por mL y las TASA DE INFUSION NO DEBEN 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 sola infusión de 1 hora. NO DEBE INYECTARSE INTRAVENOSO EN FORMA DIRECTA. 11. SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL; MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS): No existen reportes de intoxicación aguda con Dalacin C[®] hasta la fecha.

12. PRESENTACIONES:

Dalacin C[®] Cápsulas: caja con 16 cápsulas.

Dalacin C[®] Inyectable: ampollas de 2 y 4 ml.

Dalacin C[®] Granulado para solución pediátrica: frasco con 100 ml 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.

Catzedo 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

Trabajamos por amor a la vida
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. ORAL: 76372 SSA I.V.: 84745 SSA SUSP: 84560 SSA	IPP No. LEAR-306454/RM98	AVISO DE PROMOCION PUBLICITARIA No. 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

**Evolutione 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, Rabassada 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 registro NADRO S.A.

