

Anales de

Otorrinolaringología

MEXICANA

ISSN 16665-5672

Volumen 50, No. 1

Diciembre del 2004, enero, febrero del 2005

Sello de fibrina en la
reparación de
perforaciones
timpánicas

Seal of fibrin on
repairing tympanic
perforations

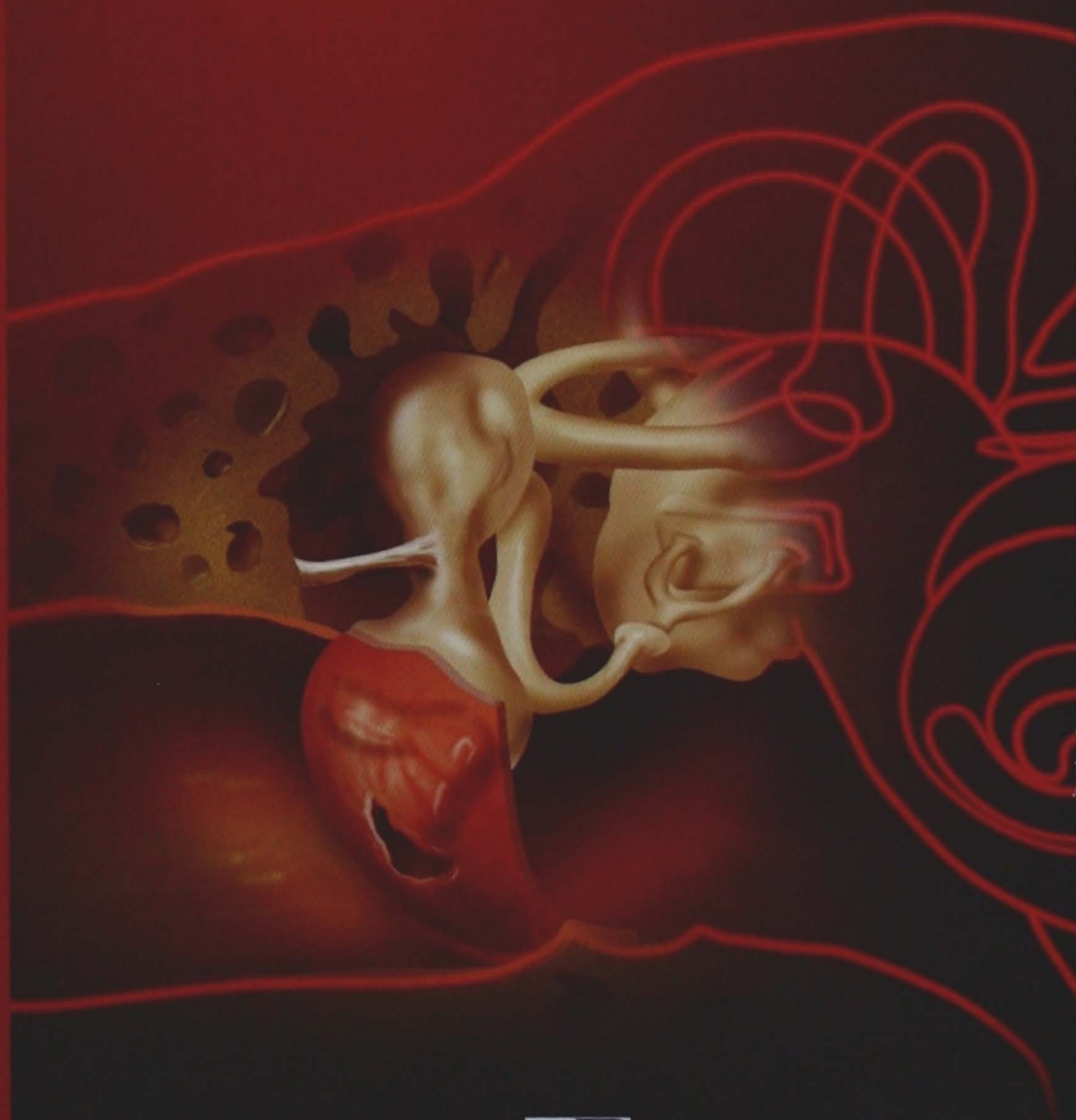
Predicción de
concentraciones de
calcio en pacientes
postoperados de cirugía
de tiroides y paratiroides
con base en el calcio
sérico del
postoperatorio mediato

Prevalencia de
tumores de nariz y
senos paranasales en el
Centro Médico Nacional
"20 de Noviembre" de
enero de 1994 a
diciembre de 2002

Otitis externa micótica
en pacientes con otitis
media crónica

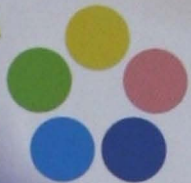
Actualidades en el
manejo de hipoacusia
sensorineural súbita

Síndrome de ápex
orbitario causado por
mucormicosis
orbitocerebral crónica e
indolente: reporte de
dos casos



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

NUEVO



actron®

Ibuprofeno

Producto exclusivo de prescripción



Tecnología
RP Scherersol™
maximiza la acción del Ibuprofeno



actron®
actúa más rápido

No. de entrada: 04330010420160/2





actron[®]

El Ibuprofeno rápido

*La nueva forma oral para
aliviar el dolor y la
inflamación*

actron[®]
actúa más rápido



REVISTA ANALES DE OTORRINOLARINGOLOGÍA MEXICANA

Órgano de difusión de:

Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
Asociación Mexicana de Comunicación, Audiología, Otoneurología y Foniatría
Asociación Panamericana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

La revista también se publica en: <http://www.smorlccc.org.mx>
 Volumen 50, Número 1, de diciembre del 2004, enero y febrero del 2005

DIRECTOR-EDITOR**Dr. 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:

Andrade Pradillo Juan. Méx., DF
 Campos Navarro Luz Arcelia. Méx., DF
 Caretta Barradas Sergio. Méx., DF
 Chavolla Magaña Rogelio. Méx., DF
 Collado Corona Miguel Ángel. Méx., DF
 Corvera Behar Gonzalo. Méx., DF
 Cruz Ponce Jorge Enrique. MTY, NL
 Espinosa Ulloa Rafael. Hermosillo, Son.
 García Palmer Rafael. Méx., DF
 González Romero Armando. Guad., Jal.
 Gutiérrez Marcos José Ángel. Méx., DF
 Hernández Orozco Francisco. Méx., DF
 López Lizárraga Eduardo. Guad., Jal.

Martín Armendáriz Luis G. Jalapa, Ver.
 Medina Godínez José Luis. Guad., Jal.
 Morales Cadena Mauricio. Méx., DF
 Ramírez García Arturo. Méx., DF
 Ramírez Ojeda Héctor. Méx., DF
 Ramírez Oropeza Fernando. Puebla, Pue.
 Reynoso Othón Jesús. Hermosillo, Son.
 Romero Fernández Fernando. Méx., DF
 Sánchez Marle Juan Felipe. Méx., DF
 Serrano Cuevas Saúl. Méx., DF
 Soda Merhy Antonio. Méx., DF
 Toledo de Coutinho Heloísa. Méx., DF
 Vilar Puig Pelayo. Méx., DF

CONSEJO EDITORIAL EXTRANJERO:

Astor Frank. Miami, FL.
 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, IA.

Lee K.J. Boston, MA.
 Myers Eugene. Pittsburgh, MA.
 Paparella Michael. Minneapolis, MN.
 Papel Ira. Washington, DC
 Tardy Eugene. Oak Park, IL.
 Weinstein Gregory. Philadelphia, PA.

EDITORES ASOCIADOS PARA LA PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA:

Carlos Iglesias Ramos. Méx., DF.

Manuel López Atristain. Méx., DF

Publicada por la Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

Presidente: Guillermo Alatorre Sánchez de la Barquera.**Vicepresidente:** Jaime López López.**Secretario:** Jorge Amador Aguilar Sánchez**Tesorero:** Gabriel Abud González.

DIRECCIÓN COMERCIAL Y OFICINA DE REDACCIÓN: Coordinación editorial: Blanca Estela Flores; correo electrónico: aom@smorlccc.org.mx Eugenia 13-403, Col. Nápoles, CP 03810; Tels.: 3095-4640-43; fax: 3095-4639. 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 ISSN 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 Indizada en LILACS Y ARTEMISA. MEDIC LATINA.

GAES

AUXILIARES AUDITIVOS Y EQUIPO ELECTROMÉDICO

Porque
conocemos sus
necesidades



AUDIOTEST

- Modelo 625**
- Potenciales tempranos, medios, tardíos, electrocodeografía y contralaterales.
 - Pruebas automáticas, edición durante las pruebas y filtrado después de las pruebas.
 - Módulos ampliación Beraphone screening ABR, Videonistagmografía y TEOAE.
- Modelo 725**
- Una o dos cámaras (opcional) de luz infrarroja de alta resolución para registro de movimientos oculares.
 - Pruebas espontáneas, calóricas, posicionales, pursuit, socadas, optocinéticas (incluidas). Rotatorias (opcionales).
 - Curvas de nistagmos con gráficos estadísticos y de normalidad, base de datos de paciente, protocolos personalizados y editor de textos integrados.
- Modelo 815**
- Rápido y automatizado mediante avanzado algoritmo Apto/No apto. Protocolos personalizados.
 - Base de datos para gestión de pacientes, examen detallado de las curvas, plantilla de informes y exportación de datos.
 - Sonda de bajo ruido, de reducido peso y tamaño para registros rápidos y fiables.

Además, contamos con una amplia línea de productos:

- Sistema de videoendoscopia
- Microscopios con sistema de video
- Endoscopios flexibles y rígidos
- Unidades de radiofrecuencia
- Estroboscopios
- Prótesis de oído, nariz y garganta
- Equipo y material de cirugía
- Productos desechables para cirugía

Distribuidor
exclusivo de:



M. DOMINGO INTERNACIONAL



Módulo externo ECLIPSE

- Modelo 815**
- Rápido y automatizado mediante avanzado algoritmo Apto/No apto. Protocolos personalizados.
 - Sonda de bajo ruido para registros rápidos y fiables.
 - Ampliable con módulos AUD 615 Y 625 de potenciales evocados, AUD 605 de potenciales screening infantil.
- Modelo 625**
- Pruebas automáticas, edición durante las pruebas y filtrado después de las pruebas.
 - Módulos ampliación Beraphone screening ABR Y TEOAE.
- Modelo 615**
- Potenciales tempranos y contralaterales.
 - Pruebas automáticas, edición durante las pruebas y filtrado después de las pruebas.
 - Módulos ampliación screening infantil ABR y TEOAE.

OTRAS CIUDADES:

GUADALAJARA Lada sin costo **01 800 543 1798**
MONTERREY (81) 9335 8801 **CUERNAVACA** (777) 311 3794 **VILLAHERMOSA** (993) 161 4316

D.F. Y ZONA METROPOLITANA

Lada sin costo **01 800 903 6600**

CONDESA 5256 1125 **ZONA ROSA** 5533 5199 **TEPEYAC** 5517 2321 **COAPA** 5679 3432 **LOMAS ALTAS** 5259 2779 **SATÉLITE** 5374 0099

POR LA CALIDAD DE LA SALUD, CONSULTE A SU OTORRINOLARINGÓLOGO O AUDIÓLOGO.

Contenido

- 6 Editorial
La voz y su importancia

Editorial
The voice and its importance

Rodríguez Perales Marcos A.
- 9 Sello de fibrina en la reparación de perforaciones timpánicas

19 Seal of fibrin on repairing tympanic perforations

Saynes-Marín Francisco Javier
- 29 Predicción de concentraciones de calcio en pacientes postoperados de cirugía de tiroides y paratiroides con base en el calcio sérico del postoperatorio mediato

Calcium levels prediction in postoperated patients of thyroid and parathyroid surgery with basis to seric calcium of mediate postoperative

Morales-Cadena Mauricio, Zubiaur-Gomar Fermín
- 36 Prevalencia de tumoraciones de nariz y senos paranasales en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" de enero de 1994 a diciembre de 2002

Nose and paranasal sinuses tumors prevalency on National Medical Center "20 de Noviembre" between January 1994 and December 2002

Rangel-Hernández Marisol, Ordóñez-García Rafael

45 Otitis externa micótica en pacientes con otitis media crónica
Otomycosis in patients with chronic otitis media

Boronat-Echeverría Nuria Esperanza, Kageyama-Escobar Alfonso Miguel,
Méndez-Tovar Luis.

57 Actualidades en el manejo de hipoacusia sensorineural súbita*
Actualities in handling of sudden sensorineural hypoacusia

Tovar-Vázquez Francisco Emilio, Guillén-Cazarín Ernesto H.

64 Síndrome de ápex orbitario causado por mucormicosis
orbitocerebral crónica e indolente: reporte de dos casos
Orbital apex syndrome caused by chronic and indolent
orbitocerebral mucormycosis: report of two cases

Marín-Méndez Héctor Manuel, Monroy-Aguirre Diana Esther, Rodríguez-Perales
Marcos A., Caretta Barradas Sergio

Editorial

La voz y su importancia

Entre los muchos privilegios de los que gozamos los seres humanos por el simple hecho de pertenecer a la especie, el de la voz es —sin duda— uno de los más importantes y conmovedores, puesto que no sólo hace factible la comunicación con aquellos con quienes convivimos a diario, sino que ha alcanzado un grado de plenitud espiritual y de expresividad privativa de la especie humana.

A diario asistimos al milagro de la voz; mediante ella expresamos nuestro amor y nuestro afecto a quienes queremos, a quienes nos son más cercanos en los ámbitos familiar y amistoso. También mediante la voz nos comunicamos con pacientes y con colegas utilizando el sonido como un medio sin cuya ayuda toda forma de ciencia y de trabajo serían imposibles. Año tras año, la prevalencia de las patologías de la voz continúa aumentando en una civilización cada vez más ruidosa y estresante, en la que la voz se ha convertido en una herramienta esencial de trabajo para actores y cantantes, conferencistas y locutores, profesores, teleoperadores, vendedores, etc. A través de la voz no sólo podemos descubrir cuándo una persona está deprimida, alegre, triste o emocionada, sino que también podemos saber si padece ciertas enfermedades o alteraciones orgánicas.

La voz se define estrictamente como la producción de sonidos por las cuerdas vocales, por un proceso de conversión de energía aerodinámica, la cual es generada en el tórax, el diafragma y la musculatura abdominal, a una energía acústica originada en la glotis. El principio fundamental en la producción de la voz es la vibración de las cuerdas vocales, debido a un acoplamiento y una modulación del flujo de aire que pasa a través de ellas generando su movimiento. La eficacia en la transformación de energía está dada por la tensión y la configuración glótica. Hablar se definiría como el resultado del sonido generado en la laringe y modificado por la resonancia de las estructuras supraglóticas.

Se calcula que hasta 5% de la población mundial sufre de algún trastorno de la voz y que necesita de la atención inmediata del médico otorrinolaringólogo. Se sabe que 20 a 25% de las incapacidades laborales que ocurren entre los profesores de colegios se deben justamente a este tipo de trastorno; que la mayor prevalencia de alteraciones de la voz se registra entre personas de 25 a 45 años de edad, y que una de las patologías benignas más frecuentes en las cuerdas vocales son los nódulos con una presentación, sobre todo en mujeres de 20 a 50 años, de 17 a 24%. Asimismo, está comprobado que, en las series quirúrgicas, el trastorno benigno más usual son los pólipos. También se sabe que 30 a 40% de los niños en edad escolar padece de disfonía, y que un porcentaje considerable de trastornos vocales se debe a disfunciones anatómicas de la laringe, aunque tampoco hay que minimizar que dichos trastornos puedan ser secundarios a disfunciones en cualquier otro de los aparatos y órganos que constituyen el órgano de la voz: el aparato respiratorio (en el que se almacena el aire y donde también circula), el aparato de fonación propiamente dicho (es decir, el aparato laríngeo, en el que el aire, al pasar por las cuerdas vocales, las hace vibrar para transformarse en sonido), y el aparato resonador (en el que las vibraciones de las cuerdas vocales adquieren su plena potencia para convertirse finalmente en aquello que denominamos voz).

A este respecto, el Día Mundial de la Voz fue instituido el 16 de abril de 2003 por las academias de Otorrinolaringología de Estados Unidos y sus similares de Europa, además de las entidades intermedias como la Sociedad Panamericana de Otorrinolaringología, y se optó por esa fecha para recordar la importancia de la voz y se dio especial énfasis en resaltar —en las propias palabras de los promotores del Día Mundial de la Voz— que “la voz es la emoción con sonido y es la expresión del alma”.

Los otorrinolaringólogos ofrecen normas para cuidar la voz, como son: evitar el ruido del medio ambiente, porque obliga a elevar la voz, evitar siempre los tóxicos como el tabaco, que además es el principal responsable de los procesos cancerosos de la laringe y las cuerdas vocales, mantener una buena hidratación, evitar el aclarado de garganta, y toser y hablar poco en caso de laringitis. Otros consejos son dormir lo suficiente, no gritar y procurar mantener alejadas las tensiones psicológicas que aumentan el grado de contracción de las cuerdas y predisponen a las lesiones.

Aunque en México aún no ha sido aprobada por el gobierno la conmemoración del Día Mundial de la Voz, la Fundación Mexicana de la Voz se ha preocupado porque la investigación, la enseñanza y la asistencia a profesionales de la voz, así como el establecimiento de relaciones científicas con organismos similares en todo el mundo, cada año se actualice para así dar difusión y promoción al estudio y cuidados de la misma.

Sería conveniente organizáramos una campaña intensiva a través de los medios masivos de comunicación y las autoridades, para educar al público en general acerca de los cuidados y recomendaciones para su cuidado y corrección, así como orientarle sobre cuándo debe acudir a buscar ayuda del otorrinolaringólogo, con el fin de evitar el avance de la patología que no mejorara espontáneamente.

DR. MARCOS A. RODRIGUEZ PERALES
DIRECTOR – EDITOR

Xuzal[®]
LEVOCETIRIZINA 5mg

Xuzal[®]
LEVOCETIRIZINA 5mg

Contundente control de
rinitis alérgica y urticaria



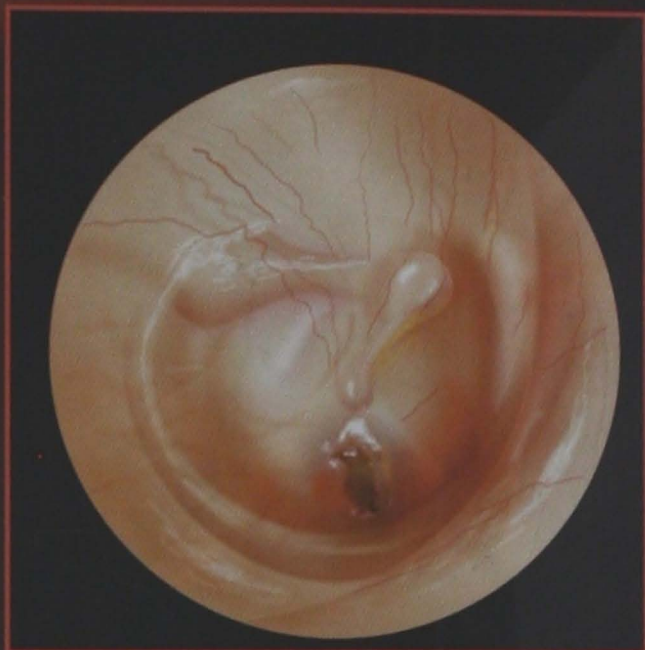
1 TABLETA AL DÍA

1. Ciprandi G, Levocetirizina improves nasal obstruction & modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study. *Clin Exp Allergy*, 2004; 34: 958-964.
2. Kapp A, Chronic Urticaria: Clinical aspects & focus on a new antihistamine, levocetirizine. *Journal of Drugs In Dermatology*, 2004; 3(6): 632-639.



UCB de México S.A. de C.V. Homero No. 440 - 7° piso. Col. Chapultepec Morales 11570 México, D.F. Tels: 5531-6771

Aviso SSA: 05330010420850



Sello de fibrina en la reparación de perforaciones timpánicas

*Saynes-Marín Francisco Javier.

Resumen

Antecedentes. En los últimos años se han efectuado diversas investigaciones sobre la utilización de adhesivos tisulares en otorrinolaringología. El uso de cianoacrilatos en la reparación de perforaciones timpánicas es controversial debido a los efectos tóxicos que pueden provocar en oído medio e interno. Asimismo, el uso creciente de derivados del fibrinógeno permite implementar nuevas opciones para la cirugía otológica. En el presente estudio, se presentan una investigación y una revisión sobre la elaboración de un sello de fibrina y papaína, fabricado con la infraestructura disponible en un hospital público para su uso en la reparación de perforaciones timpánicas en consultorio. **Material y métodos.** Se examinó a 35 pacientes con perforación timpánica de diferentes causas y con oído libre de otorrea. El material empleado para el cierre fue fascia homóloga de músculo temporal, con la adición del adhesivo antes mencionado. Se evaluaron los resultados en función del índice de cierre de la perforación y del tiempo de estancia del injerto sobre ésta. **Resultados.** En 31 (88.5%) pacientes se observó cierre de la perforación y en 20 (57.1%) fue necesario un segundo procedimiento para recolocar la fascia debido a migración del injerto. En algunos casos, aunque hubo migración del injerto, la perforación no se descubrió, o bien la permanencia de éste indujo reepitelización de la perforación, por lo que no hubo ya necesidad de recolocar la fascia (en tres pacientes). En 24 pacientes (70%) se observó mejoría auditiva luego del cierre de la perforación, y en el restante 30% no hubo cambios. La mayoría de los enfermos presentó migración de la fascia entre la segunda y la tercera semanas (> 60%). **Conclusiones.** La duración y la firmeza de la adhesión fueron suficientes para permitir, en condiciones adecuadas, el cierre de perforaciones timpánicas no marginales; en promedio, ello se logró después de la tercera semana.

Palabras clave: adhesivos tisulares, cianoacrilatos, perforación timpánica, fibrinógeno, sello de fibrina y papaína, injerto.

Abstract

Background. In last years, diverse investigations have taken place on the use of tissue adhesives in otorhinolaryngology. The use of cyanoacrylate in the repair of tympanic perforations is controversial due to the poisonous effects that can cause in middle and internal ear. Also, the increasing use of fibrinogen derivatives allows to implement new options for the otologic surgery. In this study, an investigation and a revision on the elaboration of a fibrin and papain seal are presented, made with the infrastructure available in a public hospital for its use in the repair of tympanic perforations in doctor's office. **Material and methods.** It was examined 35 patients with tympanic perforation by different causes and free ear from otorrhea. The material used for the closing was homologous fascia of temporary muscle, plus the adhesive before mentioned. The results based on the index of perforation closing, and the graft stay time were evaluated on this one. **Results.** In 31 (88.5%) patient, perforation closing was observed, and in 20 (57.1%) it was necessary a second procedure to relocating fascia due migration of the graft. In some cases, although there was migration of the graft, the perforation was not discovered, or the permanence of the graft induced reepithelization of the perforation, reason why there was already no necessity to relocating fascia (in three patients). In 24 patients (70%) auditory improvement of the closing of the perforation was observed soon, and in 30% there were no changes. Most of patients displayed migration of fascia between the second and third weeks (> 60%). **Conclusions.** The duration and the firmness of the adhesion were sufficient to allow, in suitable conditions, the closing of nonmarginal tympanic perforations; in average, it was obtained after the third week.

Key words: sticky holders, cyanoacrylate, tympanic perforation, fibrinogen, fibrin and papain seal, graft.

*Médico adscrito al Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Centro Médico Naval, Secretaría de Marina, Armada de México.

Introducción

Antes de 1950, la cirugía de los procesos infecciosos crónicos del oído medio se limitaba principalmente a la extirpación de las lesiones irreversibles óseas y de partes blandas. Sus objetivos fundamentales estaban orientados a la erradicación de la lesión, pero no a la reconstrucción.¹ Como se sabe, las perforaciones timpánicas pueden cerrarse de manera espontánea con o sin mejoría de la audición; ello es posible también con tratamiento médico o manejo quirúrgico (timpanoplastia).

Zöllner y Wullstein² fueron los precursores de esta técnica y propusieron una clasificación de estos procedimientos basada en la ubicación del injerto respecto de los huesecillos del oído medio o las ventanas de la cóclea. Avances posteriores hicieron posible la combinación de una resección quirúrgica de las celdillas afectadas y una técnica de reconstrucción de la membrana timpánica y/o la cadena osicular. Con tal combinación, pudo restaurarse la función del oído medio. Las técnicas timpanoplásticas se han innovado, gracias a los adelantos en la tecnología microquirúrgica, con la implantación de prótesis osiculares y el uso de materiales homólogos.¹

Para colocar el injerto sobre el remanente se han utilizado diversos materiales, por ejemplo películas absorbibles (*gel film*) de gelatina sintética, la cual es estéril y no antigénica. Esta película favorece una adhesión más firme del injerto sobre el remanente, lo que permite una reepitelización más fácil y de mayor calidad. Aun con ello, su adquisición se ve limitada dado su alto costo. La realización de miringoplastias tras la aplicación de diversas sustancias (incluidas nitrato de plata, ácido tricloroacético o ácido crómico) sobre el remanente timpánico era sumamente desagradable para la mucosa del oído medio. Así ocurría cuando estas sustancias no se aplicaban correctamente; además, todas ellas podrían ser ototóxicas para el oído interno si llegasen a penetrar éste a través de las ventanas cocleares. Hasta el momento, con el manejo de perforaciones timpánicas mediante las técnicas antes mencionadas se ha logrado un éxito de hasta 90%, lo cual se debe a que —en ocasiones— el injerto no se integra de manera adecuada, además de que son posibles otras complicaciones (por ejemplo, infección o mala técnica quirúrgica).³

Desarrollo de adhesivos para oído medio

Desde hace algunos años, se han llevado a cabo investigaciones sobre la utilización de adhesivos tisulares en áreas tales como ortopedia, trasplantes y cirugía maxilofacial, y más recientemente en el campo de la otorrinolaringología. Con dichos adhesivos puede lograrse una unión bioestable entre los tejidos, con lo que al mismo tiempo se favorecen los mecanismos de reparación tisular propios del paciente.

En 1890, Berger fue el primero en reportar el efecto hemostático de la fibrina. Posteriormente, en 1944, Kronkite y colaboradores utilizaron por primera vez fibrinógeno y trombina para reconstrucciones con injerto de piel. En 1972, Matras hizo lo mismo en animales de experimentación y en humanos respecto de la anastomosis de nervios, y en 1979 Staindl reportó el uso de este adhesivo en pacientes con hemorragia postamigdalectomía y tendencia hemorrágica.

Ya en 1983, Katzke y colaboradores⁴ reportaron el uso de adhesivos tisulares en otorrinolaringología y la ausencia, al utilizarlos, de efectos tóxicos en oído medio e interno. Luego de ello, Siedentop y colaboradores^{5, 6} aludieron a las características de adhesividad, hemostasia y reparación de heridas con el adhesivo tisular a base de fibrina; asimismo, establecieron que dicho material, colocado sobre la platina del estribo, es biocompatible y no causa efectos tóxicos.⁷ Strauss informó en 1984 que la tasa de perforación recurrente en timpanoplastias disminuía tras la utilización del adhesivo tisular a base de fibrina.⁸ Zikk (1990)⁹ y Wood, dos años antes (1988),¹⁰ comprobaron la ausencia de efectos tóxicos en oído medio e interno de chinchillas.

Desde hace dos décadas, se ha investigado el desarrollo de adhesivos tisulares útiles en cirugía de oído medio. En dicho desarrollo, ha sido importante determinar qué propiedades mecánicas, físicas y de biocompatibilidad son útiles en reconstrucciones de membrana timpánica, osiculoplastias, injertos nerviosos, o reparación de defectos que comuniquen a la fosa craneal.^{11, 12}

Los procedimientos otológicos de índole quirúrgica implican, por lo regular, el uso de biomateriales o de tejidos biológicos, los cuales se utilizan en forma de injerto o de prótesis. Sin embargo, a pesar de que existe en el mercado una amplia variedad de materiales que el investigador clínico puede emplear, es permanente la búsqueda de

materiales que reúnan ciertos requisitos básicos: eficacia, bajo costo, seguridad de que no provocarán efectos colaterales en el paciente y, si es posible, que su composición estructural sea lo más similar posible a la de los tejidos humanos.

Algunos materiales se han descartado en esta búsqueda debido a situaciones diversas: dificultad de obtención, eficacia insuficiente, control deficiente de sus componentes, entre otras. En muchos lugares, se les descarta debido al costo que representa el uso de materiales fabricados con tecnología de punta; en la mayoría de los casos, se requiere de un apoyo financiero sustancial para tener acceso a dichos materiales, además de que —luego de obtenerlos— debe también invertirse en distribuirlos y, lo que es más importante, en hacerlos accesibles a los pacientes.^{11, 12}

Entre dichos materiales se encuentran los de tipo natural (como la fibrina y el colágeno) y los sintéticos (incluidos los derivados del cianoacrilato, el cual se emplea en un número importante de adhesivos comúnmente utilizados).

A diez años de que comenzaron a utilizarse los cianoacrilatos, los cuales desataron en un principio euforia, su uso disminuyó a partir de que Kerr y Smith encontraron, en investigaciones con gatos, que la aplicación de este tipo de materiales podía inducir una respuesta inflamatoria intensa en la mucosa del oído medio, y en algunos casos destrucción del hueso adyacente. Años después, Kauffman descubrió la misma respuesta en el oído humano pese a la utilización de esteroides. En el análisis de Kauffman, ello se debía a que los cianoacrilatos provocan angionecrosis, pérdida de tejido y reacción a cuerpo extraño. Además, las toxinas generadas pasaban al oído interno, con lo que se producía daño sensorial, lo cual impulsó el perfeccionamiento del material originalmente utilizado, hasta obtener el histoacrilato, empleado por igual en otras especialidades (como oftalmología y odontología) con mínimos efectos inflamatorios.^{13, 14} La FDA de EUA autorizó el uso intrahospitalario de este material, pero no se le usa en forma rutinaria dado su costo, especialmente alto, y de hecho en muchos hospitales no se cuenta con él.

Desde hace aproximadamente dos décadas, Siedentop y colaboradores¹⁵⁻¹⁷ realizaron estudios con derivados de la fibrina, material que ha mostrado en animales un destacado efecto adhesivo. Se han descrito diversas técnicas de preparación de fibrina, basadas en la utilización de

sangre autóloga, pero hasta hace pocos años la FDA no había aprobado aún su uso, excepto en animales, debido a la posibilidad de transmisión del virus de la hepatitis (B y C) y del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

El equipo de Siedentop describió cinco métodos básicos para dicha preparación:

- Precipitación con etanol.
- Centrifugación como método único.
- Crioprecipitación; al respecto, se sabe que la conservación del adhesivo en medios a bajas temperaturas no afecta su eficacia, circunstancia que permite almacenar el producto hasta por cuatro semanas.
- Precipitación con etilenglicol o con sulfato de amonio.
- Utilización, en todos los procedimientos anteriores, de cloruro de calcio, técnica que permite la precipitación de una cantidad mayor de fibrinógeno.

Además del empleo de fibrina en solución como pegamento, se han desarrollado otros prototipos, entre los que se ubican los que forman una especie de gel que puede inyectarse directamente a la caja timpánica, utilizados sobre todo para la corrección de defectos de la duramadre, de dehiscencias de la pared ósea del seno lateral y de fístulas perilinfáticas.¹⁸ Los componentes principales de dichos prototipos son fibrinógeno y trombina. También se ha descubierto que el agregado de ciertas sustancias a la fibrina incrementa su poder adhesivo al degradar mayor cantidad de fibrinógeno. Al respecto, la papaína es una enzima proteolítica capaz de activar a varios cimógenos dentro del cuerpo humano, entre ellos los factores de coagulación y otras proteínas del tejido conectivo. De ello informó Zucker-Franklin en su estudio sobre la reparación de cartílago y la interrelación entre ésta y las plaquetas, la cual puede ser inducida por enzimas proteolíticas.¹⁹

Zubairov (1988) realizó nuevos experimentos sobre este aspecto y encontró que el adhesivo tisular acortaba la fase de cicatrización al aumentar los sitios de enlace para el factor X sobre la superficie del factor III; en ese caso, la actividad proteolítica de la papaína favorecía de manera importante el proceso.²⁰ En México, Serrano reportó una investigación sobre adhesivo tisular a base de fibrina utilizado en timpanoplastia, y documentó un mejor sellado de las perforaciones sin efectos colaterales en humanos.^{21, 22}

Relación entre fibrinógeno y papaína

La combinación del rico contenido de fibrinógeno precipitado por el cloruro de amonio, más el cloruro de calcio adicionado y otros factores de coagulación (entre ellos la trombina), ofrece un sustrato adecuado para que la adición de la papaína active al factor XIII de la coagulación, así como otros cimógenos contenidos en el plasma. De manera secundaria, la combinación genera entrecruzamiento de las cadenas alfa del fibrinógeno, lo cual favorece la formación de una red de fibrina con un efecto adhesivo importante. La fibrina producida se adhiere a los tejidos expuestos tras la lesión tisular, con especial afinidad hacia las fibras de colágeno. La malla de fibrina formada sirve como soporte para la proliferación de fibroblastos y capilares que se producen en el proceso de cicatrización. Este mecanismo depende de muchos factores (entre ellos, trombina, fibrina y factor XIII) que estimulan la proliferación de fibroblastos.

Minutos después de combinar los componentes del adhesivo, 70% del fibrinógeno se transforma en fibrina (**Figura 1**). La aplicación del adhesivo ofrece una matriz sobre la que dan inicio los fenómenos de regeneración para permitir que el tejido subyacente inicie en forma natural los procesos de unión tisular.

La principal dificultad para la obtención de los adhesivos citados es la obtención de una cantidad suficiente de fibrinógeno concentrado, el cual es el componente más variable del adhesivo, aunque también

del que depende su capacidad de unión. En el mercado existen adhesivos que combinan la acción del fibrinógeno con la de la trombina (Tissucol™ Baxter); son bastante efectivos, pero caros, además de que el volumen envasado es pequeño (por ejemplo, el envase de Tissucol™ Baxter contiene sólo entre 1 y 3 mL de adhesivo).

Dinámica de regeneración de la membrana timpánica

Deben destacarse los mecanismos de migración de injertos de membrana timpánica que, en parte, explican algunas fallas en la colocación de injertos al interactuar con los mecanismos naturales que ocurren en la membrana. Son cuatro las teorías mediante las que se pretende explicar dichas fallas: teoría del flujo linfático, teoría de vibración, teoría de movimientos ameboides y teoría de crecimiento diferencial en el centro. Esta última alternativa es la más aceptada; de acuerdo con ella, la migración se debe a la importante actividad mitótica en el centro de una estructura en la que el patrón de crecimiento es del centro a la periferia (es decir, en forma centrípeta al centro de generación celular).

En el caso de la membrana timpánica, se han realizado estudios como el de Del Ángel en el Hospital Juárez de México.²³ En este estudio, se encontró que los injertos de membrana de fascia de músculo temporal, colocados sobre la membrana timpánica íntegra o perforada, tienden a emigrar hacia arriba y hacia atrás. Ello explicaría ciertos casos de falla de injerto, pero no por aplicación inadecuada de la técnica, sino como resultado del crecimiento centrípeta. En función de esto último, podría pensarse que el uso de sustancias que favorecerían una adhesividad rápida y efectiva podría evitar que el injerto migrase a otra región, en vista de que se ha adherido a la superficie de la membrana.

Hasta el momento, con el manejo de perforaciones timpánicas mediante las técnicas mencionadas se ha logrado un éxito de hasta 90%, debido a que en ocasiones el injerto no se integra de manera adecuada, además de otras

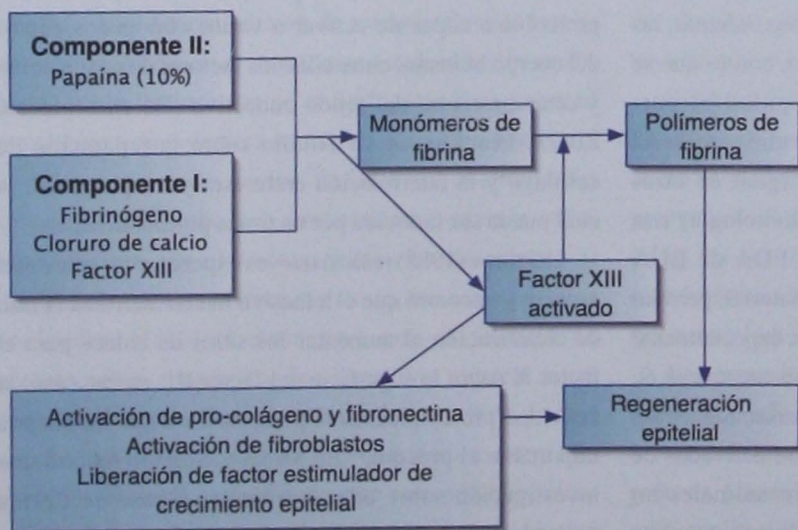


Figura 1. Preparación del adhesivo tisular a base de fibrina.

posibles complicaciones (como infección o técnica quirúrgica inadecuada).³

Uno de los principales motivos de consulta es la otitis media crónica, la cual —de manera casi constante y como parte de la evolución natural de la enfermedad— ocasiona perforaciones timpánicas. Asimismo, es frecuente la consulta de pacientes que cursan con perforaciones timpánicas causadas por mecanismos diferentes del infeccioso, generalmente postraumáticas. Tras examinar al paciente, y después de eliminar cualquier posibilidad de infección y evaluar el estado de la mucosa de la caja timpánica y la capacidad de audición, el manejo quirúrgico de estas perforaciones con reconstrucción osicular puede ofrecer al paciente una solución real para su problema. Sin embargo, la gran cantidad de pacientes atendidos en las instituciones de salud pública del país, además de la falta de tiempos quirúrgicos suficientes, significan un estímulo para la búsqueda de nuevas alternativas quirúrgicas que brinden mejores resultados al enfermo, y que al mismo tiempo disminuyan el número de fracasos y, con ello, los costos por atención y la sobresaturación de los turnos quirúrgicos.

De hecho, el uso de adhesivos comerciales involucra gastos importantes debido a su alto costo, lo cual limita su uso a una pequeña parte de la población enferma, es decir aquella que puede hacer frente a los gastos inherentes; a ello, deben agregarse los gastos relacionados con el proceso de hospitalización y el manejo postoperatorio. Ante tal situación, la posibilidad de producir el adhesivo tisular con los recursos con los que cuente el hospital, bajo la supervisión adecuada del laboratorio, ofrece una alternativa para mejorar las técnicas utilizadas. Además, debe destacarse que, con el uso del citado adhesivo tisular, hasta el momento no se han detectado efectos adversos en oído, con la ventaja de que este tipo de adhesivo favorece una rápida cicatrización.

Objetivos

1. Utilización, en el consultorio, del adhesivo tisular a base de fibrina para el manejo de perforaciones timpánicas.
2. Determinación del tiempo promedio de estancia del injerto sobre la perforación al utilizar sello de fibrina.

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal y observacional cuyo universo estuvo conformado por pacientes que acudieron a consulta en el Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Juárez de México con diagnóstico de perforación timpánica, en forma independiente de la causa de ésta (postraumática, otitis media crónica, dehiscencia de injerto colocado en quirófano).

Tras cerciorarse de que los probables participantes en el estudio cumplían con los criterios de inclusión, se explicó a cada uno de ellos el procedimiento, los riesgos de éste y el seguimiento que debían mantener después de la intervención. Todo procedimiento fue autorizado mediante consentimiento informado escrito.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con perforación timpánica central de 30 a 60% y presencia de remanente timpánico.
2. Edad: mayores de 15 años.
3. Sexo: indistinto.
4. Cavidad de oído medio: libre de secreción durante por lo menos seis semanas antes del procedimiento.
5. Tomografía computarizada de oídos: ausencia de enfermedad en oído medio (por ejemplo, colesteatoma).
6. Capacidad de audición: no se tomó en cuenta, puesto que en varios casos el objetivo no fue la mejora de la audición, sino la corrección de la perforación timpánica.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con perforaciones marginales.
2. Presencia de proceso infeccioso activo en oído medio, o de colesteatoma, así como de infección de vías respiratorias superiores.
3. Datos sugerentes de colesteatoma en la tomografía computarizada de oídos.
4. Pacientes que explícitamente no cumplieron con alguno de los criterios de inclusión antes mencionados.

Métodos

Luego de reunir la muestra, se realizó una exploración otorrinolaringológica completa en el momento de la colocación del injerto para comprobar ausencia de infección. Bajo visión microscópica, se determinaron el tamaño y las características de la perforación. Posteriormente se preparó el fragmento de fascia homóloga de músculo temporal, obtenido en condiciones estériles de otros pacientes sometidos previamente a cirugía otológica. La fascia utilizada tenía, como máximo, dos semanas de haberse extraído. Se recortaron fragmentos lo suficientemente grandes para evitar que, durante la migración, se descubriera de nuevo la perforación.

Se impregnó el remanente con adhesivo tisular preparado en el hospital (véase, después, la técnica de preparación), y sobre él se colocó el fragmento de fascia para —a continuación— acomodarlo en forma tal que cubriera perfectamente la perforación; el paso final consistió en aplicar una gota de adhesivo sobre el injerto ya colocado.

Se indicaron a los pacientes cuidados de oído perforado, y se les citó para revisión en consulta externa una semana después del procedimiento, y también a las semanas 2, 3, 4 y 6.

La presentación de los resultados se hizo mediante gráficas y tablas descriptivas.

Técnica de preparación del adhesivo tisular

La técnica de preparación del adhesivo tisular se basó en la diseñada por Sandoval²¹ en 1991 y se realizó en las instalaciones del Banco de Sangre del Hospital Juárez de México, contando con los recursos de esta institución, bajo la supervisión del QBP Conrado Medina.

El adhesivo se compone de dos partes:

- Componente I: diseñado a base de fibrinógeno, factor XIII (F XIII) y cloruro de calcio (ClCa_2).
- Componente II: papaína a 10%.

Para obtener el componente I, se seleccionaron las unidades de sangre total de los pacientes candidatos a donación en el Banco de Sangre; a ésta se le agregaron 4 cc de solución de citrato-fosfato-dextrosa-adenina (CPDA) + adenina, dextrosa, sorbitol, cloruro de sodio y manitol (ADSOL, del inglés *adenine, dextrose, sorbitol, sodium*

chloride and mannitol). A continuación, se efectuó el fraccionamiento en componentes para extraer el plasma fresco (rico en factores de coagulación) y someterlo a congelamiento. Posteriormente, el plasma fresco se sometió a pruebas de detección de VIH, y antígenos contra sífilis, hepatitis B y hepatitis C.

Tras obtener las pruebas de certificación, de la unidad de plasma se realizó una colección en cuatro tubos estériles, para centrifugar a 3 200 RPM durante 12 minutos. Se tomaron 10 cc del plasma centrifugado y se le colocó en cuatro diferentes tubos plásticos estériles, con 1.3 cc de solución estéril, fría, y saturada de sulfato de amonio purificado agregado a cada tubo. Con lo anterior, el fibrinógeno se precipitaba de inmediato. Más tarde, se procedió a decantar el sobrenadante para congelarlo a $-25\text{ }^\circ\text{C}$ en tubos estériles hasta su uso.

Finalmente, el fibrinógeno se diluyó en 1 cc de solución de ClCa_2 en el momento en que se le utilizó, y de esta manera se obtuvo el componente I; luego de obtenerlo, se le conservó en refrigeración.

El componente II se integró al mezclar 1 g de papaína en solución de agua bidestilada en relación 1:10 (Laboratorios REAMEX, número de catálogo P3125). La forma de presentación fue en suspensión en 0.05 M de acetato de sodio (pH: 4.5).

Para la obtención final del adhesivo se mezclaron en partes iguales ambos componentes justo en el momento de utilizarseles (Figura 1).

Resultados

Se reunió una muestra de 35 pacientes con perforación timpánica que cubrían los criterios de inclusión ya citados: ocho hombres (22.8% de la muestra) y 27 mujeres (77.2%). Sus edades oscilaban entre 16 y 60 años con un promedio de 34.2 años. Prácticamente todos los pacientes refirieron oído libre de secreción durante por lo menos tres meses antes de la aplicación del injerto. Las causas que originaron la perforación se muestran en la **tabla 1**.

En cuanto a su ubicación, las perforaciones centrales predominaron en el estudio (57%); el tamaño de la perforación fue en su mayoría de entre 30 y 50% de la membrana. Los resultados completos se muestran en las **tablas 2 y 3**.

De los 35 pacientes, en 31 (88.5%) cerró la perforación para mantenerse cerrada después de la sexta semana de revisión.

Tabla 1. Causas de perforación timpánica ($n = 35$).

Causa	Porcentaje (%)
Otitis media crónica	48.5
Perforación postraumática	28.5
Dehiscencia de injerto colocado en cirugía otológica previa	23.0

Como se sabe, cualquier cuerpo colocado sobre la superficie de la membrana timpánica (o de su remanente) experimenta un fenómeno de migración; el caso de los injertos de fascia no constituye una excepción: 32 (91.4%) participantes experimentaron migración. En algunos, esta migración provocó que la perforación se descubriera, por lo que fue necesario colocar una nueva fascia en un segundo tiempo en 20 participantes (57.1%). En algunos casos, aunque hubo migración, la perforación no se descubrió, o bien la permanencia del injerto logró que reepitelizara la perforación, con lo que no hubo ya necesidad de recolocación de la fascia.

En la **tabla 4** se muestran los resultados referentes a la permanencia del injerto sobre la perforación timpánica y, por ende, al tiempo que tardaron en migrar del sitio original de implantación. Estas valoraciones se realizaron en las visitas periódicas.

En 31 (89%) pacientes se logró el cierre de la perforación. En otros cuatro (11%), ello no fue posible. De estos últimos, en dos casos la ausencia de cierre se

debió a migración de la fascia desde la primera semana: en un tercer paciente, el cierre fue obstaculizado por rinitis alérgica, y en el último por infección de vías respiratorias superiores y cuadro de otitis secundaria con secreción.

Del total de pacientes, 24 (70%) reportaron mejoría de la audición luego de conseguir el cierre de la perforación; el restante 30% no mostró cambios, y ningún paciente experimentó empeoramiento de la audición después de la aplicación del injerto.

Durante la realización del estudio, seis pacientes desarrollaron secreción de oído medio, incluidos tres de aquellos en los que se frustró el injerto. En los seis se procedió a uso de gotas óticas de ciprofloxacino, más ciprofloxacino por vía oral. Una vez controlada la infección, y aproximadamente después de seis semanas, se reintentó la colocación del injerto, pero sólo en tres (50%) se obtuvo el cierre. De los tres restantes, uno era el que padecía rinitis alérgica (en éste, no se logró el cierre), y en los otros dos sólo se desarrolló un recubrimiento epitelial parcial.

Tabla 2. Ubicación de la perforación timpánica ($n = 35$).

Sitio de la perforación	Porcentaje (%)
Central	57
Cuadrante anterosuperior	6
Cuadrante anteroinferior	9
Cuadrante posterosuperior	17
Cuadrante posteroinferior	11

Tabla 3. Tamaño de la perforación timpánica ($n = 35$).

Tamaño	Porcentaje (%)	Número de pacientes (n)
< 10%	5.7	2
10 a 30%	34.2	12
30 a 50%	42.8	15
50 a 70%	17.3	6

Tabla 4. Tiempo de permanencia del injerto sobre la perforación timpánica con el uso de adhesivo tisular ($n = 35$).

Tiempo de estancia (número de semana)	Número de pacientes (n)	Porcentaje (%)
1	3	8.5
2	11	31.4
3	13	37.1
4	3	8.5
5	2	5.7
6	0	0
Sin efecto de migración	3	8.5
Total	35	100

No se observaron efectos adversos tras la aplicación del adhesivo (reacción a cuerpo extraño, dermatitis o alguna forma de celulitis).

Discusión

En los últimos 15 años, los adhesivos a base de fibrina han experimentado un desarrollo notable, y con las nuevas técnicas de manufactura la calidad del producto es excelente: aun así, estas circunstancias son, precisamente, las que han generado un incremento sustancial (directamente proporcional) de los costos. En todo el mundo, estos adhesivos se utilizan en otorrinolaringología para reparación del nervio facial, osculoplastia y procedimientos timpanoplásticos, corrección de fístula de líquido cefalorraquídeo, reconstrucciones de la pared posterior del conducto, sellado de fístulas perilinfáticas y obliteración del seno frontal y de las grandes cavidades de mastoidectomía (combinando, en este último caso, con paté de hueso).²⁴

Dado que este tipo de adhesivos se prepara con hemoderivados, hasta hace pocos años su uso estaba limitado ante el riesgo de contagio por VIH y los virus de la hepatitis B y C. Actualmente —gracias al exigente control de calidad que se sigue al elaborarlos—, en EUA la FDA ha autorizado su uso.

Los estudios básicos sobre preparación de adhesivos a base de fibrina se deben a Siedentop y colaboradores;⁵⁻⁷ en los casos reportados por estos autores, la adición de diversas sustancias precipita el fibrinógeno. El presente estudio tomó como base los resultados obtenidos por Sandoval,²¹ quien utilizó una fórmula muy similar a la aquí empleada (también a base de fibrinógeno y papaína) para reparar perforaciones timpánicas. Las presentaciones comerciales

de este tipo de adhesivos por lo general son combinaciones con derivados de la trombina; también ofrecen excelentes resultados, pero son más caros debido a la infraestructura requerida para obtener los dos componentes necesarios. La papaína tiene la ventaja de ser relativamente barata, además de que está lista para usarse desde el momento en que se le adquiere en forma de suspensión. Además, los adhesivos hechos a base de fibrina son más ventajosos que los de cianoacrilato dada su naturaleza biodegradable.

Los adhesivos autólogos tienen la ventaja de ser prácticamente inofensivos para los usuarios, ya que se preparan a partir de su propia sangre. En este estudio, se utilizó sangre tipo O Rh positivo (considerada para donación universal). Esta sangre fue sometida al más estricto control para descartar cualquier posibilidad de infección. De hecho, ninguno de los participantes en el estudio desarrolló alguna reacción considerada "tóxica". En la literatura, no se reporta en absoluto sobre este particular. Por el contrario, la toxicidad puede presentarse al utilizar adhesivos fabricados industrialmente, aspecto sobre el cual sí existen descripciones en la literatura.

El adhesivo utilizado en el presente trabajo es de fácil preparación: tan sólo se requiere de un par de minutos para mezclar los componentes, ya que éstos se someten a preparación previa; el fibrinógeno precipitado puede conservarse en refrigeración hasta por cuatro meses sin degradación de su calidad. La papaína, por su parte, se utilizó en suspensión y se le diluyó para obtenerla en una concentración de 10%. También se le mantuvo en refrigeración —conforme con las especificaciones del laboratorio—, con lo que se conservó su poder enzimático. La preparación de papaína puede realizarse justo en el momento de utilizarla, sin necesidad de efectuar todo el

procedimiento de separación de los componentes de la sangre para su posterior reconstitución junto con los otros compuestos que integran la fórmula. En total, la preparación del componente I duró dos días, dado que era necesario esperar los resultados que descartaran toda posibilidad de infección.

Con excepción del multicitado estudio de Sandoval,²¹ en la revisión de la literatura no se encontró algún otro estudio similar sobre cierre de perforación con adhesivo. En el trabajo de Sandoval, en 72.5% de la muestra se logró el cierre de la perforación timpánica con un adhesivo similar al aquí empleado. Con algunos cambios en la concentración de sulfato de amonio y cloruro de calcio respecto de la preparación de Sandoval, en el presente trabajo se logró cierre de perforaciones en hasta 88% de las intervenciones aplicadas. Ciertamente, Siedentop y colaboradores publicaron un estudio en el que mencionan el uso de este adhesivo (precipitando el fibrinógeno con sulfato de amonio); en ese trabajo, en diez casos de miringoplastia se observó cierre de la perforación. Empero, en dicho estudio no se especifica la evolución en el tiempo de los pacientes examinados.¹⁶

En el estudio realizado por Del Ángel,²³ se examinaron los patrones de migración sobre la superficie de la membrana timpánica (100% de la muestra de Del Ángel presentó el fenómeno de migración cerca de la segunda semana después de la colocación de la fascia).

Al examinar de nuevo la tabla 4, queda claro, en la sección de resultados de este estudio, que 31.4% de los pacientes presentó migración en la segunda semana, y que el porcentaje mayor de individuos (37% de la muestra) que iniciaron migración del injerto se observó hasta la tercera semana. Incluso, en dos pacientes la migración ocurrió hasta la tercera semana, y en tres no hubo migración. De ahí la ventaja de utilizar el adhesivo, puesto que su permanencia por mayor tiempo sobre la perforación disminuye el fenómeno de migración y permite una reepitelización más adecuada; al respecto, en tres pacientes (8.5%) no se observó migración.

En algunos casos, fue necesario recolocar el injerto. Sin embargo, en varios pacientes —después de iniciado el patrón de migración— se detectaron fenómenos de regeneración de la membrana timpánica y, por ende, no fue ya necesario recolocar el injerto de fascia.

En el estudio de Sandoval se registraron complicaciones tales como otorrea después de la colocación del injerto en 27.5%,²¹ pero no se mencionan las causas ni se indican las modalidades de seguimiento de los pacientes. En el presente estudio, en seis casos (15%) se observó otorrea. De éstos, en dos casos se justificó la infección: uno por exacerbación de rinitis alérgica, y otro por infección de vías respiratorias superiores.

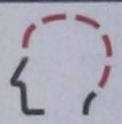
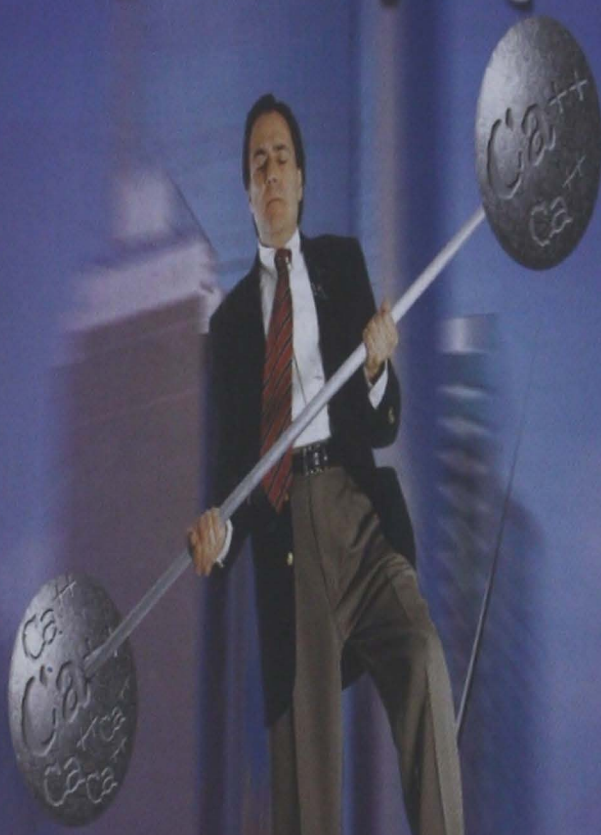
Conclusiones

1. El sello a base de fibrina, obtenido de fascia homóloga del músculo temporal, puede prepararse con facilidad y en forma rápida, incluso justo en el momento de utilizarse. Representa una alternativa práctica a los productos comerciales, caros y en ocasiones difíciles de conseguir en países como México.
2. La duración y la firmeza de la adhesión son suficientes para permitir, en condiciones adecuadas, la unión del injerto a las perforaciones timpánicas no marginales que cuenten con remanente suficiente para sostener éste. En promedio, esto se logra después de la tercera semana.
3. El uso en el consultorio de adhesivo tisular para la reparación de perforaciones brinda un mejor resultado que las intervenciones sin adhesivo.
4. Este estudio mostró que es posible preparar el adhesivo con recursos como aquellos de los que se dispone en casi todos los hospitales, ya que la preparación del biomaterial sólo requiere de una Unidad de Sangre. De lograr esto, se obtendrá un producto útil, de rápida y fácil preparación, con bajo costo, que permitirá la realización de diversos procedimientos quirúrgicos en oído.

Referencias

1. Goodhill V, Brockman S, Harris H, et al. Cirugía de la otomastoiditis: mastoidectomía y timpanoplastia. En: Goodhill V. *El oído*. Salvat, Barcelona, 1993; pp. 362-85.
2. Wullstein H. Theory and practice of tympanoplasty. *Laryngoscope* 1956; 66: 1076-93.
3. Lambert PR, Mc Elveen JT. Tympanoplastic surgery for chronic ear disease. En: Cummings CW, Gates GA. *Otolaryngology. Head and neck surgery*. Mosby, St. Louis, 3rd ed., 1998; pp. 3108-17.
4. Katzke D, Pusalkar A, Steinbach E. The effect of fibrin tissue adhesive in middle ear. *J Laryngol Otol* 1983; 97 (2): 141-7.
5. Siedentop KH, Harris DM, Loewy A. Experimental use of fibrin tissue adhesive in middle ear surgery. *Laryngoscope* 1983; 93: 1310-3.

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

6. Siedentop KH, Harris DM, Sanchez B. Autologous fibrin tissue adhesive. *Laryngoscope* 1985; 95: 1074-6.
7. Siedentop KH, Harris DM, Sanchez B. Autologous fibrin tissue adhesive: factors influencing bonding power. *Laryngoscope* 1988; 98 (7): 731-3.
8. Strauss P, Pult P, Kurzeja A, et al. Does human fibrinogen glue improve results in tympanoplasty? *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1984; 63 (12): 615-7.
9. Zikk D, Rapaport Y, Himerlfarb MZ. Changes in auditory function associated with 2-cyano-butyl-acrylate adhesive implanted in the middle ear of experimental animals. *Laryngoscope* 1990; 100: 179-83.
10. Wood AP, Harner SG. The effect of fibrin tissue adhesive in middle ear in chinchillas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 98 (2): 104-10.
11. Li JC, Leonetti JP, Mokarry V. The concept of transtympanic injection of fibrin Caulk. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 854-7.
12. Hadlock T, Ellisseeff J, Langer R, et al. A tissue-engineered conduit for peripheral nerve repair. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 1081-6.
13. Brown PN, McGuff HS, Noorily AD. Comparison of N-octyl-cyanoacrylate vs suture in the stabilization of cartilage grafts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122 (8): 873-7.
14. Toriumi DM, Raslan M, Tardy ME. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. A comparative study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116 (5): 546-50.
15. Siedentop KH, Harris DM, Ham KR. Extended experimental and preliminary surgical findings with autologous fibrin tissue adhesive made from patient's own blood. *Laryngoscope* 1986; 96: 1062-4.
16. Siedentop KH, Park JJ, Sanchez B. An autologous fibrin tissue adhesive with greater bonding power. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121 (7): 769-72.
17. Siedentop KH, Chung SE, Park JJ, et al. Evaluation of pooled fibrin sealant for ear surgery. *AM J Otol* 1997; 18: 660-4.
18. Vanclooster C, Debruyne F, Vantrappen G, et al. Labyrinthine fistulae: a retrospective analysis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997; 51 (2): 119-21.
19. Zucker-Franklin D, Rosenberg L. Platelet interaction with modified articular cartilage, its possible relevance to joint repair. *J Clin Invest* 1977; 54 (4): 641-51.
20. Zubairov DM, Timeraev VA, Kisslev VA, Kirshin SV. Interaction of human prothrombin with tissue thromboplastin. *Biokhinia* 1984; 54 (6): 1046-54.
21. Sandoval SJ. *Adhesivo tisular FP en el manejo de perforaciones timpánicas*. México, IMSS, 1991.
22. Rapaport SI. *Introducción a la hepatología*. Salvat, México, 2a. ed., 1994.
23. Del Ángel LMC. *Patrones de migración de fascia temporal en membrana íntegra y perforada*. Reporte de tesis, Hospital Juárez de México, SS, México, 2000.
24. Staindl O. Tissue adhesion with highly concentrated human fibrinogen in otolaryngology. *Ann Otol* 1979; 88: 413-8.

Agradecimientos: el autor de este estudio agradece sinceramente al Dr. Guillermo Hernández Valencia, Jefe del Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Juárez de México, por su valiosa asesoría en la realización del presente trabajo; al QBP Conrado Medina Campos, asistente de la Jefatura de Banco de Sangre del Hospital Juárez de México por su valiosa cooperación en la preparación del adhesivo a base de fibrina realizado en las instalaciones de dicho Banco; y al Dr. César Germán Mondragón Galindo, Jefe del Servicio de Banco de Sangre de ese hospital por las facilidades prestadas para este estudio; también agradece la colaboración del Dr. Jerry Sandoval Serrano, otorrinolaringólogo, por facilitar sus estudios previos sobre el uso y la preparación de adhesivos de fibrina.

Seal of fibrin on repairing tympanic perforations

*Saynes-Marin Francisco Javier.

Abstract

Background. In last years, diverse investigations have taken place on the use of tissue adhesives in otorhinolaryngology. The use of cyanoacrylate in repairing tympanic perforations is controversial due to the poisonous effects that can cause in middle and internal ear. Also, the increasing use of fibrinogen derivatives allows to implement new options for the otologic surgery. In this study, an investigation and a revision on the elaboration of a fibrin and papain seal are presented, made with the infrastructure available in a public hospital for its use in the repair of tympanic perforations in doctor's office. **Material and methods.** It was examined 35 patients with tympanic perforation by different causes and free ear from otorrhea. The material used for the closing was homologous fascia of temporary muscle, plus the adhesive before mentioned. The results based on the index of perforation closing, and the graft stay time were evaluated. **Results.** In 31 (88.5%) patients, perforation closing was observed, and in 20 (57.1%) it was necessary a second procedure to relocating fascia due migration of the graft. In some cases, although there was migration of the graft, the perforation was not discovered, or the permanence of the graft induced reepithelization of the perforation, reason why there was already no necessity to relocating fascia (in three patients). In 24 patients (70%) auditory improvement of the closing of the perforation was observed soon, and in 30% there were no changes. Most of patients displayed migration of fascia between the second and third weeks (> 60%). **Conclusions.** The duration and the firmness of the adhesion were sufficient to allow, in suitable conditions, the closing of nonmarginal tympanic perforations; in average, it was obtained after the third week.

Key words: sticky holders, cyanoacrylate, tympanic perforation, fibrinogen, fibrin and papain seal, graft.

Introduction

Before 1950, surgery of chronic infectious processes of middle ear was limited, mainly, to extirpation of bony irreversible injuries and soft parts. Their main targets were oriented to eradication of the injury, but not to reconstruction.¹ As its known, tympanic perforations can be closed on spontaneous way with or without

improvement of hearing; it is possible also with medical treatment or surgical handling (tympanoplasty).

Zöllner and Wullstein² were the precursors of this technique and proposed a classification of these procedures based on the location of the graft respect to the small bones of the middle ear or the windows of the cochlea. Later advances made possible the combination of a surgical

*Doctor assigned to Service of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Naval Medical Center, Ministry of Navy, Navy of Mexico.

resection of affected cells and a technique of reconstruction of tympanic membrane and/or the ossicular chain. With such combination, the function of middle ear could be recovered. The tympanoplasty techniques have been innovated, thanks to microsurgical technology advances, with the implantation of ossicular prosthesis and the use of homologous materials.¹

In order to place the graft on the surplus, diverse materials have been used, for example absorbable films (gel films) of synthetic gelatin, which is sterile and nonantigenic. This film favors most firm adhesion of the graft on the surplus, and these allows an easier reepithelization with a greater quality. Even with it, its acquisition is limited due its high cost. Accomplishment of myringoplasty after application of diverse substances (including silver nitrate, trichloroacetic acid or chromic acid) on tympanic surplus were extremely disagreeable for middle ear mucosa. It happened when these substances were not applied correctly; in addition, all of them could be ototoxic for the internal ear if they got to penetrate this one through the cochlear window. Until the moment, with the handling of tympanic perforations by means of the techniques before mentioned, a success of up to 90% has been obtained, due—in occasions—the graft do not integrate of suitable way, in addition to other possible complications (for example, infection or bad surgery technique).³

Development of adhesives for middle ear

For some years, investigations have been carried out on the use of tissue adhesives in areas such as orthopedics, transplants and maxillofacial surgery, and more recently in the field of otorhinolaryngology. With that adhesives, a biostable union between tissues can be obtained, and at the same time the own mechanisms of patient tissue repair are favored.

In 1890, Berger was first in reporting the haemostatic effect of fibrin. Later, in 1944, Kronkite et al. used for the first time fibrinogen and thrombin for reconstructions with skin graft. In 1972, Matras did the same in experimentation animals and humans respect to anastomoses of nerves, and in 1979 Staindl reported the use of this adhesive in patients with hemorrhage post-amygdectomy and hemorrhagic tendency.

Already in 1983, Katzke et al.⁴ reported the use of tissue adhesives in otorhinolaryngology and the absence, when using them, of poisonous effects in middle and internal ear. After it, Siedentop et al.^{5,6} alluded to adhesiveness characteristics, hemostasis and repair of hurt with the tissue adhesive with fibrin; also, they established that this material, placed on stirrup platinum, is biocompatible and do not cause toxic effects.⁷ Strauss informed in 1984 that the rate of recurrent perforation in tympanoplasty diminished after the use of the tissue adhesive with fibrin.⁸ Zikk (1990)⁹ and Wood, two years before (1988),¹⁰ verified the absence of poisonous effects in middle and internal ear of chinchillas.

For two decades, the development of useful tissue adhesives in surgery of middle ear has been investigated. In this development, it has been important to determine mechanical properties, physical and of biocompatibility that are useful in reconstruction of tympanic membrane, ossiculoplasty, nervous grafts, or repair defects that communicate to the cranial fossa.^{11,12}

The otologic procedures of surgical nature imply, regularly, the use of biomaterials or biological tissues, which are used in prosthesis or graft form. Nevertheless, although an ample variety of materials exists in market that the clinical investigator can use, the search of materials that reunite certain basic requirements is permanent: effectiveness, low cost, security of which they will not cause collateral effects in patient and, if it is possible, that their structural composition is most similar possible to human tissues.

Some materials have discarded in this search due diverse situations: obtaining difficulty, insufficient effectiveness, deficient control of its components, among others. In many places, one discards them due to the cost that represents the use of materials made with end technology; in most cases, substantial financial support it is required to have access to these materials, in addition to which—after obtain them—it must be invert also in distributing them and, more important, in making them accessible to patients.^{11,12}

Between these materials are those of natural (like fibrin and collagen) and synthetic types (including derivatives of cyanoacrylate, which is used in an important number of adhesives commonly used).

To ten years of which cyanoacrylates began to be used, which untied euphoria at first, its use diminished since Kerr

and Smiths found, in investigations with cats, that the application of this type of materials could induce intense an inflammatory answer in middle ear mucosa, and in some cases destruction of the adjacent bone. Years later, Kauffman discovered the same answer in the human ear in spite of steroid use. In the analysis of Kauffman, it had to that cyanoacrylates causes angionecrosis, tissue loss and reaction to strange body. In addition, the generated toxins happened to internal ear, with which sensorial damage took place, which impelled the improvement of the material originally used, until obtaining histoacrylate, employee the same in other specialties (like ophtalmology and odontology) with minimum inflammatory effects.^{13, 14} FDA of USA authorized intrahospitalar use of this material, but it is not used in routine after its cost, specially high, and by fact in many hospitals is not available.

For approximately two decades, Siedentop et al.¹⁵⁻¹⁷ made studies with derivatives of fibrin, material that has shown in animals an outstanding sticky effect. Diverse techniques of preparation of fibrin have been described, based on the use of autologous blood, but until few years FDA had not approved still its use, except in animals, due to the possibility of transmission of virus of hepatitis (B and C) and virus of human immunodeficiency (HIV).

Siedentop team described five basic methods for preparation:

- Precipitation with ethanol.
- Centrifugation like unique method.
- Cryoprecipitation; on the matter, it is known that adhesive conservation in means to low temperatures does not affect its effectiveness, circumstance that allows to store the product until by four weeks.
- Precipitation with ethilenglicol or ammonium sulphate.
- Use, in all the previous procedures, of calcium chloride, technique that allows the precipitation of a greater amount of fibrinogen.

In addition to use of fibrin in solution like glue, other prototypes have been developed, between that those are located that forms a gel species that can be injected directly to tympanic box, used mainly for correction of defects of dura mater, dehiscence of the bony wall of the lateral sine and of peri-linfatic fistulas.¹⁸ The main components of these prototypes are fibrinogen and thrombin. Also, it has been

discovered that the aggregate of certain substances to fibrin increases his sticky power when degrading greater amount of fibrinogen. On the matter, papain is a proteolytic enzyme able to activate several zymogens within the human body, among them the coagulation factors and other proteins of the connective tissue. Into it, Zucker-Franklin informed in its study on the repair of cartilage and the interrelation between this one and platelets, which can be induced by proteolytic enzymes.¹⁹

Zubairov (1988) made new experiments on this aspect and found that the tissue adhesive shortened the phase of healing when increasing the sites of connection for factor X on the surface of factor III; in that case, the proteolytic activity of papain favored on important way this process.²⁰ In Mexico, Serrano reported an investigation on tissue adhesive with fibrin used in tympanoplasty, and documented the best sealed of perforations without collateral effects in human.^{21, 22}

Relation between fibrinogen and papain

The combination of the rich content of fibrinogen hasty by the ammonium chloride, plus the added calcium chloride and other coagulation factors (among them thrombin), it offers a suitable substrate so that the addition of papain activates factor XIII of the coagulation, as well as other zymogens contained in plasma. Of secondary way, the combination generates intercrossing of chains alpha of fibrinogen, which favors the formation of a network of fibrin with an important sticky effect. The produced fibrin adheres to tissues exposed after the tissue injury, with special affinity towards collagen fibers. The mesh of formed fibrin serves like support for fibroblasts and capillaries proliferation that takes place in healing process. This mechanism depends on many factors (among them, thrombin, fibrin and factor XIII) that stimulate the proliferation of fibroblasts.

Minutes after combining adhesive components, 70% of fibrinogen are transformed into fibrin (**Figure 1**). Application of the adhesive offers a matrix on which they give to beginning the regeneration phenomena to allow the underlying tissue initiates, in natural form, the processes of tissue union.

The main difficulty for obtaining the mentioned adhesives is the obtaining of a sufficient amount of

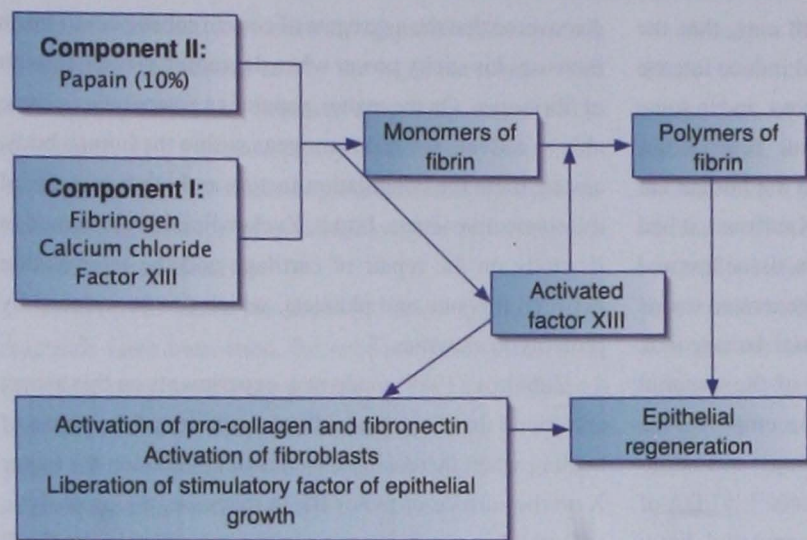


Figure 1. Preparation of tissue adhesive with fibrin.

concentrated fibrinogen, which is the most variable component of the adhesive, although also its union capacity depends. In market exist adhesives that combine the action of fibrinogen with the one of thrombin (Tissucol™ Baxter); cash are enough, but expensive, in addition to which the packaged volume is small (for example, the package of Tissucol™ Baxter contains only between 1 and 3 mL of adhesive).

Dynamics of tympanic membrane regeneration

Mechanisms of migration of tympanic membrane grafts must stand out; in part, they explain some faults in positioning grafts to interact with natural mechanisms that happen in membrane. They are four theories by means of which it is tried to explain these faults: theory of the lymphatic flow, vibration theory, theory of ameboid movements and theory of differential growth in the center. This last alternative is most accepted; in agreement with her, the migration is product of the important mitotic activity in the center of a structure in which the growth pattern is of the center to the periphery (that is to say, in centripetal form to the center of cellular generation).

In the case of tympanic membrane, studies have been made, as Del Angel in Juarez Hospital of México.²³ In this study, founds that the membrane grafts of fascia of temporary muscle, placed on the complete or perforated tympanic membrane, tend to emigrate upwards and backwards. It would explain certain cases of graft fault,

but not by inadequate application of the technique, but result of centripetal growth. Based on this, it could think that the use of substances that would favor a fast and effective adhesiveness could avoid that the graft migrated to another place, in view of which one has adhered to the surface of the membrane.

Until the moment, with the handling of tympanic perforations by means of the mentioned techniques a success of up to 90% has been obtained, because sometimes the graft not integrate of suitable way, in addition to other possible complications

(like infection or inadequate surgical technique).³

One of the main reasons for consultation is the chronic otitis media, which —of almost constant way and as it leaves from the natural evolution of the disease—causes tympanic perforations. Also, is frequent the consultation of patients who attend with tympanic perforations caused by mechanisms different from the infectious one, generally post-traumatic. After examining the patient, and after eliminating any possibility of infection and of evaluating the state of the mucosa of the tympanic box and the capacity of hearing, the surgical handling of these perforations with reconstruction to ossicular can offer to patient a real solution for its problem. Nevertheless, the great amount of patients taken care in the institutions of public health of the country, in addition to the lack of sufficient surgical times, mean a stimulus for searching new surgical alternatives that offer better results to patient, and —at the same time— diminishes the number of failures and, with it, the costs by attention and oversaturation of surgical turns.

In fact, the use of commercial adhesives involves important expenses due to its high cost, which limits its use to small part of the ill population, it is to say that that can face the inherent expenses; to it, the expenses related to the process of hospitalization must be added and the postoperative handling. Before such situation, the possibility of producing the tissue adhesive with the resources on which it counts the hospital, under the suitable supervision of laboratory, offers an alternative to improve

the used techniques. In addition, it must stand out that, with the use of mentioned tissue sticky, until the moment adverse effects in ear have not been detected, with the advantage of which this type of adhesive favors a fast healing.

Objectives

1. Use, in doctor's office, the tissue adhesive with fibrin for handling tympanic perforations.
2. Determination of average time of stay of graft on perforation when using fibrin seal.

Material and methods

A prospective study was made, longitudinal and observational whose universe was conformed by patients who went to consultation in the Service of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery of Juárez Hospital of Mexico with diagnosis of tympanic perforation, in independent form of the cause of this one (post-traumatic, chronic otitis media, dehiscence of graft placed in operating room).

After making sure that the probable participants in the study fulfilled the inclusion criteria, the procedure was explained to each one, the risks of this one and the pursuit that had to maintain after the intervention. All procedure was authorized by means of informed consent written.

Inclusion criteria

1. Patients with central tympanic perforation from 30 to 60% and presence of tympanic surplus.
2. Age: greater than 15 years.
3. Sex: indistinct.
4. Cavity of middle ear: free of secretion during at least six weeks before the procedure.
5. Computed tomography of ears: absence of disease in middle ear (for example, cholesteatoma).
6. Capacity of hearing: it was not taken into account, since in several cases the objective was not the improvement of hearing, but the correction of tympanic perforation.

Exclusion criteria

1. Patients with marginal perforations.
2. Presence of active infectious process in middle

ear, or cholesteatoma, as well as infection of superior respiratory routes.

3. Suggestive data of cholesteatoma in computed tomography of ears.
4. Patients who explicitly did not fulfill some of inclusion criteria mentioned above.

Methods

After reuniting sample, a complete otorhinolaryngologic exploration was made in the moment of positioning graft to verify infection absence. Under microscopic vision, size and characteristics of perforation were determined. Later, homologous fragment of fascia of temporary muscle was prepared, obtained in sterile conditions of other patients submissive previously otologic surgery. Fascia used had, at the most, two weeks of to have extracted. It cuts sufficiently great fragments to avoid, during migration, the perforation was discovered again.

The surplus was impregnated with tissue adhesive prepared in hospital (see, below, the preparation technique), and the fragment of fascia place on him for —later— accommodate it in form so was placed that it covered the perforation perfectly; the final step consisted of applying a drop of adhesive on the graft already placed.

Care of perforated ear indicated to patients, and one week after procedure they went to external consultation for revision, and also in weeks 2, 3, 4, and 6.

Presentation of results became by means of graphs and descriptive tables.

Technique for preparation of tissue adhesive

The technique for preparation of tissue adhesive was based on designed one by Sandoval²¹ in 1991 and it was made in the facilities of Blood Bank of Juárez Hospital of Mexico, counting on the resources of this institution, under the supervision of Conrado Medina, PBCH.

The adhesive is made up of two parts:

- Component I: designed with fibrinogen, factor XIII (F XIII) and calcium chloride (ClCa₂).
- Component II: papain (at 10%).

In order to obtain component I, units of total blood of candidates to donation to Blood Bank were selected; to this one, 4 cc of citrate-phosphate-dextrose-adenine

(CPDA) solution + adenine, dextrose, sorbitol, sodium chloride and mannitol (ADSOL) were added. Next, the division in components took place to extract the fresh plasma (rich in coagulation factors) and to put under it freezing. Later, the fresh plasma was proved with tests of detection of HIV, and antigens against syphilis, hepatitis B and hepatitis C.

After obtaining certification tests, of the plasma unit a collection was made in four sterile tubes, in order to centrifuge to 3 200 RPM during 12 minutes; 10 cc of centrifuged plasma were taken and it was placed in four different sterile plastic tubes, with 1.3 cc of sterile solution, fry, and saturated of purified sulphate ammonium aggregate to each tube. With the previous thing, fibrinogen hurried immediately. Later, overswimming was decanted to congeal it at -25 °C in sterile tubes until its use.

Finally, fibrinogen was diluted in 1 cc of solution of ClCa_2 at the moment at which it was used, and this way component I was obtained; after obtaining, it was conserved in refrigeration.

Component II integrated when mixing 1 g of papain in bidistilled water solution in relation 1:10 (Laboratories REAMEX, number of catalogue P3125). The presentation form was in suspension in 0.05 M of sodium acetate (pH: 4.5).

For the final obtaining of the adhesive, both components were mixed in equal parts at the moment for using it (Figure 1).

Results

A sample of 35 patients with tympanic perforation met who covered the criteria of inclusion mentioned above: eight men (22.8% of the sample) and 27 women (77.2%). Their ages oscillated between 16 and 60 years with an average of 34.2 years. Practically all the patients referred free secretion ear during at least three months before application of the graft. The causes that originated the perforation show in **table 1**.

As far as its location, the central perforations predominated in the study (57%); size of perforation was in its majority of between 30 and 50% of the membrane. The complete results are shown in **tables 2 and 3**.

Of the 35 patients, in 31 (88.5%) it closed the perforation to stay closed after the sixth week of revision.

As it is known, any body placed on the surface of tympanic membrane (or its surplus) experiences a migration phenomenon; the case of the grafts of fascia does not constitute an exception: 32 (91.4%) participant ones experienced migration. In some, this migration caused that the perforation was discovered, reason why it was necessary to place new fascia in a second time in 20 participants (57.1%). In some cases, although there was migration, perforation was not discovered, or the permanence of the graft caused reepithelization of the perforation, with which there was already no necessity to relocate the fascia.

Table 1. Causes of tympanic perforation ($n = 35$).

Cause	Percentage (%)
Chronic otitis media	48.5
Post-traumatic perforation	28.5
Dehiscence of graft placed in previous otologic surgery	23.0

Table 2. Location of tympanic perforation ($n = 35$).

Site of perforation	Percentage (%)
Central	57
Anterosuperior quadrant	6
Anteroinferior quadrant	9
Posterosuperior quadrant	17
Posteroinferior quadrant	11

Table 3. Size of tympanic perforation ($n = 35$).

Size	Percentage (%)	Number of patients (n)
< 10%	5.7	2
10 a 30%	34.2	12
30 a 50%	42.8	15
50 a 70%	17.3	6

In **table 4**, results referring to permanence of the graft on tympanic perforation are shown and, therefore, time that took in migrating of the original site of implantation. These valuations were made in the periodic visits.

In 31 (89%) patients, closing of perforation was obtained. In other four (11%), it was not possible. Of these, in two cases the closing absence was produced by migration of fascia from the first week: in a third patient, closing was prevented by allergic rhinitis, and in the last by infection of superior respiratory routes and picture of secondary otitis with secretion.

Of all patients, 24 (70%) reported improvement of hearing after obtaining the closing of the perforation; rest 30% did not show changes, and no patient experienced worsening of hearing after the application of the graft.

During the accomplishment of the study, six patients developed secretion of middle ear, including three of those in which the graft was frustrated. In the six it was come to use otic drops of ciprofloxacin, more ciprofloxacin by oral route. Once controlled the infection, and approximately after six weeks, positioning of the graft was reattempt, but only in three (50%) closing was obtained. Of the three rest, one suffered allergic rhinitis (in this one, the closing was not obtained), and in the other two, an epithelial covering was developed partial only.

No adverse effects observed after application of adhesive (reaction to strange body, dermatitis or some form of cellulitis).

Discussion

In the last 15 years, the adhesives with fibrin have experienced a remarkable development, and with the new techniques of manufacture, the quality of the product is excellent: even so, these circumstances are, indeed, those that have generated a substantial increase (directly proportional) of costs. Anywhere in the world, these adhesives are used in otorhinolaryngology for repair the face nerve, ossiculoplasty and tympanoplasty procedures, correction of fistula of cerebrospinal fluid, reconstructions of the later wall of the conduit, sealed of peri-linfatic fistulas and obliteration of the frontal sine and the great cavities of mastoidectomy (combining, in this last case, with bony *pattè*).²⁴

Since this type of adhesives is prepared with hemoderivatives, until it makes few years its use was limited before the risk of infect by HIV and hepatitis B and C viruses. At the moment —due to the demanding control of quality that is followed when elaborating them—, in USA the FDA authorized their use.

The basic studies on preparation of adhesives with fibrin was made by Siedentop et al.;⁵⁻⁷ in the cases reported by

Table 4. Stay time of the graft on the tympanic perforation with the use of tissue adhesive ($n = 35$).

Time of stay (week number)	Number of patients (n)	Percentage (%)
1	3	8.5
2	11	31.4
3	13	37.1
4	3	8.5
5	2	5.7
65	0	0
Without migration effect	3	8.5
Total	35	100

these authors, the addition of diverse substances precipitates the fibrinogen. The present study took as it bases the results obtained by Sandoval,²¹ that used one formulates very similar to used here (also with fibrinogen and papain) to repair tympanic perforations. The commercial presentations of this type of adhesives generally are combinations with derivatives of thrombin; also they offer excellent results, but they are more expensive due to the required infrastructure to obtain both necessary component. Papain has the advantage of being relatively cheap, in addition to which is ready to be used from the moment at it is acquired in suspension form. In addition, the adhesives done with fibrin are more advantageous than those of cyanoacrylate due their biodegradable nature.

The autologous adhesives have the advantage of being practically inoffensive for the users, since they are prepared from its own blood. In this study, it used positive O Rh blood type (considered for universal donation). This blood was put under the strictest control to discard any possibility of infection. In fact, no participants in the study developed some considered "toxic" reaction. In literature, it is not reported absolutely on this individual. In contrast, the toxicity can appear when using adhesives made industrially, aspect on which descriptions in literature exist.

The adhesive used in this work is of easy preparation: it is only required a pair of minutes to mix the components, since these are put under previous preparation; the hasty fibrinogen can be conserved in refrigeration until by four months without degradation of its quality. Papain, on the other hand, it was used in suspension and it was diluted to obtain it in a 10% concentration. Also one stayed in refrigeration —according to laboratory specifications—, with which its enzymatic power was conserved. Preparation of papain can be made just in the moment for using it, with no need to carry out all the procedure of separation of the components of the blood for its later reconstruction along with the other compounds that integrate the formula. Altogether, the preparation of component I lasted two days, since it were necessary to wait for the results that discarded all possibility of infection.

With exception of the mentioned study of Sandoval,²¹ in the revision of literature no other similar study on closing

of perforation with adhesive were found. In Sandoval's work, in 72.5% of the sample the closing of the tympanic perforation with an adhesive similar to used here was obtained. With some changes in concentration of ammonium sulphate and calcium chloride respect to the preparation of Sandoval, in the present work closing of perforations in up to 88% of the applied interventions was obtained. Certainly, Siedentop and collaborators published a study in which they mention the use of this adhesive (precipitating the fibrinogen with ammonium sulphate); in that work, in ten cases of myringoplasty closing of the perforation was observed. However, in that study the evolution in time of the analyzed patients is not specified.¹⁶

In the study made by Del Angel,²³ the migration patterns on the surface of tympanic membrane were examined (100% of Del Angel's sample presented the phenomenon of migration near the second week after the positioning of fascia).

When examining again table 4, it is sure in the section of results of this study that 31.4% of patients displayed migration in the second week, and that the greater percentage of individuals (37% of the sample) that initiated migration of the graft was observed until the third week. Even, in two patients the migration happened until the third week, and in three there was no migration. Then, advantage to use the adhesive exists, since its permanence by greater time on the perforation diminishes the migration phenomenon and allows one more a more suitable reepithelization; on the matter, in three patients (8.5%) migration was not observed.

In some cases, it was necessary to relocate the graft. Nevertheless, in several patients —after initiate the migration pattern— regeneration phenomena of tympanic membrane were detected and, therefore, it was not already necessary to relocate the graft of fascia.

In the study of Sandoval, complications were registered, such as otorrhea after positioning graft in 27.5%,²¹ but causes are not mentioned nor modalities of pursuit of patients are indicated. In the present study, in six cases (15%) otorrhea was observed. Of these, in two cases the infection was justified: one by exacerbation of allergic rhinitis, and another by infection of superior respiratory routes.

Conclusions

1. Seal with fibrin, obtained of homologous fascia of temporary muscle, can be prepared with facility and in fast form, even just at the moment for using to it. It represents a practical alternative to commercial products, expensive and sometimes difficult to obtain in countries like Mexico.
2. Adhesion duration and firmness are sufficient to allow, in suitable conditions, the union of the graft to nonmarginal tympanic perforations that count on sufficient surplus to maintain this one. In average, this is obtained after third week.
3. Use in doctor's office of tissue adhesive to repair perforations offers a better result than the interventions without adhesive.
4. This study showed that it is possible to prepare the adhesive with resources like those in almost all hospitals, since the preparation of biomaterial only requires of a Unit of Blood. To obtain this, a useful product will be obtained, of fast and easy preparation, with low cost, that it will allow the accomplishment of diverse surgical procedures in ear.

References

1. Goodhill V, Brockman S, Harris H, et al. Cirugía de la otomastoiditis: mastoidectomía y timpanoplastia. En: Goodhill V. *El oído*. Salvat, Barcelona, 1993; pp. 362-85.
2. Wullstein H. Theory and practice of tympanoplasty. *Laryngoscope* 1956; 66: 1076-93.
3. Lambert PR, Mc Elveen JT. Tympanoplastic surgery for chronic ear disease. En: Cummings CW, Gates GA. *Otolaryngology. Head and neck surgery*. Mosby, St. Louis, 3rd ed., 1998; pp. 3108-17.
4. Katzke D, Pusalkar A, Steinbach E. The effect of fibrin tissue adhesive in middle ear. *J Laryngol Otol* 1983; 97 (2): 141-7.
5. Siedentop KH, Harris DM, Loewy A. Experimental use of fibrin tissue adhesive in middle ear surgery. *Laryngoscope* 1983; 93: 1310-3.
6. Siedentop KH, Harris DM, Sanchez B. Autologous fibrin tissue adhesive. *Laryngoscope* 1985; 95: 1074-6.
7. Siedentop KH, Harris DM, Sanchez B. Autologous fibrin tissue adhesive: factors influencing bonding power. *Laryngoscope* 1988; 98 (7): 731-3.
8. Strauss P, Pult P, Kurzeja A, et al. Does human fibrinogen glue improve results in tympanoplasty? *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1984; 63 (12): 615-7.
9. Zikk D, Rapaport Y, Himerlfarb MZ. Changes in auditory function associated with 2-cyano-butyl-acrylate adhesive implanted in the middle ear of experimental animals. *Laryngoscope* 1990; 100: 179-83.
10. Wood AP, Harner SG. The effect of fibrin tissue adhesive in middle ear in chinchillas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 98 (2): 104-10.
11. Li JC, Leonetti JP, Mokarry V. The concept of transtympanic injection of fibrin Caulk. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 854-7.
12. Hadlock T, Elisseeff J, Langer R, et al. A tissue-engineered conduit for peripheral nerve repair. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 1081-6.
13. Brown PN, McGuff HS, Noorily AD. Comparison of N-octyl-cyanoacrylate vs suture in the stabilization of cartilage grafts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122 (8): 873-7.
14. Toriumi DM, Raslan M, Tardy ME. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. A comparative study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116 (5): 546-50.
15. Siedentop KH, Harris DM, Ham KR. Extended experimental and preliminary surgical findings with autologous fibrin tissue adhesive made from patient's own blood. *Laryngoscope* 1986; 96: 1062-4.
16. Siedentop KH, Park JJ, Sanchez B. An autologous fibrin tissue adhesive with greater bonding power. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121 (7): 769-72.
17. Siedentop KH, Chung SE, Park JJ, et al. Evaluation of pooled fibrin sealant for ear surgery. *AM J Otol* 1997; 18: 660-4.
18. Vanclooster C, Debruyne F, Vantrappen G, et al. Labyrinthine fistulae: a retrospective analysis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997; 51 (2): 119-21.
19. Zucker-Franklin D, Rosenberg L. Platelet interaction with modified articular cartilage, its possible relevance to joint repair. *J Clin Invest* 1977; 54 (4): 641-51.
20. Zubairov DM, Timeraev VA, Kisslev VA, Kirshin SV. Interaction of human prothrombin with tissue thromboplastin. *Biokhinia* 1984; 54 (6): 1046-54.
21. Sandoval SJ. *Adhesivo tisular FP en el manejo de perforaciones timpánicas*. México, IMSS, 1991.
22. Rapaport SI. *Introducción a la hepatología*. Salvat, México, 2a. ed., 1994.
23. Del Ángel LMC. *Patrones de migración de fascia temporal en membrana íntegra y perforada*. Reporte de tesis, Hospital Juárez de México, SS, México, 2000.
24. Staindl O. Tissue adhesion with highly concentrated human fibrinogen in otolaryngology. *Ann Otol* 1979; 88: 413-8.

Gratefulness: the author of this study sincerely thanks for Dr. Guillermo Hernandez Valencia, Chief of the Service of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery of Juárez Hospital of Mexico, by its valuable counseling in the accomplishment of this work; to parasitologist bacteriologist chemist (PBCH) Conrado Medina Campos, assistant of the Headquarters of Blood Bank of the Juárez Hospital of Mexico by its valuable cooperation in the preparation of the adhesive with fibrin made in this Bank; and to Dr. Cesar German Mondragon Galindo, Chief of the Service of Blood Bank of that hospital by the facilities lent for this study; also it appreciates the collaboration of Dr. Jerry Mountain Sandoval, otorhinolaryngologist, to facilitate him its previous studies on the use and preparation of fibrin adhesives.

Familia



Funciona eficazmente ^{1,2,3}
Amplio espectro
Muy buen sabor
Indicado en infecciones respiratorias ^{1,2}
Lo recomienda la OMS ⁴
Ideal para toda la familia
A un precio accesible

**Lazos de bienestar
en infecciones respiratorias**



Bayer

Si es Bayer, es bueno

1- ESPOSITO S, MARCHISIO P, BOSIS S, DROGHETTI R, MARTINA R, PRINCEPI N. SHORE THERAPY STUDY GROUP. COMPARATIVE EFFICACY AND SAFETY OF 5-DAY CEFACLOL AND 10-DAY AMOXICILLIN TREATMENT OF GROUP A STREPTOCOCCAL PHARYNGITIS IN CHILDREN. INT J ANTIMICROB AGENTS. JULY 2002; 20(1):20-33. 2- FEYRABANCO O, PORTER H, GRESIN P, COHEN R. 4-DAY AMOXICILLIN VS 10-DAY PHENOXILIN V GROUP A BETAHEMOLYTIC STREPTOCOCCAL ACUTE TONSILLITIS IN ADULTS. A FRENCH MULTICENTRE, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY. THE FRENCH STUDY GROUP. CLAVORANGE. SCAND J INFECT DIS. 1996; 20(5):497-501. 3- ASPIN MM, HOBBSMAN A, MC CARY J, MC LINN SE, ARONOFF S, LANG DJ, AKRITA A. COMPARATIVE STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF CLARITHROMYCIN AND AMOXICILLIN/CLAVULANATE IN THE TREATMENT OF ACUTE OTITIS MEDIA IN CHILDREN. J PEDIATR. JULY 1994; 125(1): 136-41. 4- WORLD HEALTH ORGANIZATION. DRUGS USED IN BACTERIAL INFECTIONS. IN: ESSENTIAL DRUGS AND MEDICINES POLICY. GENEVA, CH. 2001. UPDATED 16/03/2004.

Predicción de concentraciones de calcio en pacientes postoperados de cirugía de tiroides y paratiroides con base en el calcio sérico del postoperatorio mediato

*Morales-Cadena Mauricio, **Zubiaur-Gomar Fermín.

Resumen

Objetivo. Determinar qué tan predecibles pueden ser las concentraciones de calcio (normocalcemia e hipocalcemia), tomando como base las concentraciones séricas de calcio a las 6 y 12 horas del postoperatorio, así como establecer un protocolo de manejo en pacientes postoperados de cirugía de tiroides y paratiroides para lograr una mínima cantidad de días de estancia intrahospitalaria. **Material y métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo con 55 pacientes postoperados de cirugía de tiroides o paratiroides en el que se registraron las concentraciones séricas de calcio a las 6 y 12 horas del postoperatorio, y con base en el calcio corregido se utilizaron curvas de regresión logística para obtener predicciones de concentraciones de calcio posteriores. Estos datos fueron comparados con las cifras reales obtenidas después de las 12 horas del periodo postoperatorio. **Resultados.** En todos los pacientes con curvas mayores a $+0.02$, las concentraciones de calcio después de las 12 horas del postoperatorio se mantuvieron dentro de límites normales. El promedio de días de estancia intrahospitalaria para los pacientes con curvas positivas (mayores a 0) que se mantuvieron normocalcémicos fue de tres. Los individuos con concentraciones alteradas de calcio recibieron diversos manejos para mantener la normocalcemia, con un promedio de 3.6 días de estancia intrahospitalaria para aquellos con curvas negativas (menores a 0) e hipocalcemia. **Conclusiones.** Los pacientes con probabilidad de mantenerse normocalcémicos podrían ser dados de alta, con instrucciones específicas para el ambulatorio, al día siguiente del postoperatorio. Para aquellos con hipocalcemia, puede seguirse un protocolo de manejo intrahospitalario bien establecido y estandarizado, de manera que la cantidad de días de estancia intrahospitalaria sea mínima también para este grupo.

Palabras clave: concentraciones de calcio, cirugía de tiroides, cirugía de paratiroides, estancia intrahospitalaria, normocalcemia.

Abstract

Objective. To find out how predictable calcium levels (normocalcemia and hypocalcemia) can be based on serum calcium levels 6 and 12 hours after surgery, as well as to establish a management protocol for patients with thyroid and parathyroid surgery in order to achieve shorter hospital stays. **Material and methods.** A retrospective study was conducted where 55 consecutive patients were evaluated. Serum calcium levels were registered 6 and 12 hours after surgery and based on the corrected calcium results, logistic regression analysis slopes were used to predict follow-up calcium levels. These results were then compared with the real calcium levels obtained after a 12 hour postoperative period. **Results.** In patients with slopes greater than $+0.02$, calcium levels after a 12 hour postoperative period remained within the normal range. The average number of days of hospital stay for patients with positive slopes (greater than 0) who also remained normocalcemic was three. Patients with abnormal calcium levels were managed in a variety of ways in order to achieve normocalcemia, with an average of 3.6 days of hospital stay for those with negative slopes (less than 0) and hypocalcemia. **Conclusions.** Patients who have a high probability of staying normocalcemic could be discharged from the hospital with specific ambulatory instructions one day after surgery. For those with hypocalcemia, a well established and standardized hospital management protocol can be followed, allowing for a shorter hospital stay in this group as well.

Key words: calcium levels, thyroid surgery, parathyroid surgery, hospital stay, normocalcemia.

*Médico adscrito al Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital Español de México. Profesor adjunto de Postgrado en Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Universidad La Salle. **Residente del primer año de la especialidad de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital Español de México.

Introducción

Con el transcurso del tiempo, la cirugía de tiroides y paratiroides ha evolucionado en forma tal que las complicaciones postquirúrgicas se han reducido de manera notable. Entre todas las complicaciones encontradas, sin duda la hemorragia y las lesiones a los nervios laríngeos recurrentes constituyen parte importante de las preocupaciones del otorrinolaringólogo. Otra complicación destacada, digna de tomarse en cuenta, sobre todo durante las primeras 24 horas del periodo postoperatorio, es la alteración en las concentraciones séricas de calcio, la cual se debe en la mayoría de los casos a hipocalcemia.

Las glándulas paratiroides producen hormona paratiroidea (HPT), íntimamente relacionada con la regulación del calcio sérico. La HPT aumenta el calcio sérico al producir resorción ósea, con lo que se incrementa la absorción renal de calcio y se estimula la síntesis de la forma biológicamente activa de la vitamina D (1,25-dihidroxi vitamina D). Esta forma de la vitamina D eleva el calcio sérico mediante varios mecanismos, incluido el aumento de la absorción intestinal de calcio, por lo que la producción inadecuada de HPT tiene como consecuencia la hipocalcemia.¹

El hipoparatiroidismo y la hipocalcemia pueden ser permanentes o transitorios. La hipocalcemia transitoria se define como concentraciones séricas de calcio bajas o signos y síntomas clínicos de hipocalcemia de menos de un año; después de un año, la hipocalcemia se considera permanente. La incidencia de hipocalcemia permanente es de 0.4 a 13.8% y puede ser resultado de trauma directo a las glándulas paratiroides, debido a desvascularización o retiro de ellas durante la cirugía.²

Se ha reportado una incidencia de hipocalcemia transitoria de 2 a 53%.^{3,4} Su etiología no se comprende del todo, pero puede deberse a isquemia reversible, hipotermia o liberación de endotelina 1 (un reactivo de fase aguda que suprime la producción de HPT), de las glándulas paratiroides. Algunas causas de hipocalcemia sin hipoparatiroidismo incluyen la liberación de calcitonina y el "síndrome del hueso hambriento".⁵

Tomando como base la monitorización postoperatoria del calcio sérico, por tradición se ha mantenido en internamiento mínimo de 72 horas a la mayoría de los pacientes.⁶ Recientemente se han descrito diversos procedimientos para predecir concentraciones de calcio en

el periodo postoperatorio. En el presente estudio, se intentó determinar qué tan predecibles pueden ser las concentraciones de calcio después de las 12 horas en el postoperatorio. También se procuró establecer un protocolo de manejo para pacientes postoperados de cirugía de tiroides y paratiroides con el propósito de lograr una mínima cantidad de días de estancia intrahospitalaria.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se revisaron los expedientes de 100 pacientes consecutivos sometidos a cirugía de tiroides o paratiroides en el archivo clínico del Hospital Español de México. Se excluyó a pacientes con intervenciones quirúrgicas adicionales (disecciones de cuello, laringectomía), así como a aquellos en los que no se determinaron concentraciones séricas de calcio a las 6 y 12 horas del periodo postoperatorio o después de las 12 horas. También fueron excluidos los pacientes que recibieron tratamiento suplementario de calcio intravenoso o por vía oral antes de las primeras 12 horas del periodo postoperatorio.

Para evitar sesgos en el estudio relacionados con las diferentes técnicas quirúrgicas, se incluyó únicamente a pacientes intervenidos por el autor principal del estudio. Un total de 55 pacientes reunió los criterios de inclusión (13 con hemitiroidectomía izquierda, 22 con hemitiroidectomía derecha, 12 con tiroidectomía total y 8 con paratiroidectomía), con una edad promedio de 53.8 años (mínima de 24 y máxima de 81), 43 de ellos mujeres y 12 hombres. Se registraron las concentraciones de calcio tomadas a las 6 y 12 horas del periodo postoperatorio y se calculó el calcio corregido mediante la fórmula:

$$4 - \text{albúmina} + \text{calcio}$$

(calcio corregido sólo cuando la albúmina era menor a 4 g/dL)

La hipocalcemia se definió por concentraciones séricas de calcio menores a 8.4 mg/dL o por la presencia de síntomas o signos de hipocalcemia tales como: parestesias periorales y digitales, cambios en el estado de lucidez, tetania, espasmos carpopediales, laringoespasmos, convulsiones y Q-T alargado en el electrocardiograma. Estos datos fueron registrados al revisar los expedientes,

incluida la presencia de los signos de Chvostek y Trousseau para confirmar hipocalcemia.

Utilizando la fórmula descrita por Husein y colaboradores, mediante análisis de regresión logística se obtuvieron predicciones basadas en las concentraciones de calcio a las 6 y 12 horas del postoperatorio:

$$\text{Calcio}_{12 \text{ horas}} - \text{calcio}_{6 \text{ horas}} / 12 \text{ horas} - 6 \text{ horas}$$

De acuerdo con lo anterior, una curva mayor a + 0.02 correspondió a 97% de probabilidad de normocalcemia, una de 0 se relacionó con una probabilidad de 78%, y una menor a - 0.02 con sólo 27% (Figura 1).

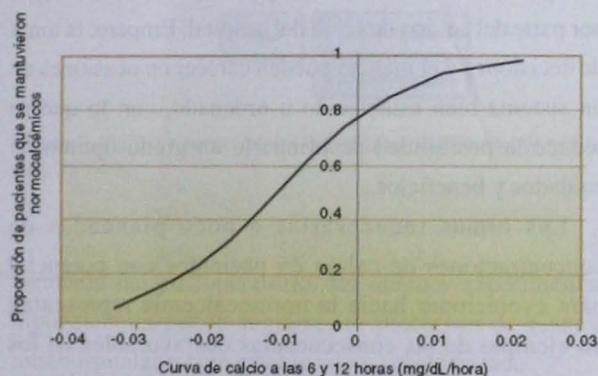
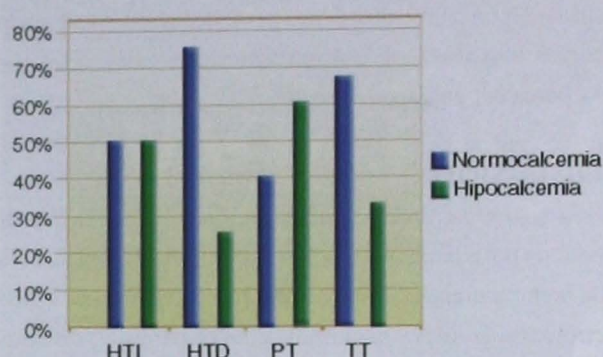


Figura 1. Predicción de normocalcemia basada en curvas de calcio (6 y 12 horas).

Las curvas de regresión logística descritas fueron creadas a partir de la fórmula Wald c2 para estudiar la relación entre las curvas y la concentración de calcio mediante SAS (*statistical software*).

Resultados

De los 55 pacientes estudiados, 34 (62%) se mantuvieron normocalcémicos, mientras que 21 (38%) desarrollaron algún grado de hipocalcemia. En el grupo de paratiroidectomías se observó una mayor proporción de hipocalcémicos respecto de los normocalcémicos (Figura 2).



HTI = Hemitiroidectomía izquierda
HTD = Hemitiroidectomía derecha
PT = Paratiroidectomía
TT = Tiroidectomía total

Figura 2. Porcentajes de normocalcemia e hipocalcemia por grupo quirúrgico.

Los pacientes que obtuvieron curvas positivas (mayores de 0) se mantuvieron normocalcémicos en 85.7% de los casos, mientras que una curva negativa indicó hipocalcemia en 55.8% (Tabla 1). Cuando se obtuvieron curvas positivas (de +0.02 o mayores), la totalidad de los pacientes se mantuvo normocalcémica, con un promedio de tres días de estancia intrahospitalaria. Ante la presencia de curvas negativas (de - 0.02 o menores), la probabilidad de desarrollar hipocalcemia fue de 62%. De los 21 pacientes que desarrollaron hipocalcemia, ninguno experimentó hipocalcemia permanente, con resolución de concentraciones bajas de calcio y del cuadro clínico antes de un año. El promedio de tiempo de recuperación hacia la normocalcemia en estos pacientes fue de 48 horas durante su estancia intrahospitalaria; tres necesitaron de suplemento de calcio por vía oral después de su alta. Se registraron curvas respectivas de -0.03, 0 y -0.01 en estos tres sujetos, por lo que no se encontró una relación directa entre su curva y la probabilidad de requerir suplemento de calcio subsecuente.

De los 34 individuos con normocalcemia, a 19 de ellos se les tomaron concentraciones séricas adicionales en numerosas ocasiones durante su estancia en el hospital,

Tabla 1. Valor predictivo de la curva de calcio (6 y 12 horas).

	Hipocalcemia	Normocalcemia	
Curva negativa	n = 19	n = 15	VPN = 55.8%
Curva positiva	n = 3	n = 18	VPP = 85.7%

VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

sin seguir un patrón efectivo, a pesar de haberles calculado curvas positivas, con concentraciones de calcio a las 6 y 12 horas del postoperatorio.

Discusión

La predicción de concentraciones de calcio en el periodo postoperatorio ha surgido como una nueva manera de mejorar el manejo integral del paciente postoperado de cirugía de tiroides y paratiroides. No obstante, las diversas alternativas para el logro de dicha predicción han sido poco confiables en el transcurso de los años. El uso de curvas por análisis de regresión logística, basadas en concentraciones de calcio a las 6 y 12 horas postoperatorias, es un método confiable y de fácil aplicación para predecir estados de normocalcemia en estos pacientes.

En 1995, Marohn y LaCivita estudiaron concentraciones séricas de calcio a las 8, 14 y 20 horas, y concluyeron que la obtención de una curva positiva refleja una normocalcemia segura en el periodo postoperatorio subsecuente.⁷ Asimismo, en 1998 Adams y colaboradores estudiaron concentraciones de calcio en pacientes postoperados de cirugía de tiroides y paratiroides con dos mediciones en las primeras 24 horas, y obtuvieron resultados parecidos a los de Marohn y LaCivita; sin embargo, no establecieron con precisión el tiempo transcurrido entre un análisis de calcio y otro.⁸ En 2002, Husein y colaboradores analizaron las concentraciones de calcio a las 6 y 12 horas en el transcurso del estudio más estandarizado hasta el momento, aunque con la limitación de incluir únicamente a pacientes postoperados de tiroidectomía total.⁹

En el presente trabajo se intenta estandarizar los periodos para la toma de concentraciones séricas de calcio (6 y 12 horas postoperatorias), con inclusión no sólo de pacientes postoperados con tiroidectomía total, sino también con hemitiroidectomía y paratiroidectomía. Los resultados en esta serie confirman la importancia y la utilidad de las curvas de regresión logística para la predicción de concentraciones séricas de calcio después de las primeras 12 horas en el periodo postoperatorio, sobre todo cuando se obtienen curvas positivas mayores a +0.02. Con estas últimas cifras, la probabilidad de mostrar concentraciones bajas de calcio o síntomas y signos de hipocalcemia es menor a 3% (en el estudio de Husein y

colaboradores) o de 0% (en la presente serie), lo cual demuestra un alto valor predictivo positivo.

Se observó también que en la mayoría de los grupos quirúrgicos prevaleció la normocalcemia, con excepción del grupo de las paratiroidectomías. Esto se explica, tal vez, por la manipulación más directa de las glándulas paratiroides en este grupo quirúrgico, lo cual induce una mayor probabilidad de lesión en tales glándulas.

En muchas ocasiones, los pacientes postoperados de tiroidectomía y paratiroidectomía pueden recibir diversos tipos de atención mediante manejo interdisciplinario con la participación del otorrinolaringólogo, el médico internista y el endocrinólogo. Esto, sin duda, puede ser ventajoso para el paciente, dado que recibe atención integral por parte del equipo de salud del hospital. Empero, la toma de decisiones y el manejo pueden carecer en ocasiones de un sistema bien establecido u ordenado, con lo que se reduce la posibilidad de brindarle un grado óptimo de cuidados y beneficios.

Las tomas innecesarias o poco planeadas de concentraciones de calcio en pacientes con potencial para evolucionar hacia la normocalcemia representan un ejemplo de las consecuencias desfavorables en los manejos multidisciplinarios. En consecuencia, un protocolo de manejo bien establecido ayudará a unificar criterios entre los diferentes especialistas, y además a lograr la más rápida mejoría clínica y una disminución en la cantidad de días de estancia intrahospitalaria. Ello involucra, además, una reducción en los costos de atención y un beneficio emocional para el paciente cuando se le brinda la oportunidad de emerger con seguridad a un seguimiento ambulatorio adecuado (Figura 3).

De esta manera, siempre y cuando se procure un manejo ambulatorio cuidadoso, será posible dar de alta incluso a pacientes con signos de alarma tales como aparición de parestesias digitales y periorales, cambios en el estado de lucidez, espasmos carpopediales, tetania o convulsiones.

Conclusiones

Los pacientes con probabilidad de mantenerse normocalcémicos podrían ser dados de alta, con instrucciones específicas para el ambulatorio, al día

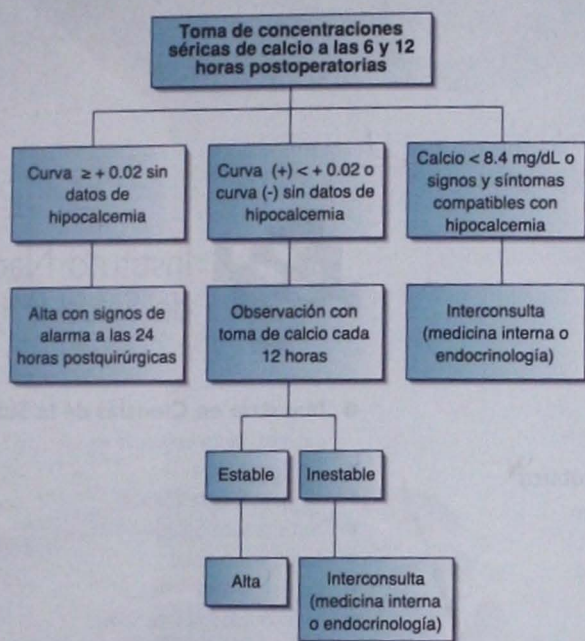


Figura 3. Algoritmo para el manejo de pacientes postoperados de tiroides y paratiroides.

siguiente del postoperatorio. En quienes experimentan hipocalcemia puede seguirse un protocolo de manejo intrahospitalario bien establecido y estandarizado.

Referencias

1. Kaplan EL, Sugg SL. Surgery of the thyroid. En: *Endocrinology*. WB Saunders, Philadelphia, 4th ed., 2001; pp. 1567-84.
2. McHenry CR, Speroff T, Wentworth D. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *Surgery* 1994; 116: 641-8.
3. Demeester-Mirkine N, Hooghe L, Van Geertruyden J. Hypocalcemia after thyroidectomy. *Arch Surg* 1992; 127: 854-8.
4. Pattou F, Combemale F, Fabre S. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998; 22: 718-24.
5. Lo C, Lam K. Postoperative hypocalcemia in patients who did not undergo parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: a comparative study. *Surgery* 1998; 124: 1081-7.
6. LoGerfo P, Gates R, Gazetas P. Outpatient and short-stay thyroid surgery. *Head Neck* 1991; 13: 97-101.
7. Marohn MR, LaCivita KA. Evaluation of total/near-total thyroidectomy in a short stay hospitalization: safe and cost-effective. *Surgery* 1995; 118: 943-8.
8. Adams J, Andersen P, Everts E. Early postoperative calcium levels as predictors of hypocalcemia. *Laryngoscope* 1998; 108: 1829-31.
9. Husein M, Hier M, Al-Abulhadi, Black M. Predicting calcium status post-thyroidectomy with early calcium levels. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127: 289-93.

En el tratamiento del

VERTIGO



 **Nimotop** M.R.

Siempre en mente...

- EQUILIBRA las concentraciones de calcio entre perilinfia y endolinfia.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

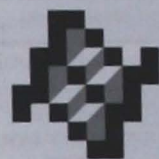


Bayer

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: 577-580.
2. Próxima publicación en *American Journal of Otolaryngology*.

Programas académicos de posgrado en el área de la salud 2005-2006



Instituto Nacional de Salud Pública

Excelencia y relevancia en salud pública

● Maestría en Salud Pública

con áreas de concentración en

- Epidemiología
- Administración en Salud
- Ciencias Sociales y del Comportamiento
- Bioestadística
- Salud Ambiental

● Maestría en Gerencia y Dirección en Salud

● Especialización en Enfermería en salud Pública

● Maestría en Ciencias de la Salud*

con áreas de concentración en

- Epidemiología
- Epidemiología Clínica
- Sistemas de Salud
- Salud Ambiental
- Bioestadística
- Enfermedades Infecciosas
- Enfermedades Transmitidas por Vector
- Nutrición
- Salud Reproductiva
- Economía de la Salud

* Programa inscrito en el Padrón de Excelencia del Conacyt

● Doctorado en Ciencias de la Salud Pública

con áreas de concentración en

- Epidemiología
- Sistemas de Salud
- Enfermedades Infecciosas

* Programa inscrito en el Padrón de Excelencia del Conacyt

Becas

Los alumnos nacionales pueden recibir becas de CONACYT, PROMEP, universidades, instituciones del Sector Salud (SSA, IMSS, ISSSTE y otros) y otras instituciones. Los alumnos extranjeros pueden recibir becas de la Secretaría de Relaciones Exteriores de México, OMS, OPS y otros.

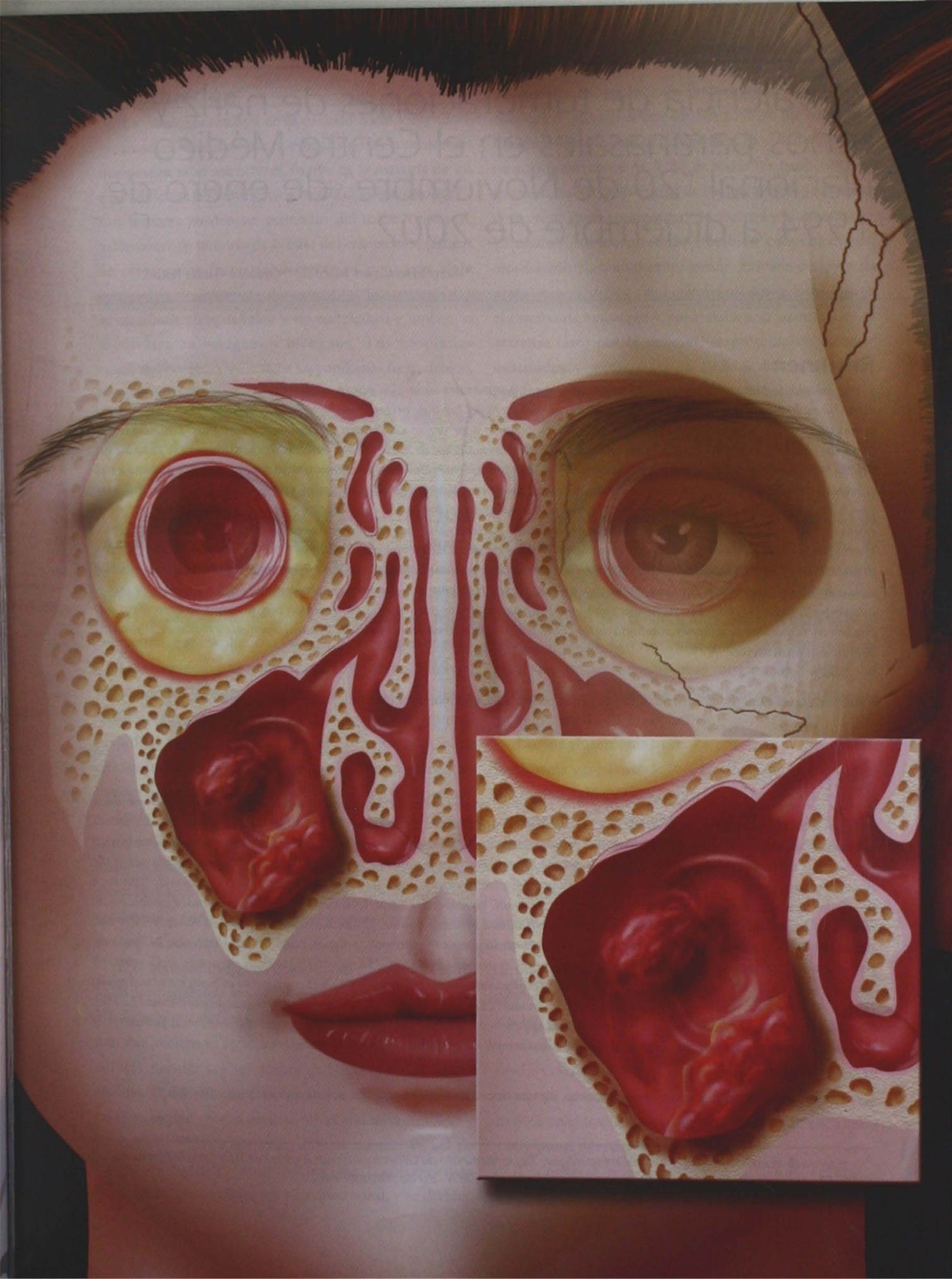
Solicitud de registro

Llenar en su totalidad la solicitud de registro al Proceso de Selección, el curriculum y los comprobantes correspondientes y entregarlos en el Departamento de Asuntos Escolares del INSP o enviarlos por fax al (01 777) 329 3076, como pre-inscripción este proceso lo puede realizar a través de la página www.insp.mx/espm/aspirantes/index.html.

Para mayores informes:

Lic. Ivonne Lara Sánchez
Departamento de Asuntos Escolares
Directo (777) 329 3033
Conmutador (777) 329 3000, exts. 1527 y 1528
Telefax: (777) 329 3076
Correo electrónico: rilara@correo.insp.mx

Av. Universidad 655
Sta. Ma. Ahuacatlán
62508 Cuernavaca
Morelos, México



Prevalencia de tumoraciones de nariz y senos paranasales en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" de enero de 1994 a diciembre de 2002

*Rangel-Hernández Marisol, **Ordóñez-García Rafael.

Resumen

La patología tumoral de la cavidad nasal y los senos paranasales se unifica por la estrecha relación anatómica entre estas estructuras, lo que en muchos casos dificulta la ubicación exacta del lugar de origen. Patológicamente, los tumores de nariz y senos paranasales se dividen en epiteliales y no epiteliales, y ambos a su vez se subdividen en benignos y malignos. Las neoplasias benignas más frecuentes son los papilomas nasales. Los tumores malignos de nariz y senos paranasales constituyen 1% de todas las neoplasias malignas del organismo, y cerca de 3% de las provenientes del tracto respiratorio superior; el más frecuente es el carcinoma epidermoide. Con tales antecedentes, se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo y abierto que incluyó a pacientes con tumores de nariz y senos paranasales atendidos en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" entre enero de 1994 y diciembre de 2002. Se excluyó del estudio a pacientes con diagnóstico de mucocele, poliposis y displasia fibrosa. Participaron en total 247 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 96 mujeres (39%) y 151 hombres (61%) con promedio de edad de 45 años. De ellos, 85 (34.4%) presentaron tumores benignos, 160 (64.7%) tumores malignos, y dos (0.8%) coexistencia de tumoración benigna y maligna. El tumor más frecuente fue el carcinoma epidermoide (28.3%), seguido por el nasoangiofibroma (12.1%). Los pacientes con tumores de nariz y senos paranasales se presentan con síntomas no específicos que pueden corresponder a cualquier patología de tipo inflamatorio, principalmente obstrucción nasal, epistaxis y síntomas de sinusitis debida a la obstrucción.

Palabras clave: tumores de nariz, tumores de senos paranasales, carcinoma epidermoide, nasoangiofibroma.

Abstract

The tumoral pathology of the nasal cavity and the paranasal sinuses are unified by the narrow anatomical relation between these structures, that in many cases difficult the exact location of the origin place. Pathologically, the nasal and paranasal sinuses tumors are divided in epithelial and nonepithelial, and both are subdivided as well in benign and malignant. The most frequent benign neoplasia is nasal papiloma. The malignant tumors of nose and paranasal sinuses constitute 1% of all malignant neoplasias of the organism, and near 3% of the originating ones of upper respiratory tract; most frequent is squamous cell carcinoma. With such antecedents, a observational study was made, cross-sectional, retrospective, descriptive and opened that included patients with nasal and paranasal sinuses tumors that taken care in National Medical Center "20 de Noviembre" between January 1994 and December 2002. It was excluded from the study patients with diagnosis of mucocele, polyposis and fibrous displasia; 247 patients participated altogether who fulfilled the inclusion criteria, 96 women (39%) and 151 men (61%) with average age of 45 years. Of them, 85 (34.4%) displayed benign tumors, 160 (64.7%) malignant tumors, and two (0.8%) had coexistence of benign and malignant tumors. Most frequent tumor was the squamous cell carcinoma (28.3%), followed by juvenile nasopharyngeal angiofibroma (12.1%). The patients with nasal and paranasal sinuses tumors appear with nonspecific symptoms that can correspond to any pathology of inflammatory type, nasal obstruction, nasal bleeding and symptoms of sinusitis due to the obstruction.

Key words: nose tumors, paranasal sinuses tumors, squamous cell carcinoma, juvenile nasopharyngeal angiofibroma.

*Residente de cuarto año de Otorrinolaringología; Departamento de Otorrinolaringología del CMN "20 de Noviembre".
**Médico adscrito al Servicio de Otorrinolaringología del CMN "20 de Noviembre".

Introducción

La patología tumoral de la cavidad nasal y los senos paranasales se unifica por la estrecha relación anatómica que poseen estas estructuras, lo que en la mayoría de los casos dificulta la identificación exacta del lugar de origen.¹ Los tumores pueden ser primarios del tracto sinonasal, extensiones de tumores de la base del cráneo o metástasis de otros sitios primarios.² Desde el punto de vista patológico, los tumores de nariz y senos paranasales se clasifican en epiteliales y no epiteliales, y ambos se subdividen en benignos y malignos.¹ Las neoplasias epiteliales benignas incluyen a los papilomas (queratósico, fungiforme, invertido, cilíndrico) y al adenoma.

Entre los tumores benignos no epiteliales se encuentran el osteoma y los condromas (que corresponden a 7% de los tumores nasales). Los tumores de la vaina nerviosa ocupan 4% de los tumores del tracto sinonasal. Los gliomas son tumores neurogénicos raros; 60% de los observados en el tracto sinonasal son extranasales, 30% intranasales, y 10% mixtos.^{1, 3-5} El encefalocele es una protrusión del tejido cerebral por falta de cierre del tubo neural. Los condromas se originan de remanentes ectópicos del tejido cotocordal, que involuciona durante la vida embrionaria.

Los meningiomas representan 15% de los tumores intracraneales y su extensión a nariz, senos paranasales y nasofaringe corresponde a 3%.^{1, 3-5} Los hemangiomas aislados en la cavidad nasal son raros.^{1, 3} El nasoangiofibroma es un tumor benigno encontrado de manera típica en adolescentes y se manifiesta por epistaxis y obstrucción nasal. Desde el punto de vista histológico es benigno, aunque con frecuencia se comporta como maligno, dado que —debido a su localización— posee una elevada vascularización e involucra potencialmente una invasión endocraneal. La edad media de presentación es a los 14 años de edad.^{1, 3, 5, 6}

Los tumores malignos constituyen menos de 1% de todas las neoplasias malignas del organismo, y cerca de 3% de las provenientes del tracto respiratorio superior. Los tumores malignos epiteliales incluyen el carcinoma de células escamosas (el tumor más común del tracto sinonasal). El sitio más frecuente de origen es el seno maxilar, seguido por la cavidad nasal, y el seno etmoidal y esfenoidal.^{1, 3, 7-9} Los adenocarcinomas abarcan 4 a 8% de todos los tumores sinonasales. Se localizan más frecuentemente en etmoides y cavidad nasal, y se dividen

en adenocarcinomas de bajo y alto grados. El carcinoma adenoideo quístico ocurre en 5 a 15% de las neoplasias malignas de nariz y senos paranasales. El melanoma maligno constituye cerca de 3.5% de todas las neoplasias del tracto sinonasal, y se origina de los melanocitos derivados de la cresta neural presentes en la mucosa y la submucosa. El neuroblastoma olfatorio (también conocido como esteseoneuroblastoma) es un tumor derivado de la cresta neural que se origina en el epitelio olfatorio. Por su parte, el carcinoma mucoepidermoide del tracto sinonasal es en extremo raro; por lo general, se presenta en estadios avanzados y metastatiza en 25% de los casos.^{1, 3, 7-10} Finalmente, los carcinomas indiferenciados se componen de células pequeñas y de tamaño medio.¹¹

Los tumores malignos no epiteliales incluyen una amplia variedad de neoplasias que cuentan con orígenes diversos.

Los teratomas, cuya histogénesis es incierta, son más frecuentes en hombres mayores de 60 años. El rabdiomiosarcoma abarca 8 a 19% de todos los tumores de tejidos blandos; 35 a 45% de los rabdiomiosarcomas ocurren en cabeza y cuello, y de éstos 8% se observa en el tracto sinonasal. Los sarcomas neurógenos son raros, al igual que los leiomiomas, originados a partir del músculo liso, en tanto que los fibrosarcomas son tumores provenientes de los fibroblastos.

Los angiosarcomas crecen con lentitud, pero son localmente agresivos.^{1, 3, 5, 9, 12} Los hemangiopericitomas son tumores altamente vascularizados provenientes de los pericitos de Zimmermann; existen variedades benignas y malignas, aunque probablemente deba considerárseles con bajo grado de malignidad.^{1, 3, 9, 13}

El sarcoma osteogénico es un tumor primario del hueso. Al igual que los angiosarcomas, los condrosarcomas crecen lentamente y por lo regular provienen de estructuras cartilaginosas. Los linfomas del tracto sinonasal son a menudo de tipo no-Hodgkin y representan 15% de todos los linfomas de este tipo en cabeza y cuello; suelen desarrollarse en pacientes muy jóvenes o en adultos de edad avanzada.^{1, 3, 8, 14} El plasmocitoma extramedular se encuentra en cabeza y cuello en 80 a 90% de los casos, y en 40% en el tracto sinonasal, y es más común en la sexta y la séptima décadas de la vida.^{1, 8, 9, 15}

Los tumores metastásicos producen síntomas similares a los de los tumores primarios. Afectan —en orden

decreciente— a seno maxilar, etmoidal, frontal y esfenoidal. Sus sitios primarios de origen son riñón, mama y pulmón.

Los síntomas con los que se presentan todos los tumores de nariz y senos paranasales son los mismos que los correspondientes a cualquier enfermedad inflamatoria nasal. Incluyen obstrucción nasal, dolor facial, epistaxis y rinorrea anterior y posterior. El tratamiento de los tumores de nariz y senos paranasales depende del tipo histológico al que pertenezcan.^{1, 3, 5, 7-9}

En México, son pocos los estudios sobre prevalencia de tumoraciones de nariz y senos paranasales, por lo que el presente estudio basa sus estadísticas en la frecuencia con que ocurren en otros países. El objetivo del presente trabajo consistió en determinar la prevalencia de tumores de nariz y senos paranasales en un hospital de concentración en México, con el propósito de elaborar proyecciones acerca de lo que ocurre en todo el país.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo y abierto que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de tumoraciones de nariz y senos paranasales que fueron admitidos en el CMN "20 de Noviembre" de enero de 1994 a diciembre de 2002. Se revisaron los archivos del Servicio de Anatomía Patológica con el fin de recolectar los nombres y los números de expediente de los pacientes, y se revisaron los expedientes en el Archivo Clínico para recolectar los datos.

Se distribuyó a los pacientes por edad en años de acuerdo con los grupos utilizados en el Sistema Nacional de Salud: menores de 1, 2 a 4, 5 a 14, 15 a 18, 19, 20 a 44, 45 a 64, y 65 años o más. Se recabaron datos acerca del tiempo de evolución de los síntomas en el momento del diagnóstico, exploración física, diagnóstico histopatológico (tomando en cuenta si se trataba de una tumoración benigna o maligna), sitio donde se localizaba la tumoración (fosas nasales, senos maxilares, etmoidales,

frontal o esfenoidal y nasofaringe), y tratamiento que se dio a cada paciente. Finalmente, se creó una base de datos para llevar a cabo el análisis estadístico.

Resultados

Tras revisar los archivos del Servicio de Anatomía Patológica correspondientes al periodo enero de 1994-diciembre de 2002, se identificó a 458 pacientes con diagnóstico de tumoraciones de nariz y senos paranasales. De ellos, se excluyó a quienes recibieron diagnóstico de enfermedades inflamatorias, como mucocele o poliposis nasal, y a los diagnosticados con displasia fibrosa, hasta llegar a un total de 320 pacientes excluidos. Luego de ello, se solicitaron al Archivo Clínico los expedientes de los candidatos a participar en el estudio; se excluyó a quienes no contaban con expediente clínico o electrónico, a aquellos que fallecieron con diagnóstico inconcluso, y a los que sólo contaban con una nota de diagnóstico sin seguimiento. Al final de la selección, 247 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión (**Figura 1**).

Participaron en el estudio 96 mujeres (39%) y 151 hombres (61%), con edades de entre un mes y 90 años, y una media de 45 años. La mayor incidencia de neoplasias correspondió al grupo de edad de entre 45 y 64 años (**Figura 2**). De los 247 pacientes, 85 tuvieron tumoraciones benignas (34.4%), 160 malignas (64.7%) y dos (0.8%) coexistencia de tumoración benigna y tumoración maligna.

Total de casos por año según tipo de neoplasia

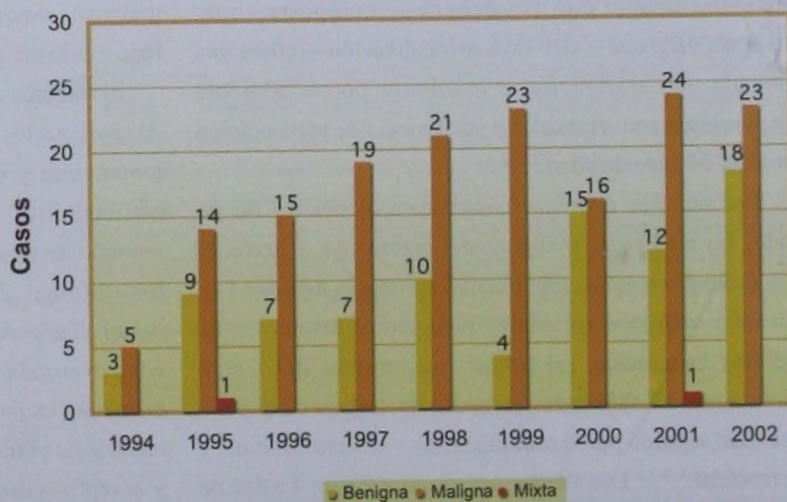


Figura 1. Total de casos por año según el tipo de neoplasia.

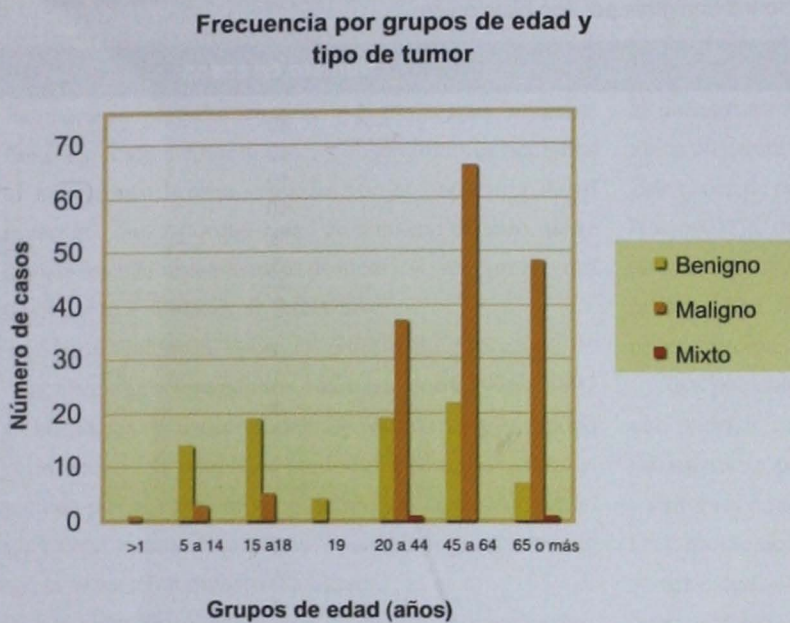


Figura 2. Frecuencia por grupos de edad y tipo de tumor.

Las tumoraciones, tanto malignas como benignas, fueron más frecuentes en hombres. El tiempo de evolución de las benignas fue de seis meses a ocho años con un promedio de dos años, y el de las tumoraciones malignas de seis meses a siete años con un promedio de dos años.

Los principales síntomas referidos por los pacientes con neoplasias benignas fueron: obstrucción nasal (77%), epistaxis (54%) y síntomas de sinusitis (cefalea y rinorrea anterior y posterior, en 49%). Para las neoplasias malignas, el principal síntoma fue también la obstrucción nasal (82%), seguido por síntomas de sinusitis (58%), pérdida de peso (23%) y epistaxis (14%).

En la exploración física, los datos para neoplasias benignas fueron: tumor nasal en 71 pacientes (83%), desplazamiento septal en 46 (54%), descarga por meatos medios en 34 pacientes (39%), crecimiento de la región maxilar en dos pacientes y proptosis en uno. En las tumoraciones de tipo maligno, el dato predominante fue, asimismo, tumoración nasal en 112 pacientes (70%), seguido por descarga por meatos medios en 87 (54%), desplazamiento septal en 56 (35%), crecimiento en región maxilar en 19 (12%) y adenomegalias cervicales en 11 (7%); en otros casos se identificaron tumoración nasofaríngea y hemianopsia.

La tumoración más frecuente fue el carcinoma epidermoide (70 casos; 28.3%), seguida por nasoangio-

fibroma (30 casos, 12.1%) y linfoma no-Hodgkin (22 casos, 8.9%). La neoplasia benigna más frecuente fue el nasoangiofibroma (30 casos, 35.2%), seguida por papiloma escamoso (13 casos, 15.2%), osteoma y papiloma nasal invertido (10 casos, 11.7%), hemangioma capilar y cavernoso (tres casos cada uno, 3.5%). Otros tipos de tumores benignos se registraron en 16 casos (18.8%). (Tabla 1.)

El carcinoma epidermoide fue el tumor más frecuente con 70 casos (43.4%); le siguieron el linfoma no-Hodgkin con 22 casos (13.7%), el melanoma maligno con nueve casos (5.6%), y el carcinoma basocelular y el neuroblastoma con seis casos cada

uno (3.7%). Se registraron 47 casos con otros diagnósticos histopatológicos (29.37%).

Los tumores mixtos sólo fueron dos, con diagnóstico histopatológico de papiloma nasal invertido coexistente con carcinoma epidermoide, y representaron 0.8%.

El sitio más frecuente de afección fue la cavidad nasal (57.5%), especialmente la fosa nasal izquierda, seguida por la derecha, el seno maxilar izquierdo, el derecho (37%), y la nasofaringe, específicamente para el nasoangiofibroma (22%). En último lugar se encontraron tumores que involucraban más de un seno (4%), etmoides (3.2%), frontal (2.2%) y esfenoides (1.2%).

Las tumoraciones de tipo benigno se trataron principalmente con cirugía (75 casos, 88.2%) o con cirugía y radioterapia (siete casos, 8.2%); de estos últimos, tres correspondieron a nasoangiofibromas recidivantes, uno a hemangioma cavernoso, uno a papiloma nasal invertido, uno a papiloma escamoso recidivante con sospecha de coexistencia con carcinoma epidermoide (sin que ésta se confirmara), y uno a fibroma osificante recidivante. Dos casos de hemangioma capilar fueron tratados con esteroides y embolización, y uno de papiloma escamoso con inmunoterapia.

En las tumoraciones de tipo maligno, 61 pacientes requirieron tratamiento con cirugía y radioterapia posterior

Tabla 1. Número de casos de tumoraciones benignas por tipo histológico.

Tumores benignos	Número de casos
Nasoangiofibroma	30
Papiloma escamoso	13
Papiloma nasal invertido	10
Osteoma	10
Hemangioma capilar	3
Hemangioma cavernoso	3
Meningioma	2
Adenoma pleomorfo	1
Cementoma	1
Cistadenoma papilar	1
Condroma nasal	1
Fibroma	1
Fibroma osificante	1
Granuloma eosinofílico	1
Mioepitelioma	1
Papiloma epitelial cilíndrico	1
Papiloma fungiforme	1
Poroma ecrino	1
Schwanoma	1
Seudoepitelioma	1
Tumor de células gigantes óseas	1
Total	85

(38.1%), 54 (33.75%) fueron tratados únicamente con cirugía, la cual fue de tipo radical (incluida exenteración orbitaria en 20 casos), a 18 pacientes se les realizó únicamente biopsia y fueron tratados con radioterapia (11.25%), y 20 recibieron tratamiento con quimioterapia (12.5%). Siete pacientes requirieron tratamientos múltiples que incluían cirugía combinada con radioterapia y quimioterapia o tratamiento inmunitario.

Discusión

Debe unificarse el estudio de los tumores de nariz y senos paranasales, dado que la gran mayoría se presenta en forma extensa sin que sea posible definir su sitio exacto de origen. De acuerdo con la literatura internacional, los tumores de nariz y senos paranasales benignos son más frecuentes que los malignos, ocurren con mayor frecuencia entre la tercera y la sexta décadas de la vida, y son más comunes en el sexo masculino.²

En México, son pocos los estudios sobre la frecuencia y las características de dichas neoplasias.

En el presente estudio, fueron más frecuentes las neoplasias malignas (64.7%) que las benignas (34.4%) y se encontraron neoplasias benignas (papiloma nasal

invertido) coexistiendo con una maligna (carcinoma epidermoide) en dos pacientes (0.8%). Esto tal vez se deba a que el estudio se realizó en un hospital de tercer nivel, mientras que es probable que la mayoría de las tumoraciones benignas se resuelva en centros de segundo nivel. Aun con ello, se confirmó —tal y como se refiere en la literatura— que son más frecuentes en el sexo masculino y en grupos de edad específicos.

Por su parte, Myers y colaboradores encontraron, en un estudio de 144 pacientes, que los principales síntomas de presentación para todas las neoplasias nasosinuales eran: en primer lugar, obstrucción nasal, dolor facial, epistaxis y diplopía, seguidos por descarga nasal y rinorrea. Para las neoplasias malignas, los principales síntomas eran en primera instancia epistaxis, seguida por obstrucción nasal y dolor facial.¹⁶ En el presente trabajo, el principal síntoma de presentación tanto para tumoraciones benignas como malignas fue la obstrucción nasal seguida por epistaxis (para las benignas) y síntomas de sinusitis (para las malignas). Esto probablemente se debe a que el principal tumor benigno identificado fue el nasoangiofibroma, cuya principal característica es la presencia de epistaxis.

Para Richardson, los papilomas son los tumores más frecuentes de la cavidad nasal y los senos paranasales, y de éstos el papiloma nasal invertido es el más frecuente.⁵ En el presente estudio, en general el tumor más frecuente fue el carcinoma epidermoide, y de los tumores benignos el nasoangiofibroma seguido por el papiloma nasal invertido, quizá porque estas neoplasias, cuando no se resuelven en el segundo nivel de atención, se remiten para tratamiento a unidades de tercer nivel.

Según Calderón —en un estudio de 256 casos de tumores malignos en adultos, realizado entre 1976 y 1997 en hospitales de concentración de Monterrey y la ciudad de México—, la neoplasia predominante fue el linfoma, seguida por el carcinoma epidermoide, el melanoma, el adenocarcinoma y el carcinoma de nasofaringe relacionado con la exposición industrial a níquel.⁸

En el estudio de Myers y colaboradores antes mencionado,¹⁶ el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma epidermoide (51%), seguido por el adenoideo quístico (12%) y el adenocarcinoma (11%). En el presente trabajo, el primer lugar lo ocupó el carcinoma epidermoide (43.4%), seguido por el linfoma no-Hodgkin (13.7%) y en tercer lugar por el melanoma (5.6%). El resto de tumoraciones se observó en porcentajes menores; algunas de las neoplasias ocurrieron en forma única durante el periodo de estudio (nueve años), probablemente por el tipo de hospital (de concentración) en que se efectuó el análisis.

Conforme con la literatura, casi 55% de los tumores de nariz y senos paranasales se origina en el seno maxilar, 35% en la cavidad nasal, 9% en los senos etmoidales y 1% en los senos frontal y esfenoidal.³ Para Myers y su equipo de trabajo, las tumoraciones malignas son más frecuentes en el seno maxilar (70%), seguido por el etmoides en 26%, más que en la cavidad nasal.¹⁶

En el presente estudio, el sitio más afectado fue la cavidad nasal (57.5%), específicamente la fosa nasal izquierda, seguida por el seno maxilar derecho (37%), los tumores que involucraban más de un seno (4%), etmoides (3.2%), frontal (2.2%) y esfenoides (1.2%) Se encontró una gran cantidad de pacientes con afección de nasofaringe (22%), debido tal vez a la gran cantidad de pacientes con tumores originados primariamente en este sitio, como el nasoangiofibroma, o al estadio en el que se encontraban en el momento en que fueron referidos al hospital en que se realizó el estudio.

Conclusiones

En este trabajo, la neoplasia más frecuente fue el carcinoma epidermoide, seguida por el nasoangiofibroma, el linfoma no-Hodgkin y el papiloma; luego de ellas, se ubica una amplia gama de tumoraciones de todos los tipos. Este orden de presentación se registró en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", un hospital de tercer nivel y de concentración nacional que recibe a pacientes del resto de la República. También se observó en este centro que las neoplasias más comunes son de tipo maligno.

Los pacientes se presentan con síntomas inespecíficos que podrían corresponder a cualquier patología de tipo inflamatorio, principalmente obstrucción nasal, epistaxis y síntomas de sinusitis debido a la obstrucción que causan las tumoraciones.

El estudio integral de estos pacientes, incluidos un interrogatorio completo y estudios radiológicos, orientan hacia la sospecha de una tumoración, aun cuando todo paciente con la sintomatología mencionada debe examinarse exhaustivamente para descartar estas patologías.

Referencias

- Bailey BJ. Neoplasms of nose and paranasal sinus. En: Bailey BJ (ed.) *Head and neck surgery otolaryngology*. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 3rd ed., 2001; pp. 1267-78.
- Rice DH. Endonasal approaches for sinonasal and nasopharyngeal tumors. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34 (6): 1087-93.
- Cummings CW. Neoplasms of the nasal cavity and neoplasms of paranasal sinus. En: Cummings CW. *Otolaryngology head and neck surgery*. Mosby, St. Louis, 3rd ed., 1998; pp. 883-1134.
- Durden DD, Williams DW 3rd. Radiology of skull base neoplasms. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34 (6): 1043-64.
- Richardson MS. Pathology of skull base tumors. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34 (6): 1025-42.
- Bales C, Kotapka M, Loevner LA, et al. Craniofacial resection of advanced juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128 (9): 1071-8.
- Anthony R. Factors in the pathogenesis of tumors of the sphenoid and maxillary sinuses: a comparative study. *Laryngoscope* 2000; 110 (10, Suppl 86): S1-38.
- Calderon G. L. Malignant neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses: a series of 256 patients in Mexico City and Monterrey. Is air pollution the missing link? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122 (4): 499-508.
- Shah J. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. En: Decker BC (ed.). *Cancer of head and neck*. American Cancer Society, New York, 2001; pp. 104-224.
- Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2001; 2 (11): 683-90.
- Gorelick J, Ross D, Marentette L, Blaivas M. Sinonasal undifferentiated carcinoma: case series and review of the literature. *Neurosurgery* 2000; 47 (3): 750-4.

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

12. Knott PD, Gannon FH, Thompson LD. Mesenchymal chondrosarcoma of the sinonasal tract: a clinicopathological study of 13 cases with a review of the literature. *Laryngoscope* 2003; 113 (5): 783-90.
13. Thompson LD, Miettinen M, Wenig BM. Sinonasal-type hemangiopericytoma: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 104 cases showing perivascular myoid differentiation. *Am J Surg Pathol* 2003; 27 (6): 737-49.
14. Nayak LM, Deschler DG. Lymphomas. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36 (4): 625-46.
15. Majumdar S, Raghavan U, Jones NS. Solitary plasmacytoma and extramedullary plasmacytoma of the paranasal sinuses and soft palate. *J Laryngol Otol* 2002; 116 (11): 962-5.
16. Myers LL, Nussenbaum B, Bradford CR, et al. Paranasal sinus malignancies: an 18-year single institution experience. *Laryngoscope* 2002; 112 (11): 1964-9.

Los autores agradecen el amable apoyo de los doctores: Joel Cruz Hernández, Jefe del Servicio de Otorrinolaringología del CMN "20 de Noviembre"; Carlos Páez Valencia, médico adscrito al Servicio de Anatomía Patológica del CMN "20 de Noviembre", y Teresa Gorraez de la Mora, Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del CMN "20 de Noviembre".

****LXXXV CURSO DE MICROCIURUGÍA DEL OÍDO
Y DISECCIÓN DEL HUESO TEMPORAL**
En Barcelona, del 14 al 18 de marzo de 2005

****LXXXVI CURSO DE MICROCIURUGÍA DEL OÍDO
Y DISECCIÓN DEL HUESO TEMPORAL**
En Barcelona, del 13 al 17 de junio de 2005

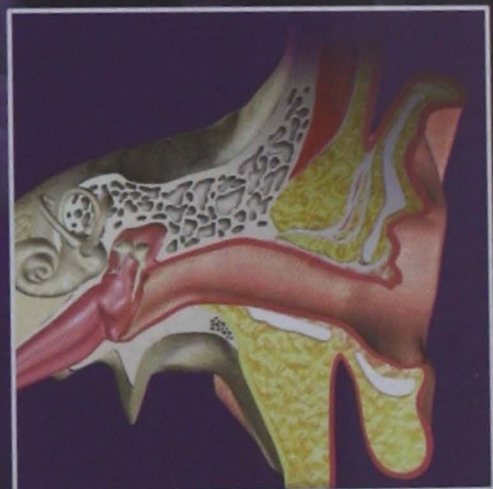
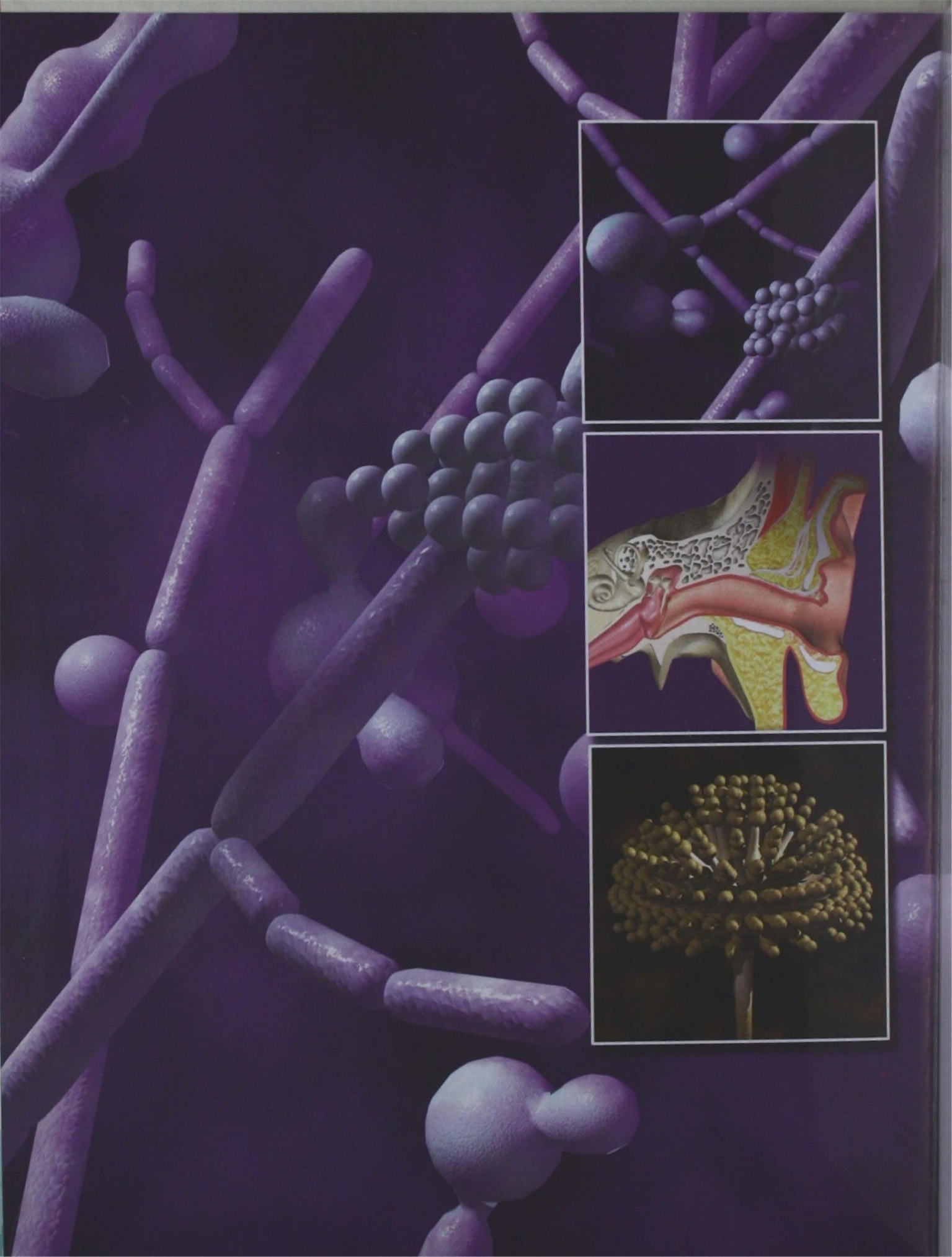
****LXXXVII CURSO DE MICROCIURUGÍA DEL OÍDO
Y DISECCIÓN DEL HUESO TEMPORAL**
En Barcelona, durante el mes de noviembre de 2005
Curso eminentemente práctico, dedicado a la disección del hueso temporal; cirugía en vivo, películas, videos y conferencias

PLAZAS LIMITADAS

CURSO PRÁCTICO DE DISECCIÓN ENDOSCÓPICA RINOSINUSAL
En Barcelona, del 24 al 26 de noviembre de 2005
Curso de disección y microcirugía anatomo-quirúrgica del macizo rinosinusal; películas, videos y conferencias

PLAZAS LIMITADAS

INFORMACIÓN: Instituto de Otología García Ibáñez
C. Dr. Roux 91, bajos
08017, BARCELONA
TEL: 93.205.02.04; FAX: 93.205.43.67
Srita. Ma. Ángeles Berned



Otitis externa micótica en pacientes con otitis media crónica

*Boronat-Echeverría Nuria Esperanza, **Kageyama-Escobar Alfonso Miguel, ***Méndez-Tovar Luis.

Resumen

Fueron dos los objetivos del presente estudio: 1) conocer la prevalencia de otitis externa micótica (OEM) en pacientes con otitis media crónica (OMC); 2) determinar los tipos de hongos involucrados. Se estudió a 35 pacientes de 17 a 45 años de edad, todos con diagnóstico de infección micótica por observación de micelios en el microscopio durante la exploración. Se identificaron hongos mediante examen directo, frotis y cultivo en 71.4% (25). Los hongos más frecuentemente aislados fueron especies de *Aspergillus* (19 casos, 54.2%), seguidas por especies de *Candida* (11 pacientes, 31.4%). En ocho pacientes (22.8%) se identificó más de un tipo de hongo y la asociación más frecuente fue entre especies de *Aspergillus* y *Candida*. Se observó crecimiento bacteriano en 25 pacientes (71.4%); en 12 de ellos (48%) ocurrió desarrollo de dos o más bacterias, la mayor parte grampositivas (especies de *Staphylococcus* y especies de *Streptococcus*), aunque también se encontraron gramnegativas (*Escherichia coli*, especies de *Pseudomonas* y *Proteus mirabilis*). La asociación entre OEM y OMC fue significativa (Chi cuadrada, $p = 0.011$), pero no se detectó relación entre otorrea purulenta y desarrollo de hongos. Se calculó una prevalencia de OEM en pacientes con OMC de 6%. Un dato importante fue el desarrollo de *Candida parapsilosis* como la levadura más frecuente, pese a ser ésta atípica. En el presente trabajo, se sustenta la hipótesis según la cual la presencia de hongos en la OMC ejerce una función importante por modificar la ecobiología de oído medio y externo, y predisponer a la sobreinfección con bacterias probablemente resistentes a antibióticos, lo cual explicaría la dificultad para erradicarlas. Asimismo, se propone la utilización de un algoritmo para el diagnóstico de OEM.

Palabras clave: otitis externa micótica, otitis media crónica, infección micótica, ecobiología de oído medio y externo.

Abstract

Objectives of this study were two: 1) to know the prevalence of otomycosis in patients with chronic otitis media; 2) to determine the types of involved fungi; 35 patients with 17 to 45 years of age were studied, all with diagnosis of mycotic infection by observation of mycelia on microscope during the exploration. Fungi were identified in direct exam, smear and culture in 25 patients (71.4%). The fungi more frequently isolated were species of *Aspergillus* (19 cases, 54.2%), followed by species of *Candida* (11 patients, 31.4%). In eight patients (22.8%) it was identified more of a type of fungus and the most frequent association was between species of *Aspergillus* and *Candida*. Bacterial growth in 25 patients was observed (71.4%); in 12 of them (48%) it happened development of two or more bacteria, most grampositive (species of *Staphylococcus* and species of *Streptococcus*), although also were gramnegative (*Escherichia coli*, species of *Pseudomonas* and *Proteus mirabilis*). Association between otomycosis and chronic otitis media was

*Médica adscrita al departamento de Otorrinolaringología Pediátrica. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. **Médico adscrito al Departamento de Otorrinolaringología. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. ***Investigador asociado al Departamento de Dermatología y Micología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

significant (square Chi, $p = 0.011$), but relation between purulent otorrhea and development of fungi was not detected. A prevalence of 6% of otomycosis in patients with chronic otitis media were calculated. An important data was the development of *Candida parapsilosis* as the most frequent yeast, in spite of being this atypical. In this work, the hypothesis is that the presence of fungi in chronic otitis media exerts an important function changing middle and external ear ecobiology, predisposing to infection with antibiotic resistant bacteria, which would explain the difficulty to eradicate them. Also, the use of an algorithm for otomycosis diagnosis sets out.

Key words: otomycosis, chronic otitis media, otomycosis infection, external ear ecobiology.

Introducción

Los primeros casos de infección ótica con participación de hongos fueron descritos por Hartz y Bezold en 1889.¹ El primer reporte de la literatura en el que quedó manifiesta la importancia de los agentes micóticos en la patogenia de la otitis externa fue publicado por Meyer en 1844. Jones, en 1965, estableció la teoría de que algunos pacientes con cuadros recurrentes de otitis externa aguda contaban con una etiología micótica acompañada por episodios de sobreinfección bacteriana. La sobreinfección pudo tratarse y curarse, aunque sin erradicar la infección micótica, lo cual precipitó el surgimiento de nuevos episodios.² Callahan, en 1960, expresó que probablemente algunos fracasos de la cirugía otológica se deben a infección micótica preexistente no diagnosticada.³ Se sabe que las condiciones locales observadas en la otitis crean las condiciones favorables para el desarrollo de micosis tanto en oído externo como en oído medio, así como en cavidades de mastoidectomía, sobre todo aquellas en las que se emplean técnicas abiertas.⁴

Desde el punto de vista clínico, las infecciones fúngicas del oído —llamadas otomycosis— representan casi exclusivamente una invasión del conducto auditivo externo,⁵ aun cuando pueden relacionarse con otitis media crónica (OMC) e infecciones de las cavidades de mastoidectomía. Esta circunstancia ha generado cuestionamientos acerca del papel de los agentes micóticos en todos los pacientes con OMC que continúan con otorrea crónica pese a un tratamiento adecuado para secar el oído.⁵⁻⁷

Se ha establecido que las infecciones micóticas representan 13 a 21.3% del total de las infecciones del conducto auditivo externo. Entre los agentes etiológicos más frecuentes se cita al género *Aspergillus*, en espe-

cial las especies *niger*, *fumigatus* y *flavus*. También se han encontrado especies como *Candida albicans* y *Penicillium*.^{3, 8-16} Aunque con poca frecuencia, se han descrito otomycosis causadas por hongos pertenecientes al orden de los mucorales,⁹⁻¹⁷ y muy esporádicamente dermatofitos.⁵

Las infecciones micóticas se han incrementado por diversos factores, entre ellos el uso generalizado de antibióticos e inmunosupresores (incluidos esteroides sistémicos y locales),⁶ pero quizá también a causa de un mayor índice de sospecha y a una mejoría sustancial en las técnicas empleadas para diagnosticarlas.

Actualmente, se sabe que la infección micótica de oído externo y medio representa un riesgo en la función del oído interno y, por ende, en la capacidad de oír.⁷ Meyerhoff ha propuesto rutas de diseminación micótica hacia el laberinto similares a las establecidas para la laberintitis bacteriana.⁸ Falser demostró que los agentes micóticos pueden diseminarse hacia el oído interno desde el oído medio a través de las ventanas oval y redonda, capacidad que por igual poseen sus metabolitos y toxinas, pudiendo causar destrucción del órgano de Corti.⁹

Los factores predisponentes de este tipo de infecciones son diversos:¹⁷⁻²¹

1. Limpiezas periódicas del conducto auditivo externo.
2. Automanipulación.
3. Dermatitis.
4. Condiciones de inmunocompromiso.
5. Habitar en lugares con clima cálido-húmedo, dado que la sudoración predispone a cambios en el pH del cerumen que lo alcalinizan y disminuyen su viscosidad.

Las otomicosis producen el desarrollo de signos y síntomas que pueden confundirse con los de otras entidades, entre ellas otitis externas bacterianas, eccemas crónicos o dermatitis.⁷⁻⁸

Por otra parte, se han reportado cambios histológicos secundarios a infección micótica tales como adelgazamiento de la mucosa del oído medio y de las celdillas mastoideas con fibrosis subepitelial e invasión de hongos hacia la cavidad timpánica y la trompa de Eustaquio.⁹ Se ha observado a martillo, yunque y estribo cubiertos por células inflamatorias, hongos y detritus necróticos que erosionan su superficie hasta destruirlos. Entre los datos más interesantes, cabe señalar los logrados con visión de microscopía electrónica: hongos infiltrando las membranas de las ventanas oval y redonda, y cubriéndolas con detritus necróticos y células inflamatorias.

En ocasiones, el diagnóstico de otitis externa micótica (OEM) puede establecerse mediante exploración física, por ejemplo cuando se trata de hongos filamentosos que forman micelios descritos como "papel secante" o "periódico húmedo",²¹ los cuales cubren la piel del conducto auditivo externo y/o la membrana timpánica. Estos micelios pueden observarse mediante otoscopia manual o por medio de microscopio; en algunos casos, es posible el auxilio de filtros de luz de color para distinguir si se trata de micelios (figuras 1 y 2).

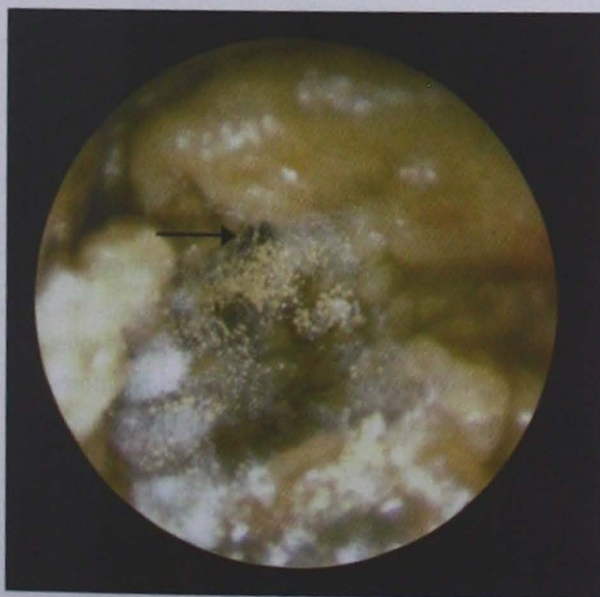


Figura 1. Otomicosis por *Aspergillus niger*. Se observan micelios de cabeza marrón. En la parte posterior, puede verse exudado mucopurulento.

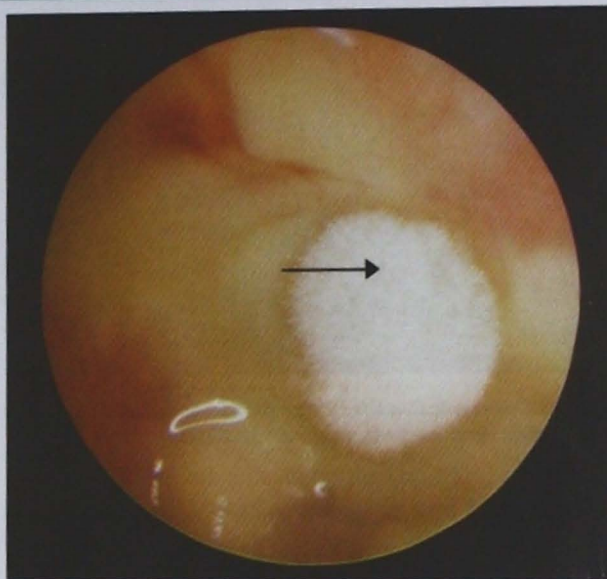


Figura 2. Otomicosis. La luz del conducto está llena de exudado mucopurulento. En el centro, se observan hifas (con aspecto blanco y vellosa) de especies de *Aspergillus*.

Como auxiliar para el diagnóstico se ha utilizado la microscopía con inmunofluorescencia, con la ventaja de su rapidez, pero con la desventaja de que mediante esta técnica no es posible en todos los casos identificar el género y la especie.²² Aun en el caso de hongos filamentosos (pero sobre todo en el de levaduras), la apariencia del conducto no siempre sugiere el diagnóstico, por lo que —para descartar la presencia de agentes micóticos— deben realizarse examen directo, frotis y cultivo a todos los pacientes con otitis externa crónica que no responden a tratamiento convencional. Igual medida aplica en casos de combinación de OMC con otorrea rebelde a tratamiento.²¹

Tanto en infecciones por hongos filamentosos como por levaduras, lo correcto es identificar de modo taxonómico al agente. Para ello, se recurre a medios especiales como el medio de agar Czapeck, útil para cultivo de especies de *Aspergillus*, especies de *Penicillium* y otros filamentosos, o CHROMagar para el caso de especies de *Candida*. Este medio de cultivo permite, incluso, identificar infecciones mixtas debido a que cada especie de *Candida* se desarrolla con un color diferente (figuras 3 y 4).²²⁻²⁴

Finalmente, la identificación de muchos hongos requiere de pruebas bioquímicas, entre ellas auxanograma, filamentación en suero, formación de clamidoconidios, etcétera.

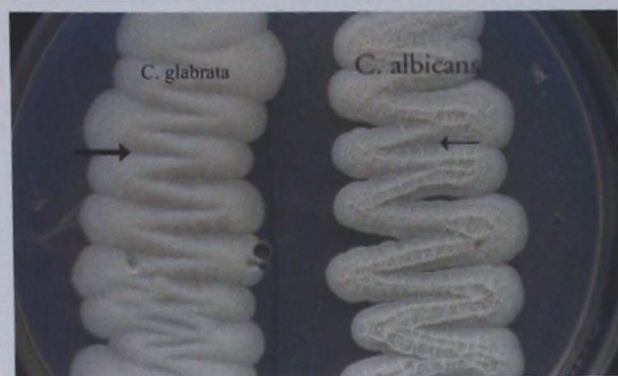


Figura 3. Colonias de *Candida* en medio de Sabouraud simple. La flecha gruesa señala la colonia de *C. glabrata*, y la delgada la de *C. albicans*.

En cuanto a su relación con la OMC, en general se desconoce la importancia exacta de los agentes micóticos en la fisiopatología de esta infección. Tales agentes son capaces de producir por sí mismos perforaciones de la membrana timpánica que persisten incluso luego de erradicar la infección, y requieren tratamiento quirúrgico.²⁵ En algunos pacientes con OMC coexiste OEM identificable por la presencia de micelios en el conducto auditivo externo y la membrana timpánica. Los sujetos con estas características son de difícil tratamiento, y este hecho provoca retrasos importantes en la programación para cirugía, la cual constituye el tratamiento definitivo de la OMC, ya que es imperativa la erradicación de cualquier agente micótico antes de realizar la cirugía.²⁶

Sería lógico pensar que la OMC ofrece un microambiente favorable para el desarrollo de hongos, pero es probable que luego de que la infección micótica se instala se modifique la ecobiología del oído medio. Ello genera un círculo vicioso entre ambos procesos infecciosos (bacteriano y micótico) probablemente dependiente del tiempo. Este tipo de interacciones entre bacterias y hongos está bien descrita en la tiña de los pies, entidad en la que se han recuperado bacterias tales como *Staphylococcus aureus* y algunas gramnegativas (como especies de *Pseudomonas*, *Corynebacterium minutissimum*, *B. epidermidis*, y *Micrococcus sedentarius*).²⁷ Estas bacterias producen — en presencia de un estrato córneo dañado por la infección micótica — inflamación, maceración e incluso mal olor en los espacios interdigitales.²⁷ Es bien sabido que algunas especies de hongos generan sustancias antibacterianas. Como consecuencia de la presión ecológica ejercida por la producción antibiótica de los dermatofitos, algunas especies bacterianas recuperadas de los espacios



Figura 4. Las mismas colonias de la figura 3, aquí en medio de CHROMagar. Nótese que la colonia de *C. glabrata* se observa en color rosado (flecha gruesa), mientras que la de *C. albicans* aparece en azul (flecha delgada).

interdigitales son resistentes a penicilina, meticilina y ampicilina.²⁷

Asimismo, se desconoce si los años de evolución de la OMC se relacionan con alguna tendencia mayor al desarrollo de infecciones micóticas debido a la cronicidad de la infección y a los cambios subyacentes en la mucosa del oído medio, así como en la membrana timpánica y en la piel del conducto auditivo externo en casos que cursan con episodios frecuentes de otorrea.

Es usual observar en la consulta a pacientes con OMC no colestatomatoso y otorrea persistente que no responden a tratamiento; en ellos, se desconoce el papel de los agentes micóticos. Además, la OEM vinculada con otitis externa crónica es una entidad difícil de erradicar a pesar del tratamiento. Este hecho provoca retrasos importantes en la programación para cirugía, procedimiento que constituye el tratamiento definitivo de esta enfermedad.

Se desconoce la frecuencia de OEM en pacientes con OMC en la institución en que trabajan los autores del presente trabajo, así como los agentes micóticos implicados.

Material y métodos

El universo de estudio estuvo constituido por pacientes adultos (de 17 o más años de edad) que acudieron a la Consulta Externa del Servicio de Otorrinolaringología (ORL) por presentar OMC asociada con OEM entre el 1

de junio y el 31 de diciembre de 1999. El diseño fue transversal descriptivo. Se calculó un tamaño de muestra de 35 pacientes tomando como base un nivel delta de 0.25, un alfa de 0.05, y un beta de 0.20. Los criterios de selección fueron los siguientes:

Criterios de inclusión

1. Pacientes que acudieron al servicio de ORL durante el periodo establecido con OMC asociada a OEM, con o sin secreción purulenta.
2. Pacientes de cualquier sexo, adultos, que aceptaran participar en el estudio.

Criterios de no inclusión

1. Pacientes con cualquier enfermedad sistémica que pudiera modificar las condiciones inmunitarias o la ecobiología de oído medio y externo.
2. Pacientes que hubieran recibido tratamiento inmunosupresor sistémico, antimicótico o antibacteriano tópico tres meses antes de su inclusión en el estudio.
3. Pacientes que no desearan participar en el estudio.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con estudios incompletos (sin reporte bacteriológico o micológico).

Variables

1. **OMC relacionada con OEM.** Cualquier paciente con los siguientes signos y síntomas: otorrea persistente por más de tres meses, perforación de membrana timpánica, pólipos, epitelio escamoso y/o destrucción de pared posterosuperior o *pars flaccida*²⁵ vinculada con presencia de costras y micelios en oído externo, identificables a la exploración física con microscopio. Variable cualitativa: escala nominal. Indicador: presente/ausente.
2. **Infección micótica.** Observación de hongos en examen directo, frotis y cultivo de la secreción ótica de los pacientes con OMC y otorrea persistente, o de las costras con micelios tomadas de pacientes con OMC no colesteatomatosa relacionada con OMC. Variable cualitativa: escala nominal. Indicador: presente/ausente.

3. **Infección bacteriana.** Desarrollo de microorganismos bacterianos en el cultivo de la secreción ótica de pacientes con OMC y otorrea persistente, o del cultivo de costras con micelios tomadas de pacientes con OMC no colesteatomatosa relacionada con OMC. Variable cualitativa: escala nominal. Indicador: presente/ausente.

Procedimientos

A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les tomaron muestras con trampas estériles especiales para aspiración de oído con el fin de realizar cultivo micológico y bacteriológico. Para estudio micológico, en el consultorio se tomaron tres muestras, depositadas respectivamente en:

1. Medio de Sabouraud simple (SS).
2. Medio de Sabouraud antibiótico con agregado de Tween 20 (SA + T20).
3. Tubo con solución salina estéril (SSE).

Las muestras fueron enviadas al laboratorio de micología médica, en donde:

1. Los tubos con SA + T20 se incubaron a 37 °C para observarlos diariamente en busca de crecimiento de hongos.
2. Los tubos con SS se incubaron a 25 °C y se revisaron diariamente para detectar crecimiento de hongos.

Cuando se observó crecimiento en alguno de los tubos, se procedió de la siguiente forma:

1. Desarrollo de hongos filamentosos. Se depositó un pequeño fragmento de la colonia y se adicionó una gota de azul de algodón. Con base en las características morfológicas, se estableció su identificación taxonómica; en los casos en que fue necesario, se efectuaron resiembras en medios especiales.
2. Desarrollo de levaduras. Se identificaron mediante pruebas fisiológicas (auxanograma).

Utilizando el líquido de los tubos con SSE, se realizaron tres preparaciones en portaobjetos:

1. Una se observó directamente al microscopio para detección de hongos (**Figura 5**).
2. La segunda se tiñó con la técnica de Gram.

3. La tercera laminilla se tiñó por medio de la adición de una gota de colorante azul de metileno.



Figura 5. Filamentos y cabeza aspergilar de *Aspergillus fumigatus* en examen directo con hidróxido de potasio.

Estudio bacteriológico

La muestra tomada se depositó en medios especiales de transporte (Stuart). Ya en el laboratorio de bacteriología, fue sembrada con técnica estéril en medios de cultivo para aerobios y anaerobios en busca de identificación de bacterias.

Consideraciones éticas

Cada paciente firmó una hoja de consentimiento para la autorización de toma de muestras redactada conforme con las normas establecidas. El procedimiento para la toma de muestras no difirió de la exploración y de la limpieza bajo microscopio que, de manera habitual, se realizan en la consulta externa en este tipo de pacientes. La única excepción fue la técnica estéril utilizada en este caso especial, con el propósito de evitar en lo posible la contaminación.

Análisis estadístico

Estadística descriptiva:

1. Variables cualitativas: frecuencia absoluta y porcentajes.
2. Variables cuantitativas: media y desviación estándar.

Estadística analítica:

1. Chi cuadrada para verificar en el cultivo asociación entre presencia de bacterias y de hongos.

2. Chi cuadrada para cerciorarse de si existía relación entre la presencia de otorrea y el desarrollo de hongos en el cultivo.

Resultados

Se estudió un total de 35 pacientes cuyos rangos de edad fueron 17 a 45 y una media de 45.8. De éstos, 21 (60%) fueron mujeres y 14 (40%) hombres. La **tabla 1** resume los resultados generales del cultivo para hongos y bacterias.

A todos los pacientes se les estableció diagnóstico clínico de infección micótica por observación directa de micelios en el microscopio durante la exploración física. Sin embargo, sólo se identificaron hongos en 71.4% (25 pacientes) mediante examen directo, frotis y cultivo. El tipo de hongo más frecuentemente encontrado correspondió a especies de *Aspergillus* (**Figura 6**) en 19 casos (54.2%); las especies de *Candida* ocuparon el segundo lugar (11 pacientes, 31.4 %, **figura 7**). En ocho participantes se identificó más de un género de hongo; la combinación más frecuente fue entre especies de *Aspergillus* y especies de *Candida*. En 18 pacientes (51.4%) había otorrea purulenta activa en oído medio en el momento de la toma de cultivo.

Se observó crecimiento bacteriano en 25 participantes (71.4%). De éstos, 48% (12 pacientes) tuvieron resultado positivo para el desarrollo de dos o más bacterias (**tablas 2 y 3**). La mayor parte fueron bacterias grampositivas (como especies de *Staphylococcus* y especies de *Streptococcus*), pero también se encontraron algunas gramnegativas (*Escherichia coli*, especies de *Pseudomonas* y *Proteus mirabilis*). Los microorganismos bacterianos más frecuentes fueron *Staphylococcus* (coagulasa negativo en 12 pacientes, sin identificar la especie: 34.2%) y *Staphylococcus aureus* en ocho (22.8%), solos o combinados con otros microorganismos (**Figura 8**).

Sólo en dos pacientes fue imposible identificar algún hongo o alguna bacteria. De éstos, cabe destacar la evolución del paciente número 1 de la tabla general. Este paciente mostró, además de micelios, secreción purulenta en el momento del cultivo, la cual fue de difícil manejo. Logró erradicarse la infección micótica y secarse el oído con tratamiento tópico y limpiezas periódicas en el consultorio, hasta que el paciente estuvo listo para someterse a tratamiento quirúrgico. Aunque los injertos

Tabla 1. Lista de pacientes y resultados del cultivo para hongos y bacterias.

Número de paciente	Hongo	Bacteria
1	SD*	SD
2	Especies de <i>Aspergillus</i>	SD
3	Especies de <i>Penicillium</i>	<i>Staphylococcus coagulasa</i> (-)
4	Especies de <i>Aspergillus</i>	SD
5	Especies de <i>Aspergillus</i>	<i>Serratia marcescens</i> <i>Staphylococcus coagulasa</i> (-) <i>Staphylococcus aureus</i>
6	<i>Candida parapsilosis</i>	SD
7	Especies de <i>Aspergillus</i>	<i>Staphylococcus coagulasa</i> (-)
8	Especies de <i>Aspergillus</i> <i>Candida parapsilosis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
9	Especies de <i>Aspergillus</i> <i>Candida parapsilosis</i>	<i>Streptococcus oralis</i>
10	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Staphylococcus coagulasa</i> (-)
11	SD	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus viridans</i> Especies de <i>Corynebacterium</i>
12	Especies de <i>Aspergillus</i>	<i>Staphylococcus coagulasa</i> (-)
13	SD	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>
14	Especies de <i>Aspergillus</i> <i>Candida parapsilosis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus coagulasa</i> (-)
15	Especies de <i>Aspergillus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> Especies de <i>Enterobacter</i>
16	SD	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus auricularis</i> Especies de <i>Enterococcus</i>
17	SD	<i>Staphylococcus coagulasa</i> (-)
18	Especies de <i>Aspergillus</i>	<i>Staphylococcus coagulasa</i> (-)
19	Especies de <i>Candida</i> Especies de <i>Penicillium</i>	SD
20	Especies de <i>Candida</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
21	SD	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus coagulasa</i> (-)
22	SD	Especies de <i>Alcalygenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
23	Especies de <i>Aspergillus</i>	<i>Staphylococcus coagulasa</i> (-)
24	<i>Syncephalastrum</i>	SD
25	Especies de <i>Aspergillus</i>	<i>Staphylococcus coagulasa</i> (-)
26	<i>Aspergillus niger</i> <i>Candida parapsilosis</i>	<i>Staphylococcus coagulasa</i> (-)
27	<i>Aspergillus niger</i> <i>Candida parapsilosis</i>	<i>Staphylococcus coagulasa</i> (-) <i>Enterococcus faecalis</i>
28	SD	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
29	Especies de <i>Aspergillus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
30	Especies de <i>Aspergillus</i> Especies de <i>Candida</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
31	Especies de <i>Aspergillus</i>	SD
32	<i>Aspergillus niger</i>	SD
33	SD	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
34	Especies de <i>Candida</i> Especies de <i>Aspergillus</i>	SD
35	SD	SD

*SD: sin desarrollo.

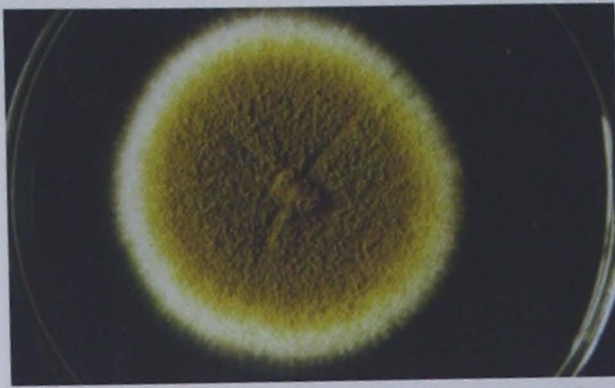
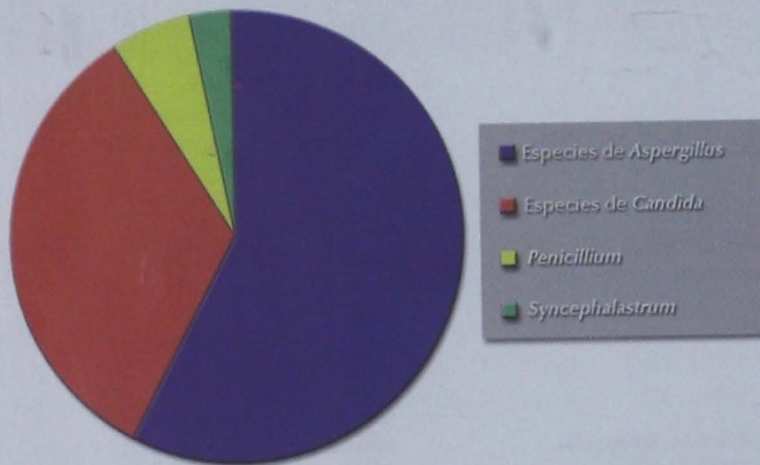


Figura 6. *Aspergillus fumigatus*. Colonia en medio de Sabouraud simple.

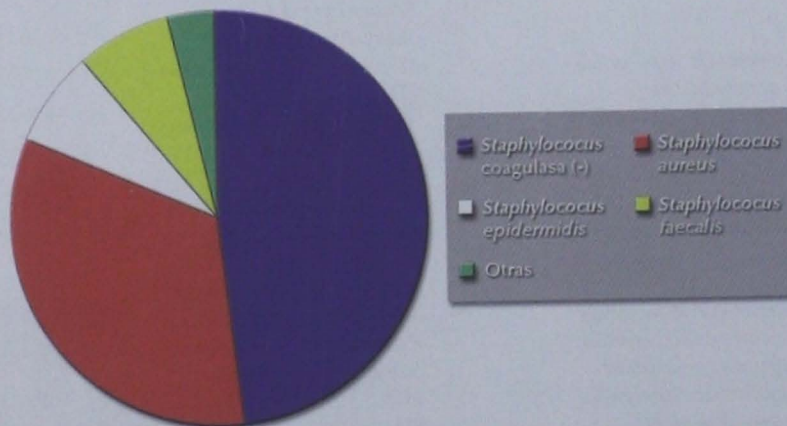
que se le aplicaron se conservaron íntegros, la OEM recidivó después de la cirugía con una evolución tórpida.

En 17 pacientes (51.5%) de los 35 estudiados, coincidió el cultivo positivo para hongos y bacterias, y se encontró significancia estadística por medio de una Chi cuadrada ($p = 0.011$). No se identificó diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de otorrea purulenta y el desarrollo de hongos al comparar mediante una prueba binomial (considerada más útil que la Chi cuadrada cuando las variables son cualitativas dicotómicas) ($p = 1$). Se calculó una prevalencia de OEM de 0.06 en los pacientes con OMC estudiados.



*En algunos casos se obtuvo más de un género o especie por paciente, por lo que el número total de cultivos positivos fue 33.

Figura 7. Porcentaje de los diferentes géneros de hongos aislados en 25 pacientes.*



*En algunos casos, se obtuvo más de un género o especie por paciente, por lo que el número total de cultivos positivos fue 41. El concepto "otras" del recuadro se refiere a bacterias que se aislaron sólo en una ocasión (*S. marcescens*, *S. oralis*, *S. viridans*, especies de *Corynebacterium*, especies de *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Alcalygenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, especies de *Enterococcus*).

Figura 8. Porcentaje de las diferentes bacterias en 25 pacientes.*

Discusión

La frecuencia mundial de OEM no es muy elevada;^{1-9, 12-15} no obstante, la relación entre OEM y OMC se ha estudiado poco. La mayor parte de las investigaciones demuestran que hongos filamentosos del género *Aspergillus* son los principales agentes involucrados en la patogenia de la OEM relacionada o no con OMC.¹⁻¹⁵ Este hecho se comprobó en la población del presente estudio. Un dato sorprendente fue que la levadura más frecuentemente aislada en este estudio fue *Candida parapsilosis*, de cuya presencia ya existían reportes en tanto patógeno muy poco frecuente en comparación con *Candida albicans*.⁷⁻¹² Esta levadura se reporta con cada vez mayor frecuencia como agente etiológico de micosis superficiales y sistémicas. La mayor parte de las infecciones sistémicas ocurre en el ámbito intrahospitalario tras alimentación parenteral, uso de catéteres y terapias intensivas (sobre todo, pediátricas y neonatales en pacientes prematuros o desnutridos).²⁸⁻³³ Ello se debe, tal vez, a una mayor adaptación de otras especies de *Candida* como parásito, o a la mejoría en los métodos para diferenciarlas.

Tabla 2. Frecuencia de especies de *Aspergillus* y su relación con otros agentes micóticos y bacterianos.

Tipo de relación	Número de casos
Especies de <i>Aspergillus</i>	4
Especies de <i>Aspergillus</i> + bacterias	7
Especies de <i>Aspergillus</i> + especies de <i>Candida</i> + bacterias	6
<i>Aspergillus</i> + especies de <i>Candida</i>	1

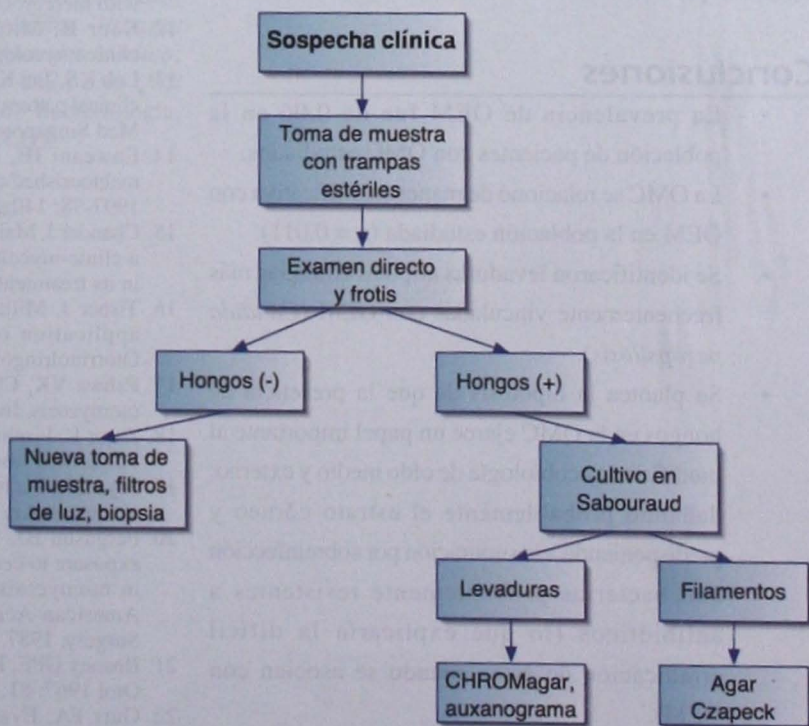
Tabla 3. Frecuencia de especies de *Candida* y su relación con otros agentes micóticos y bacterianos.

Tipo de asociación	Número de casos
<i>Candida parapsilosis</i>	1
<i>Candida parapsilosis</i> + bacterias	1
<i>Candida parapsilosis</i> + especies de <i>Aspergillus</i> + bacterias	5
Especies de <i>Candida</i> + especies de <i>Aspergillus</i> + bacterias	1
Especies de <i>Candida</i> + especies de <i>Aspergillus</i>	1
Especies de <i>Candida</i> + especies de <i>Penicillium</i>	1
Especies de <i>Candida</i> + bacterias	1

En este estudio, los datos sobre bacterias patógenas coincidieron con los reportes clásicos de la literatura como los tipos de bacterias más frecuentes en relación con OMC (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, bacilos entéricos gramnegativos, difteroides y anaerobios), aunque no se encontró microorganismo anaerobio alguno.³³

Se detectó relación estadísticamente significativa entre la presencia de hongos y la de bacterias. Los autores del presente análisis sustentan la hipótesis de que, probablemente, la presencia de hongos cambia la ecobiología del oído, con lo que predispone a infección bacteriana, tal y como por ejemplo sucede con la tiña de los pies.²⁷ Como ya se dijo, de modo subsecuente a la presión ecológica ejercida por las sustancias bactericidas producidas por los hongos, las especies de bacterias cultivadas de los espacios interdigitales son resistentes a algunos antibióticos. Existe evidencia que indica que los dermatofitos inician un

daño sobre el estrato córneo que favorece el crecimiento bacteriano, y que además promueven la selección de cocos resistentes dada la producción de antibióticos similares a la penicilina o la eritromicina.²⁷ Se ignora si un fenómeno

**Figura 9.** Propuesta de algoritmo para el diagnóstico de otitis externa micótica.

similar ocurre en oído externo y medio, pero sería ésta una hipótesis atractiva para ulteriores investigaciones, sobre todo si se toma cuenta la dificultad para secar un oído con OMC en presencia de OEM.

Otro dato interesante fue la identificación del hongo *Syncephalastrum*, de la familia *Mucor* y el orden de los mucorales, al cual no se le había descrito antes como causa de OEM.

Es cuestionable el hecho de que todos los pacientes mostraran micelios identificables durante la exploración física (aunque no siempre se identificara en el laboratorio algún tipo de hongo). Para citar de nuevo el ejemplo del paciente de la tabla 1, debe decirse que la infección micótica del oído externo fue muy difícil de erradicar y que recidivó incluso después de tratamiento quirúrgico (miringoplastia). Después de éste, los injertos aplicados se integraron de manera perfecta, pero la presencia de micelios fue constante, lo cual constituyó una destacada causa de prurito. Aun con ello, en este caso no pudo aislarse del cultivo algún hongo, lo cual indica la importancia de ajustarse a un algoritmo de diagnóstico cuando se sospecha de la presencia de estos organismos; ello, para evitar los falsos negativos. En la **figura 9** se ilustra la propuesta de un algoritmo para dicho efecto.

Conclusiones

- La prevalencia de OEM fue de 0.06 en la población de pacientes con OMC estudiados.
- La OMC se relacionó de manera significativa con OEM en la población estudiada ($p = 0.011$).
- Se identificaron levaduras atípicas como las más frecuentemente vinculadas con OEM (*Candida parapsilosis*).
- Se plantea la hipótesis de que la presencia de hongos en la OMC ejerce un papel importante al modificar la ecobiología de oído medio y externo, dañando probablemente el estrato córneo y predisponiendo a la supuración por sobreinfección con bacterias probablemente resistentes a antibióticos (lo que explicaría la difícil erradicación de éstas cuando se asocian con OEM).
- También se propone un algoritmo preciso para el diagnóstico de OEM (Figura 9), sobre todo cuando ésta se relaciona con OMC.

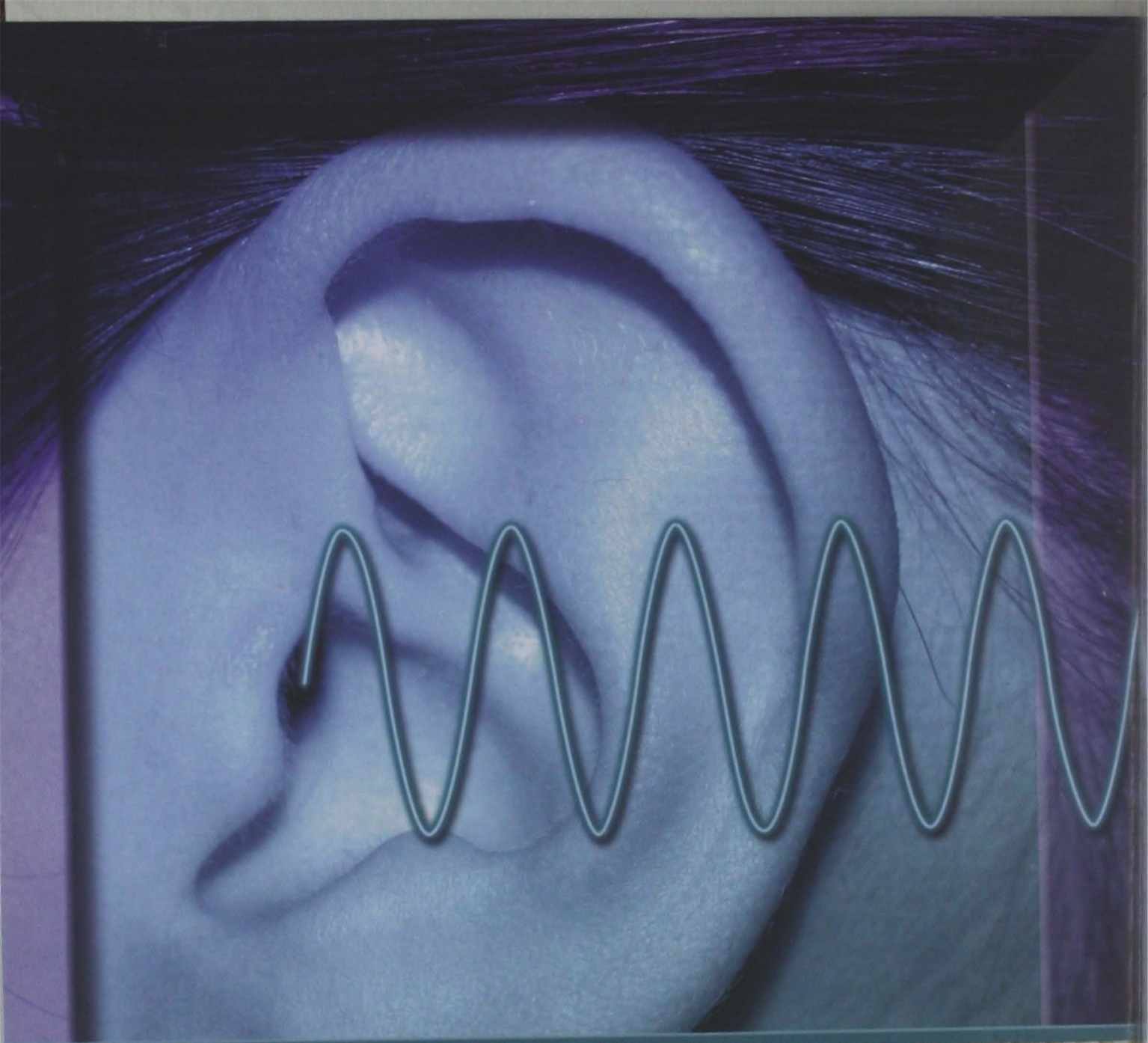
- El uso de dicho algoritmo permite un tratamiento óptimo, encaminado a poner en condiciones el oído en el menor tiempo posible para someter al paciente al tratamiento quirúrgico definitivo que requiera.

Referencias

1. Rippon JW. *Otomycosis. Tratado de micología médica*. Interamericana, México, 3ª ed., 1990; 722 p.
2. Maher A, Bassiouny A, Moawad MK, et al. Otomycosis: an experimental evaluation of six antimycotic agents. *J Laryngol Otol* 1982; 96: 205-13.
3. Yehja MM, Al Habib HM, Shehab NM. Otomycosis: a common problem in North Irak. *J Laryngol Otol* 1990; 104: 387-9.
4. Wai-Pak M, Gordon S, Von Hasselt A. Fluorishing otomycosis. *ENT J* 1997; 29: 10.
5. Tsukinowa-Cho O, Watanabe S. Dermatophytosis of the external auditory meatus. *J Med Vet Mycol* 1986; 24: 485-6.
6. Kurnatowski P, Filipiak A. Otomycosis: prevalence, clinical symptoms, therapeutic procedure. *Mycoses* 2001; 44: 472-9.
7. Mugliston T, O'Donoghue G. Otomycosis: a continuing problem. *J Laryngol Otol* 1985; 99: 327-33.
8. Paulose KO. Mycotic infection of the ear (otomycosis): a prospective study. *J Laryngol Otol* 1989; 130: 30-5.
9. Bassiouny A, Kamel T, Moawad M, et al. Broad spectrum of antifungal agents in otomycosis. *J Laryngol Otol* 1986; 100: 867-73.
10. Nwabuisi C, Ologe FE. The fungal profile of otomycosis patients in Ilorin, Nigeria. *Niger J Med* 2001; 10: 124-6.
11. Mghor N, Gugnani HC. Otomycosis in Nigeria: treatment with mercurochrome. *Mycosis* 2001; 44: 395-7.
12. Kaur R, Mittal N, Kakkar M, et al. Otomycosis: a clinicomycologic study. *Ear Nose Throat J* 2000; 79: 606-9.
13. Loh KS, Tan KK, Kurmarasinghe G, et al. Otitis externa, the clinical pattern in a tertiary institution in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27: 215-8.
14. Enweani IB, Igumbor H. Prevalence of otomycosis in malnourished children in Edo State, Nigeria. *Mycopathologia* 1997-98; 140: 85-7.
15. Chander J, Maini S, Subrahmanyam S, Handa A. Otomycosis: a clinic-mycological study and efficacy of mercurochrome in its treatment. *Mycopathologia* 1996; 135: 9-12.
16. Tisner J, Millan J, Rivas P, et al. Otomycosis and topical application of thimerosal: study of 152 cases. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1995; 46: 85-9.
17. Pahwa VK, Chamiyal PC, Suri PN. Mycological study in otomycosis. *Indian J Med Res*; 77: 334-8.
18. Zaror L, Fischman O, Suzuky FA, et al. Otomycosis in Sao Paolo. *Rev Inst Med Trop Sao Paolo* 1991; 33 (3): 169-73.
19. Mya TK, Naing SK, Min M. Otomycosis in Burma and its treatment. *Am J Trop Med* 1980; 29 (4): 620-3.
20. Ferguson BJ. Stimulation of *Aspergillus niger* growth on exposure to cerumen, a possible explanation for its tendency in otomycosis. Presented at the Annual Meeting of the American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery, 1987.
21. Beaney GPE, Brogton A. Tropical otomycosis. *J Laryngol Otol* 1967; 81: 987-97.
22. Gurr PA, Evans K, Dewey FM, et al. Otomycosis: the detection of fungi in ears by immunofluorescence and microscopy. *Clin Otolaryngol* 1997; 22: 275-83.
23. Macotela-Ruiz E, López MR, Gómez OF. Otomycosis. *Prensa Méd Mex* 1976; 41: 375-9.

24. Zaror L, Aravena G, Nuñez C. Otomicosis en el sur de Chile. *Rev Lat-Amer Microbiol* 1981; 23: 97-101.
25. Hurst WB. Outcome of 22 cases of perforated tympanic membrane caused by otomycosis. *J Laryngol Otol* 2001; 115: 879-80.
26. Dyckhoff G, Hoppe-Tichy T, Kappe R, Dietz A. Antimycotic therapy in otomycosis with tympanic membrane perforation. *HNO* 2000; 48: 18-21.
27. Leyden J. Progression of interdigital infections from simplex to complex. *J Am Acad Dermatol* 1992; 28: S7-11.
28. Gayosso MP, Méndez TJL, Hernández HF, López MR. Otomicosis causada por *Candida parapsilosis*. ¿Agente ocasional o frecuente? *Dermatol Rev Méx* 1998; 42: 105-7.
29. Kremery V, Spanik S, Grausova S, et al. *Candida parapsilosis* fungemia in cancer patients: incidence, risk factors and outcome. *Neoplasma* 1998; 45: 336-42.
30. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, et al. Risk factor for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Ped Infect Dis J*; 20: 1119-24.
31. Kremery V, Huttova M, Mateika F, et al. Breakthrough fungaemia in neonates and infants caused by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* susceptible to fluconazole *in vitro*. *J Antimic Chemoter* 2001; 48: 521-5.
32. Gagneur A, Sizun J, Vernotte E, et al. Low rate of *Candida parapsilosis* related colonization and infection in hospitalized preterm infants: a one-year prospective study. *J Hosp Infec* 2001; 48: 193-7.
33. Papastavros T. The role of aerobic and anaerobic microorganisms in chronic suppurative otitis media. *Laryngoscope* 1986; 96: 438-42.

Agradecimientos: los autores expresan su sincera gratitud por la valiosa colaboración de las siguientes personas en la elaboración del protocolo de estudio: el técnico de laboratorio Alfredo Carmona Castañón (Laboratorio de Micología, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI), el Dr. Antonio Castellanos Olivares (Coordinador de Educación e Investigación Médica, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI), y la QFB Victoria Hojyo Tomooka (Laboratorio de Bacteriología, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI).



Actualidades en el manejo de hipoacusia sensorineural súbita[†]

*Tovar-Vázquez Francisco Emilio, **Guillén-Cazarín Ernesto H.

Resumen

Desde que la hipoacusia sensorineural súbita (HSNS) fue descrita por primera vez por McCabe (1979), muchos han intentado definir, explicar y manejar correctamente este trastorno. La HSNS se considera una emergencia otológica que requiere intervención inmediata. De acuerdo con los reportes actuales, EUA posee una incidencia anual de HSNS de 5-20 casos por cada 100 000 habitantes. Aunque el diagnóstico de esta entidad no es complicado, es difícil establecer un manejo eficaz y estandarizado debido a que no se conoce con certeza su etiología. Por tal motivo, se realizó el presente estudio con el propósito de revisar el tratamiento actual, los estudios recientes y las nuevas modalidades de manejo de esta patología. Se revisó la literatura en inglés correspondiente al periodo 1997-2004 en busca de estudios relevantes, controlados, aleatorizados y prospectivos, en humanos y en modelos animales, con enfoque especial en los avances en fisiopatología y en tratamiento. También se revisaron resultados recientes relativos al uso y el perfil de seguridad de antivirales, glucocorticoides sistémicos e intratimpánicos, vasodilatadores hemorreológicos, inmunosupresores, prostanoides, magnesio y carbógeno. Finalmente, se investigó la relación entre el HLA y la HSNS respecto del pronóstico, y la relación con anticuerpos antiendotelio. Se concluye que los resultados son promisorios con opciones terapéuticas individualizadas, las cuales dejan de ser empíricas, aunque aún se necesita de un consenso en el manejo de este padecimiento.

Palabras clave: hipoacusia sensorineural súbita, manejo de HSNS, fisiopatología de HSNS.

Abstract

Since the sudden sensorineural hearing loss (SSNHL) was described for the first time by McCabe (1979), many have tried to define, explain and handle this upheaval correctly. The SSNHL is considered an otologic emergency that requires immediate intervention. In agreement with recent reports, USA has an annual incidence of SSNHL of 5-20 cases by each 100 000 inhabitants. Although the diagnosis of this entity is not complicated, it is difficult to establish an effective and standardized handling because its etiology is not known with certainty. By such reason, the present study was made in order to review the actual treatment, the recent studies and the new modalities of handling of this pathology. English literature of 1997 to 2004 was reviewed, in search of relevant studies, controlled, randomized and prospective, in humans and animal models, with special approach in physiopathology and treatment advances. Recent results in use of antivirals, systemic and intratympanic steroids, alone and combined, and the safety of its use, vasodilator hemorreologic, immunosuppressors, prostanoids, magnesium, carbogen, relation between HLA and SSNHL and prognosis, association with serum antiendothelial cell antibodies were examined. Conclusions are that the results are promising with individualized therapeutic options, that are letting to be empiric, even though there is the need of a consense in management of this pathology.

Key words: suden sensorineural hearing loss, SSNHL handling, SSNHL physiopathology.

[†]Residente de cuarto año de Otorrinolaringología, Centro Médico Nacional "Adolfo Ruiz Cortines", IMSS, Veracruz.

^{**}Médico adscrito al Servicio de Otorrinolaringología, Coordinador del Curso de Residencia de Otorrinolaringología, Centro Médico Nacional "Adolfo Ruiz Cortines", IMSS, Veracruz.

[†]Trabajo presentado en el LIV Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (Veracruz, Veracruz, 2004).

Introducción

Desde que la hipoacusia sensorineural súbita (HSNS) fue descrita por McCabe en 1979, muchos han tratado de definir, explicar y manejar correctamente este trastorno. En EUA, se ha documentado una incidencia anual de HSNS de 5 a 20 casos por cada 100 000 personas. Por consenso, a la HSNS se le define como la pérdida de al menos 30 dB en tres frecuencias contiguas en un periodo igual o menor a tres días.¹

La HSNS es un trastorno con instalación aguda, por lo que constituye un evento dramático para el paciente, peor aún cuando éste presenta ya hipoacusia u oído útil único, lo cual lo impulsa de inmediato a recurrir al otorrinolaringólogo.

Dado que uno de los factores que influyen decisivamente en el pronóstico de HSNS es la ventana entre el inicio de la enfermedad y el tratamiento, se le considera una emergencia otológica que requiere de intervención médica inmediata. Otros factores pronósticos importantes son la severidad de la pérdida, los audiogramas planos o descendentes, la presencia de vértigo y la edad.¹

Sólo en 10% de los casos se identifica la causa del trastorno.² La evaluación inicial incluye historia clínica detallada para descartar infección aguda o crónica, causas vasculares potenciales, exposición a ototóxicos, diabetes y dislipidemias. En la evaluación a largo plazo, es imperativo tomar en cuenta las lesiones del ángulo pontocerebeloso. Se calcula que 4% de los casos de HSNS se debe a schwannoma vestibular.²

En vista de que se estima que 30% de las HSNS son resultado de fístulas, en todos los casos debe descartarse la posibilidad de fístula perilinfática.³ La mayor parte de los tratamientos se basa en dos teorías sobre la etiología de la HSNS:

1. **Afección circulatoria.** La teoría vascular postula que ocurre compromiso al oído interno por oclusión vascular, trombosis, hemorragia o espasmo vascular que desencadena hipoxemia perilinfática y daño a células ciliadas y ganglionares. Es considerable la cantidad de evidencia que respalda dicha teoría (Fisch), en tanto que otros autores difieren de ella (Schuknecht).
2. **Reacción inflamatoria (generalmente viral).** En uno de cada tres pacientes se observan pródomos

respiratorios superiores antes del desarrollo de la hipoacusia. Se ha reportado seropositividad a influenza tipo B, citomegalovirus (CMV) y varicela zoster, además de cortes histológicos de hueso temporal de pacientes con HSNS con pérdida de células ciliadas, células ganglionares, atrofia de estra vascular y cocleítis viral.

Los virus pueden causar inflamación y, de ese modo, desencadenar insuficiencia vascular, por lo que dichas teorías no se excluyen mutuamente.²

Se han argumentado otras teorías para explicar la etiología de la HSNS, incluidas las relacionadas con ruptura de la membrana intralaberíntica o con causas metabólicas o inflamatorias. El pronóstico es variable y con una significativa recuperación en pacientes sin tratamiento.

De acuerdo con Mattox y Simmons, se observa 65% de recuperación espontánea hasta "niveles auditivos funcionales". En otras palabras, aún no existe evidencia de que con tratamiento se obtengan mejores resultados que los esperados de la recuperación espontánea.⁴

Objetivo

Revisar la literatura de los últimos siete años en busca de estudios clínicos relevantes adecuadamente controlados, aleatorizados y prospectivos en humanos y modelos animales dirigidos a fisiopatología, tratamiento y nuevas perspectivas en la HSNS.

Material y métodos

Se utilizaron varias palabras clave para búsqueda en Medline de las referencias correspondientes a un periodo de seis años: hipoacusia súbita, hipoacusia sensorineural, hipoacusia idiopática, terapia intratimpánica, terapia transtimpánica. Los resultados ofrecidos por Medline respecto de esas palabras clave se tamizaron para seleccionar sólo las referencias relacionadas con tratamiento, fisiopatología y estudios controlados.

Resultados

Se revisó un total de 49 estudios. De ellos, se excluyó a los no prospectivos, no aleatorizados y no controlados. Fueron incluidos 26 estudios, publicados entre 1997 y 2004. De su análisis se desprendieron los resultados que a continuación se indican.

Se ha sugerido que los desórdenes autoinmunitarios pueden ser causa de HSNS debido a una reacción cruzada en infección por bacterias o virus; esta noción se apoya en el dato de anticuerpos de reacción cruzada,⁵ autoanticuerpos contra antígenos específicos y no específicos de órgano del oído interno (colágeno tipo IV, IX, proteínas cocleares p30 y p80, gangliósidos, etc.) y disminución de linfocitos T, C3, C4 y C8.⁶

En Corea, se realizó un estudio con una serie de 247 pacientes (casos y controles) para evaluar la relación entre el antígeno leucocitario humano (HLA, del inglés *human leukocyte antigen*) clase II y la susceptibilidad a HSNS, por una parte, y por la otra la respuesta al tratamiento con esteroides. Este estudio se basó también en la relación entre otras enfermedades autoinmunitarias y HLA II (entre ellas, síndrome nefrótico, púrpura trombocitopénica y arteritis). No se encontró asociación significativa en el rubro anterior, aunque sí una relación entre HLA, DQA1, DQB1 y respuesta positiva al tratamiento con esteroides.⁵

Los anticuerpos anticélulas endoteliales (AACE) constituyen un grupo heterogéneo de anticuerpos dirigidos hacia una variedad de determinantes antigénicos y células endoteliales, y se han detectado en enfermedades que afectan la pared del vaso sanguíneo. En otro estudio, éste efectuado en Roma (con casos y controles), se observó que 54% de los pacientes con HSNS presentaba AACE, mientras que en el grupo control sólo lo tenía 14%. La presencia de AACE se asoció de modo significativo con ausencia de recuperación de la hipoacusia, para concluir que la detección de AACE puede ser útil en la selección de pacientes candidatos a tratamiento inmunosupresor.⁶

Las estrategias de tratamiento se dividen en:

1. **Optimización del flujo sanguíneo.** Numerosos tratamientos se han propuesto para mejorar el flujo sanguíneo coclear por vasodilatación (histamina, verapamil, pentoxifilina, carbógeno inhalado, etc.) o por decremento de la viscosidad sanguínea (dextrán, papaverina). Por desgracia, no sólo se ha probado su ineficacia, sino además que probablemente disminuyen el flujo sanguíneo coclear dada la fuerte autorregulación del flujo sanguíneo intracraneal, la cual en algunos casos puede sobrepasar el efecto vasodilatador. Esto se

debe a que, con frecuencia, los vasodilatadores inducen algún grado de hipotensión sistémica que ocasiona robo del flujo al oído interno. En modelos animales, Ohlsen comprobó que con la administración tópica del vasodilatador incrementó el flujo sanguíneo coclear, a diferencia de la administración sistémica, que en ocasiones la disminuyó.⁷ Fisch (1983) realizó un estudio en dos grupos de pacientes con HSNS; a uno le administró carbógeno inhalado (95% de oxígeno y 5% de dióxido de carbono), y al otro infusión de papaverina y dextrán de bajo peso molecular durante cinco días. No hubo diferencia en la ganancia auditiva a corto plazo; no obstante, al cabo de un año el grupo tratado con carbógeno tuvo ganancia significativa (30 dB vs. 14 dB). El hecho de que no se incluyera un grupo control restó validez a este estudio, dado que no fue posible valorar la recuperación espontánea. El uso del carbógeno se descartó a partir del estudio de Russel y Bianchi, autores que encontraron 68% de mejoría con carbógeno en siete días contra 65% de recuperación espontánea. Probst utilizó un grupo control para comparar, en pacientes con HSNS, pentoxifilina vs. pentoxifilina + dextrán, pero no encontró diferencias significativas entre grupos.

2. **Antivirales.** El uso de antivirales se basa en el estudio histopatológico de Schuknecht y Donovan, en el que se revisaron 12 huesos temporales de pacientes con historia de HSNS y se identificó atrofia del órgano de Corti y la membrana tectoria. Esto es similar a lo observado en los casos de laberintitis viral. Otra prueba en favor son las pruebas serológicas positivas a herpes virus.^{8,9} En la presente revisión, se consideraron dos estudios, uno para evaluar valaciclovir y otro para hacer lo propio con aciclovir (análogos sintéticos purínicos con acción contra virus del herpes 1 y 2, virus de Epstein-Barr [VEB] y CMV). En cada uno se comparó el antiviral de referencia contra un grupo control tratado con glucocorticoide.^{8,9} En ninguno de los dos grupos se obtuvieron resultados satisfactorios,

lo cual sugiere: **1.** que la infección no fue por virus del herpes, **2.** que el daño viral al oído interno es ya un hecho en el momento en que se presenta la hipoacusia, y **3.** que ésta es producto de cambios inflamatorios y vasculares dados por la respuesta inmunitaria. El uso de interferón alfa fue anecdótico: se sabe que es ototóxico en forma dependiente de la dosis y que genera una amplia variedad de efectos secundarios.

3. **Antiinflamatorios.** Los corticosteroides se utilizan ampliamente para tratar la HSNS; se piensa que su acción específica es antiinflamatoria, neuroprotectora, antioxidante y antiapoptótica.¹⁰ Dado ello, se supone que pueden ser beneficiosos. A pesar de su amplio uso, se han realizado pocos estudios con validez que den confiabilidad a sus resultados. Está comprobado que, en el tejido coclear y el vestibular, están presentes los dos tipos de receptor de glucocorticoides (I y II), que al ser estimulados inhiben la síntesis de citocinas. Otro de sus efectos lo ejercen al unirse al receptor para mineralocorticoides tipo II, el cual actúa sobre la enzima Na-K-ATPasa (es probable que ello tenga un efecto positivo en el gradiente osmolar intracelular y extracelular del oído afectado). También queda demostrada su utilidad en los cuatro únicos estudios prospectivos, aleatorios y controlados al respecto, realizados por Wilson, Mattox y Simmons, Moskowitz, Vischer, y Arnold, en los que se comparó el uso de glucocorticoides (prednisona y dexametasona) en pacientes con HSNS y un grupo control. En todos ellos se encontraron diferencias significativas, con un rango de mejor evolución de 56 a 89% en el caso del grupo tratado con el esteroide oral. Asimismo, se evaluó la recuperación espontánea en el grupo control (de 32%, en el estudio de Wilson, a 65% en el de Mattox y Simmons).¹¹
4. **Tratamiento intratimpánico.** En 1999, Parnes realizó un estudio controlado en modelo animal para comparar la concentración plasmática en LCR y endolinfática alcanzada tras la aplicación sistémica e intratimpánica de dexametasona,

metilprednisolona e hidrocortisona. Se encontró que, con la vía intratimpánica, no sólo se alcanzaban mejores concentraciones endolinfáticas, sino además que, por esta vía, eran nulas las concentraciones de los fármacos en LCR y a nivel sistémico. También se concluyó que metilprednisolona alcanzó una concentración y una vida media mayores en endolinfa; no se observaron efectos secundarios derivados de la aplicación intratimpánica, con lo que se confirmó que el fármaco de elección para este fin es metilprednisolona. Tampoco se registraron cambios histológicos en oído interno derivados de la administración a largo plazo.¹² En cuanto a la técnica, se ha visto que la administración directa con aguja espinal de diámetro pequeño es la ideal por no generar perforación timpánica residual en comparación con la colocación de catéteres o tubos transtimpánicos.¹³ En el estudio realizado por Kopke, se aplicó metilprednisolona intratimpánica mediante microcatéter (con ayuda de anestesia general) e infusión continua de microdosis (10 microlitros/hora) durante 14 días a pacientes en los que prednisona había fracasado en 10 días. Se encontró 70% de éxito con regreso al umbral auditivo previo a la HSNS; el inconveniente fue que en 30% persistió la perforación timpánica.¹⁰ Actualmente, son muy pocos los estudios prospectivos y aleatorizados en los que se reporte éxito con esteroides intratimpánicos. Los disponibles, aunque incluyen pocos pacientes, establecen un buen pronóstico para los individuos con HSNS. En un estudio realizado en modelo animal por Yang, se indujo laberintitis autoinmunitaria, y posteriormente se aplicó inmunosupresor (ciclosporina o fluorouracilo) sin resultados favorables en el intento de evitar la hipoacusia.¹⁴ Las limitaciones del tratamiento intratimpánico son la falta de precisión en la administración directa hacia la ventana redonda, el probable bloqueo de ésta por una pseudomembrana, y la pérdida del medicamento por la trompa de Eustaquio.

5. **Tratamiento misceláneo.** Desde principios de la década 1990-99, se sabe que no hay resultados satisfactorios al utilizar bloqueadores de calcio, oxígeno hiperbárico o Gingko Biloba. La prostaglandina E2 es un prostanoides que se encarga de numerosas acciones biológicas, entre ellas vasodilatación, inhibición de la agregación plaquetaria y citoprotección (en isquemia hepática, protege contra toxicidad por glutamato en neuronas corticales). Conforme con los reportes, el glutamato es un factor agravante en ototoxicidad por ruido, aminoglucósidos e isquemia. A raíz de ello, se realizó en Tokio (septiembre de 2002) un estudio en el que se administró una infusión de (60 microgramos de PGE2 + 100 mg de hidrocortisona) contra (placebo + hidrocortisona) durante días, sin obtener diferencias significativas o clínicas uno a dos meses después.⁷ El magnesio, por su parte, es un factor esencial en la regulación de la permeabilidad celular. Diversos reportes publicados en las últimas décadas han demostrado la relación entre el tratamiento profiláctico con magnesio y la hipoacusia inducida por ruido. En modelos animales, se ha puesto en evidencia que dicha profilaxis puede aumentar la concentración de magnesio perilinfático, y reducir el daño a las células ciliadas por exposición a ruido. Ello también se corroboró en 1994 con soldados expuestos a ruido intenso, lo cual fue de nuevo comprobado en un estudio posterior al aplicar un suplemento de magnesio con finalidad preventiva. Este suplemento evitó la hipoacusia por isquemia.¹⁵ En julio de 2002, Gordin realizó un estudio en el que se administraron 4 g de sulfato de magnesio (en 1 000 mL de solución salina por día) + carbógeno inhalado por media hora cada dos horas contra un grupo control manejado sólo con carbógeno y placebo. Se encontraron diferencias significativas con recuperación adecuada en 75% (y 60 a 100% del umbral tonal contralateral), contra 54% en el grupo control, lo cual mejoró en 65% la recuperación espontánea esperada. La única complicación fue hipotensión

moderada que no requirió manejo especial en 10 de 73 pacientes; en ellos, se suspendió el tratamiento.¹⁵

Conclusiones

1. La recuperación espontánea a un año de HSNS varía de 45 a 65% dependiendo de los factores pronósticos.
2. Es muy importante calcular siempre el pronóstico del paciente en forma dependiente de la edad, la severidad de la hipoacusia (configuración del audiograma), la presencia de vértigo y la ventana terapéutica.
3. En HSNS con audiograma y pérdida en frecuencias bajas, debe siempre descartarse enfermedad de Ménière.
4. Es irrefutable que, entre más temprano sea el inicio del tratamiento, mayor será la probabilidad de recuperación.
5. El tratamiento con metilprednisolona intratimpánica (por 7 a 14 días) es actualmente de elección para el tratamiento de la HSNS, dado que los efectos secundarios son mínimos y las secuelas derivadas del tratamiento *per se* son nulas.
6. El tratamiento con sulfato de magnesio es una opción terapéutica muy atractiva para el manejo de la HSNS.

Referencias

1. Eisenman D, Arts HA. Effectiveness of treatment for sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126 (9): 1161-4.
2. Haberkamp TJ, Tanyeri HM. Management of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 1999; 20 (5): 587-92.
3. Duckett LG. Sudden hearing loss. En: Meyerhoff WL (ed.). *Diagnosis and management of hearing loss*. Saunders, Philadelphia, 1980; pp. 12-22.
4. Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977; 86 (4 Pt 1): 463-80.
5. Yeo SW, Park SN, Park YS, et al. Different distribution of HLA class II alleles according to response to corticosteroid therapy in sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127 (8): 945-9.
6. Ogawa K, Takei S, Inoue Y, Kanzaki J. Effect of prostaglandin E1 on idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a double-blinded clinical study. *Otol Neurotol* 2002; 23 (5): 665-8.
7. Ohlsen KA, Didier A, Baldwin D, et al. Cochlear blood flow in response to dilating agents. *Hear Res* 1992; 58 (1): 19-25.
8. Uri N, Doweck I, Cohen-Kerem R, Greenberg E. Acyclovir



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA XUZAL® TABLETAS 1. NOMBRE COMERCIAL Y GENERICO XUZAL® Dclorhidrato de Levocetirizina 2. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada tableta contiene: Dclorhidrato de Levocetirizina 5 mg. Excipiente c.b.p. 1 Tableta 3. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Xuzal® está indicado para el tratamiento de los síntomas asociados con condiciones alérgicas como: • Rinitis alérgica estacional (incluyendo síntomas oculares) • Rinitis alérgica perenne • Urticaria idiopática crónica. 4. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a la levocetirizina, a otros derivados de la piperazina o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes con disfunción renal severa con depuración de creatinina menor a 10 ml/min. No debe utilizarse en el embarazo y la lactancia, ni en menores de 6 años. 5. **PRECAUCIONES GENERALES:** No se recomienda el uso de Xuzal® en niños menores de 6 años ya que la tableta no permite la adaptación de la dosis. Se recomienda tomar precauciones con el consumo de alcohol (ver interacciones). No deberá administrarse este medicamento a los pacientes con problemas hereditarios raros como la intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa de Lapp o la malabsorción de glucosa-galactosa. En los pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, la dosis diaria debe ser personalizada de acuerdo con la función renal basada en la depuración de creatinina (ver Dosis y Vía de administración). En pacientes con insuficiencia hepática no es necesario ajustar la dosis. Los pacientes que deban manejar, participar en actividades potencialmente peligrosas u operar maquinaria, no deben exceder la dosis recomendada y deben tomar en cuenta su respuesta individual al medicamento. En pacientes sensibles, el uso concomitante de Xuzal® con alcohol u otros depresores del Sistema Nervioso Central puede causar reacciones adicionales en las reacciones de alerta y el desempeño. No hay resultados clínicos disponibles de exposición a la levocetirizina durante el embarazo. Los estudios en animales no indican directa o indirectamente los efectos dañinos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario y fetal, el parto y el desarrollo posnatal. No debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. Se espera que la levocetirizina se excrete en la leche materna, por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia. Sólo debe considerarse su uso cuando el beneficio esperado para la madre sea mayor que cualquier riesgo teórico que pueda sufrir el lactante. 6. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** En estudios terapéuticos realizados con hombres y mujeres con edades entre 12 y 71 años, el 15.1% de los pacientes incluidos en el grupo con 5 mg de levocetirizina presentaron por lo menos una reacción adversa en comparación con el 11.3% de los pacientes del grupo placebo. El 92% de estos efectos adversos fueron de leves a moderados. En los estudios clínicos con levocetirizina, la tasa de retiro como reacción a los eventos adversos fue de 1.0% (9/935) de los pacientes en el grupo con levocetirizina 5 mg, y de 1.8% (14/771) en el grupo placebo. Los estudios clínicos terapéuticos realizados con levocetirizina incluyeron 935 pacientes expuestos al medicamento a una dosis diaria recomendada de 5 mg. Los siguientes efectos adversos fueron reportados a tasas del 1% o mayores al administrar 5 mg de levocetirizina:

Evento observado	Placebo (n= 771)	Levocetirizina 5 mg (n= 935)
Cefalea	25 (3.2 %)	24 (2.6 %)
Somnolencia	11 (1.4 %)	49 (5.2 %)
Sequedad de boca	12 (1.6 %)	24 (2.6 %)
Fatiga	9 (1.2 %)	23 (2.5 %)

Se observaron otros efectos adversos como astenia o dolor abdominal con baja incidencia. Las reacciones adversas sedantes como somnolencia, fatiga y astenia se presentaron más comúnmente con levocetirizina (8.1%) que con placebo (2.1%). 7. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** No se han realizado estudios de interacción con levocetirizina (incluyendo estudios con inductores del CYP3A4); los estudios con la mezcla de dextrocetirizina y levocetirizina demostraron que no se producen reacciones adversas clínicamente relevantes con pseudoefedrina, cimetidina, ketoconazol, eritromicina, zidovudina, glipizida y diazepam. En un estudio de dosificación múltiple con teofilina (400 mg/día) se observó una pequeña disminución en la depuración de levocetirizina (16%), mientras que la disponibilidad de la teofilina se mantuvo constante, aun con la administración concomitante. La tasa de absorción de levocetirizina no se reduce con el consumo de alimentos pero su velocidad de absorción se ve disminuida. En pacientes sensibles, la administración simultánea de levocetirizina y alcohol o algún otro depresor del Sistema Nervioso Central puede producir efectos sobre éste, aunque se ha demostrado que la mezcla de dextrocetirizina y levocetirizina no potencian los efectos del alcohol. 8. **ALTERACIONES A PRUEBAS DE LABORATORIO:** No se conocen a la fecha. 9. **PRECAUCIÓN Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** No se tienen datos suficientes a la fecha, por lo que no se recomienda su utilización durante el embarazo. 10. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Las tabletas de Xuzal® se administran por vía oral, con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos. Se recomienda administrar la dosis indicada en una sola toma. **Adultos y adolescentes mayores de 12 años:** La dosis diaria recomendada es de 5 mg (1 tableta). **Anzianos:** Se recomienda el ajuste de la dosis para ancianos que padezcan disfunción renal de moderada a severa. **Niños entre 6 y 12 años:** La dosis diaria recomendada es de 5 mg (1 tableta). No se recomienda su uso en niños menores de 6 años, ya que la dosis no puede ajustarse de manera precisa. **Pacientes con disfunción renal:** Los intervalos de dosificación deben individualizarse de acuerdo a la función renal del paciente. Debe referirse a la siguiente tabla para ajustar la dosis indicada. Para utilizar esta tabla se necesita conocer un estimado de la depuración de creatinina (CLcr) del paciente en ml/min. La estimación de la depuración de creatinina (CLcr) puede calcularse a partir de la determinación de creatinina sérica, utilizando la siguiente ecuación:

$$CL_{cr} = \frac{140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

Si el paciente es mujer debe multiplicarse el resultado por 0.85

Grupo (según insuficiencia renal)	Depuración de Creatinina (ml/min)	Dosis y frecuencia
Normal	≥ 80	1 tableta/día
Leve	50-79	1 tableta/día
Moderada	30-49	1 tableta cada dos días
Severa	< 30	1 tableta cada tres días
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis	< 10	Contraindicado

Duración de uso: Su uso depende del tipo, duración y curso del padecimiento. Los pacientes con fiebre del heno pueden usarlo por 3 a 6 semanas, en el caso de una exposición corta al polen, una semana de tratamiento es suficiente. Se dispone de experiencia clínica con 5 mg de levocetirizina por un periodo de tratamiento de hasta 4 semanas. Para urticaria y rinitis alérgica crónicas se cuenta con experiencia clínica de la mezcla de dextrocetirizina y levocetirizina, hasta por un año y de 18 meses para los pacientes con prurito asociado con dermatitis atópica. 11. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS):** Los síntomas de una sobredosificación pueden incluir agitación e inquietud, seguida por somnolencia en los niños y somnolencia en los adultos. No hay un antídoto específico para la levocetirizina. Si se presentara una sobredosificación, se recomienda el tratamiento de apoyo o de los síntomas. Puede considerarse un lavado gástrico al corto plazo después de la ingestión. La levocetirizina no se elimina de manera efectiva con la hemodiálisis. 12. **PRESENTACIONES:** Caja con 10, 20 o 30 tabletas de 5 mg. 13. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Conservarse a no más de 25° C y en lugar seco. 14. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** No se use en el embarazo, la lactancia, ni en niños menores de 6 años. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Literatura exclusiva para el médico. 15. **NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL LABORATORIO:** Fabricado en Suiza por: UCB FARCHIM S.A. Z.I. de Planchy, Chemin de Cron-Bianche 10 CH-1630 Bulle, Suiza. Acondicionado y distribuido en México por: Productos Farmacéuticos, S.A. de C.V. Km. 4.2 Carretera a Pabellón de Hidalgo Rincón de Romos, 20420, Aguascalientes. Bajo Licencia de: UCB Farchim, Suiza. 16. **NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO, NO. DE AUTORIZACIÓN DE LA IPP:** Reg. No. 192M2003 SSA Aut. IPP No. DEAR-03363100107/R2003

in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128 (4): 544-9.

9. Tucci DL, Farmer JC Jr, Kitch RD, Witsell DL. Treatment of sudden sensorineural hearing loss with systemic steroids and valacyclovir. *Otol Neurotol* 2002; 23 (3): 301-8.

10. Kopke RD, Hoffer ME, Wester D, et al. Targeted topical steroid therapy in sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2001; 22 (4): 475-9.

11. Alexiou C, Arnold W, Fauser C, et al. Sudden sensorineural hearing loss: does application of glucocorticoids make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127 (3): 253-8.

12. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999; 109 (7 Pt 2): 1-17.

13. Blakley BW. Clinical forum: a review of intratympanic therapy. *Am J Otol* 1997; 18 (4): 520-6.

14. Yang GS, Song HT, Keithley EM, Harris JP. Intratympanic immunosuppressives for prevention of immune-mediated sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 2000; 21 (4): 499-504.

15. Gordin A, Goldenberg D, Golz A, et al. Magnesium: a new therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2002; 23 (4): 447-51.



Síndrome de ápex orbitario causado por mucormicosis orbitocerebral crónica e indolente: reporte de dos casos

*Marín-Méndez Héctor Manuel, *Monroy-Aguirre Diana Esther,
Rodríguez-Perales Marcos A., *Caretta Barradas Sergio.

Resumen

La mucormicosis rinocerebral es un padecimiento de evolución rápida que inicia en senos paranasales y/o paladar con invasión retrorbitaria. La morbilidad y la mortalidad potenciales de la mucormicosis rinocerebral se relaciona con la invasión de estructuras adyacentes, como órbita, seno cavernoso y cerebro. Existe otra variante, conocida como mucormicosis crónica o indolente, caracterizada por la presencia de síntomas por más de un mes antes del diagnóstico. Se le ha reportado en pacientes diabéticos sin que la cetoacidosis sea requisito. La tendencia a permanecer limitada y poco agresiva es característica. Los síntomas nasales son sutiles y encaminados a proceso sinusal común. Cuando se afecta la órbita, la enfermedad puede permanecer localizada incluso durante semanas.

Palabras clave: ápex orbitario, fisura orbitaria, mucormicosis indolente.

Abstract

Rhinocerebral mucormycosis is a suffering of fast evolution that initiates in paranasal sinus and/or palate with retro-orbital invasion. The potential morbidity and mortality of rhinocerebral mucormycosis are related to invasion of adjacent structures, like orbit, cavernous sine and brain. Another variant exists, known as chronic or indolent mucormycosis, characterized by the presence of symptoms by more of a month before diagnosis. It has been reported in diabetic patients without ketoacidosis as requisite. The tendency to remain limited and little aggressive is characteristic. The nasal symptoms subtle and are directed to common sinusal process. When orbit is affected, disease can even remain located during weeks.

Key words: orbital apex, orbital fissure, indolent mucormycosis.

Introducción

La fisura orbitaria superior es la hendidura formada por las alas mayor y menor del esfenoides en el límite posterior de la órbita. Ésta contiene las ramas inferior y superior del III par craneal, el IV par craneal (o troclear) y el VI par craneal. Estos pares inervan los músculos extraoculares, incluido el elevador del párpado superior, que también contiene las ramas nasociliar, frontal, lagrimal de V1, y estructuras vasculares.

La fisura orbitaria se extiende hacia atrás hasta el seno cavernoso. En su trayecto a esta región, sus estructuras se ubican cerca del nervio óptico a nivel del ápex orbitario. A

la afección conjunta de ambos contenidos se le conoce como síndrome de ápex orbitario, el cual se caracteriza por:

- Oftalmoplejia.
- Ptosis palpebral.
- Dilatación pupilar.
- Hiperestesia o hipoestesia en la distribución de V1.
- Tumefacción y proptosis del párpado más disfunción del nervio óptico.

A diferencia del síndrome de ápex orbitario, en el síndrome de fisura orbitaria la visión se encuentra

*Médico residente del Hospital Central Militar, México. **Jefe del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Central Militar, México. ***Médico adscrito al Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Central Militar, México.

preservada, dado que el agujero óptico está intacto. Las diversas patologías que involucran esta región dan como resultado dichos síndromes; puede mencionarse, entre las causas más comunes, a algunas neoplasias (meningiomas, rabdomiosarcomas) y a los procesos infecciosos esfenomoidales.

La mucormicosis representa una variante especial de los procesos anteriores. Se distingue por ser una enfermedad invasiva, poco común, rápidamente progresiva y potencialmente letal. Es producida por un saprofito de la clase de los *Phycomycetes*, del orden de las especies de *Mucoraceae*. Los géneros más frecuentes son especies de *Mucor*, de *Rhizopus* y de *Absidia*, las cuales pueden encontrarse en suelo, frutas, alimentos con almidón, polvo, estiércol y piel de humanos sin patología.

En el microscopio, se observan hifas no septadas, de 5 a 50 micras, que forman un ángulo de 90°. Crecen en ambientes ácidos y ricos en glucosa; las más frecuentemente aisladas son las especies de *Rhizopus*.

Por lo general, la mucormicosis ocurre en pacientes diabéticos con cetoacidosis o en sujetos con enfermedades debilitantes crónicas que producen estados cetoacidóticos o algún grado de inmunosupresión.

La variedad clínica más frecuente es la cerebral; le siguen la pulmonar, la gastrointestinal, la cutánea y la diseminada. Del tipo cerebral, la más común es la orbitocerebral, que inicia con un cuadro similar al de una sinusitis aguda con obstrucción nasal y epistaxis. En la rinoscopia anterior se observan cornetes pálidos e isquémicos, y más tardíamente ulceraciones de la mucosa y costras necróticas. La invasión de la órbita produce proptosis, edema periorbitario, epifora, exoftalmoplejía, ptosis, dolor retroocular y alteraciones en la visión, todo lo cual genera un síndrome de fisura orbitaria superior o de ápex orbitario.

En contraste con la variedad fulminante, la más conocida, existe otra acerca de la cual se han reportado pocos casos. A esta segunda variedad se le conoce como mucormicosis crónica o indolente, la cual se caracteriza por la presencia de síntomas durante más de un mes antes del diagnóstico. Se le ha reportado en pacientes diabéticos sin que la cetoacidosis sea requisito. Su tendencia a permanecer limitada y poco agresiva es característica. Los síntomas nasales son sutiles y se encaminan a proceso sinusial común. Cuando ocurre afectación de la órbita, la

enfermedad puede permanecer localizada incluso durante semanas.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente masculino de 70 años de edad con diabetes de larga evolución no dependiente de insulina, controlado con glibenclamida + metformina, que inicia su padecimiento un mes antes de su ingreso. Muestra debilidad generalizada, astenia, hiporexia, obstrucción nasal, rinorrea escasa no fétida y ausencia de fiebre. En el cuadro domina la ptosis palpebral izquierda. A las 72 horas de evolución, acude con su médico familiar, quien establece diagnóstico de parálisis facial tipo Bell. El paciente inicia manejo basado en esteroides a dosis de reducción.

En las siguientes tres semanas, su evolución es tórpida, y su sintomatología empeora hasta agregarse al cuadro productiva de color amarillo verdoso, poliuria, pérdida de peso, vómitos y dolor abdominal inespecífico. Ante ello, acude al Servicio de Urgencias, y en su ingreso se observan los siguientes resultados: glucemia de 471 mg/dL, hiato aniónico elevado y gases arteriales con acidosis metabólica, presencia de cuerpos cetónicos en suero, hiponatremia, hiperpotasemia, y ausencia de datos de abdomen agudo.

Dado ese cuadro, se establece diagnóstico de cetoacidosis diabética, con infección de vías urinarias como posible factor precipitante. Su manejo se encamina a la urgencia metabólica con toma de muestra de cultivos de orina y sangre. Más tarde, el Servicio de Oftalmología valora al paciente y establece diagnóstico de parálisis completa del tercer par craneal más parálisis de los pares IV, V (rama oftálmica) y VI. Su agudeza visual es de 20/20 en ambos ojos. A las 72 horas, el paciente desarrolla amaurosis izquierda, no obstante la mejoría en todos sus parámetros séricos y en su sintomatología.

Una ulterior valoración establece síndrome de ápex orbitario; entonces, realiza nasofibroscoopia flexible ante sospecha de mucormicosis. En ella, se encuentran *septum* alineado con abundantes costras negras y extensión a cornetes, y escasa secreción de color amarillo verdoso proveniente del meato medio izquierdo. Se toma biopsia y se envía a examen directo con hidróxido de potasio,

mediante el cual se identifica impronta de mucormicosis. Luego de ello, se inicia manejo con anfotericina B (1 mg/kg).

La tomografía de senos paranasales y órbita muestra lesiones ocupativas isodensas a tejido blando con comportamiento osteolítico en seno maxilar, celdillas etmoidales y esfenoidales izquierdas con ocupación de órbita y ápex orbitario (**Figura 1**). Los reportes histopatológicos terminan por confirmar la mucormicosis.

Se realiza cirugía funcional endoscópica de senos

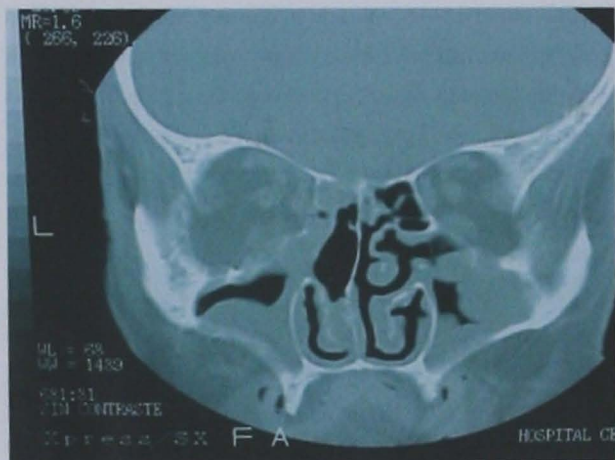


Figura 1. Tomografía computarizada de senos paranasales, con cortes coronales, en la que se observa ocupación de ambos senos maxilares, destrucción total del cornete medio e invasión orbitaria izquierda a través de su pared medial.

paranasales mediante resección de la pared medial de la órbita, limpieza de seno maxilar y etmoidectomías anterior y posterior más esfenoidectomía.

La evolución del paciente es satisfactoria y egresa por mejoría una semana después de la cirugía. Recupera los movimientos oculares, pero la agudeza visual no mejora.

Caso 2

Paciente masculino de 72 años edad con diabetes no dependiente de insulina y cuadro clínico caracterizado por un mes de evolución con ptosis palpebral derecha, obstrucción nasal discreta y escasa secreción de color amarillo verdoso, astenia e hiporexia. En la valoración, el médico familiar establece (erróneamente) parálisis facial tipo Bell y administra esteroides a dosis de reducción. Como es de esperarse, el cuadro clínico empeora en las siguientes semanas, y a él se agregan diplopía y disminución de la agudeza visual.

El paciente acude al Servicio de Otorrinolaringología

para valoración de su "parálisis facial". En el examen, se encuentran oftalmoplejía derecha, hipoestesia en la región V1, proptosis y ausencia de percepción de la luz. En la nasofibroscofia flexible se detectan lesiones con aspecto necrótico en *septum* y cornetes inferiores, medios y superiores, además de abundante secreción de color amarillo verdoso. Se aplica biopsia y se envía a improntas con reporte de mucormicosis. La tomografía de senos paranasales muestra imagen de tejidos blandos a nivel de seno maxilar, etmoidal y esfenoidal derecho, con datos osteolíticos en la pared medial de la órbita (**Figura 2**).



Figura 2. Tomografía en cortes axiales a nivel del ápex orbitario que muestra ocupación por material isodenso a tejidos blandos, y velamiento de celdillas etmoidales y seno esfenoidal izquierdos.

Se practica al paciente rinotomía lateral con resección total de pared lateral derecha, exenteración orbitaria, etmoidectomía y esfenoidectomía. El manejo postoperatorio consiste en corrección metabólica e hidroelectrolítica, más aplicación de anfotericina B (1 mg/kg/día) y oxígeno hiperbárico. La evolución es tórpida y al séptimo día del postoperatorio se desarrolla trombosis del seno cavernoso y de la arteria cerebral media, posiblemente por extensión retrógrada. El cuadro empeora hasta el fallecimiento del sujeto.

Discusión

Sin discutir el error heurístico-mental por parte del médico general (confundir la ptosis palpebral [III PC] con parálisis facial [VII PC] e iniciar manejo basado en esteroides), y sin cuestionar si dicho error repercutió o no

sobre el curso del cuadro clínico, los casos de mucormicosis muestran un comportamiento atípico sobre el cual existen pocos reportes en la literatura.

Pese a que ambos pacientes contaban con historias clínicas casi idénticas, el desenlace de cada uno fue distinto. ¿Qué habría ocurrido de ignorarse el antecedente de ptosis palpebral un mes antes? Es probable que se hubiera clasificado a sus respectivos cuadros como típicos de mucormicosis rápidamente invasiva. Esto obliga a pensar que, posiblemente, la mucormicosis crónica esté subdiagnosticada y que el acostumbrado cuadro florido de mucormicosis no sea más que una fase irreversible de un cuadro crónico que, a su vez, ha cursado con datos sinusales o con simple obstrucción nasal, datos que no motivan valoración por parte de un otorrinolaringólogo ni tampoco sospecha de mucormicosis. Diversos artículos refieren casos de síntomas nasales meses antes de la instalación de la mucormicosis.

Otro punto de discusión es la acidosis: ¿es causa o consecuencia de la mucormicosis? En los casos crónicos, no es frecuente la asociación, mientras que en los cuadros de mucormicosis típica el paciente presenta un cuadro de descompensación de varios sistemas metabólicos (glucosa, hidroelectrolitos, sistema inmunitario y respiratorio con tendencia a estados acidóticos), un cuadro que bien podría haber desencadenado la propia mucormicosis. Es éste un tema para una futura investigación.

Al considerar la probable ocurrencia de una fase de no retorno, con desencadenamiento de un comportamiento rápido y letal sobre una fase crónica existente subdiagnosticada, sería también válido preguntar qué otras especialidades médicas directamente relacionadas con el paciente diabético realizan rinoscopia ante presencia de síntomas nasales, o bien cuántos pacientes diabéticos con síntomas nasales son referidos, en primera instancia, al otorrinolaringólogo.

Los autores del presente trabajo sugieren que, ante síntomas de sinusitis en un paciente diabético, el médico general o el internista realicen rinoscopia, sea en la fase incipiente o en la de costras necróticas francas. Ello motivará la valoración por parte del otorrinolaringólogo: en el primer caso, por falta de respuesta a los antibióticos, y en el segundo para toma de biopsia.

Conclusiones

- La mucormicosis se relaciona con un gran número de enfermedades caracterizadas por comprometer el estado inmunitario del paciente, así como por predilección del estado de cetoacidosis (más observado en pacientes diabéticos mal controlados).
- La mucormicosis rinocerebral es un padecimiento de evolución rápida que inicia en senos paranasales y/o paladar con invasión retrorbitaria. La morbilidad y la mortalidad potenciales de la mucormicosis rinocerebral se relaciona con la invasión de estructuras adyacentes (órbita, seno cavernoso y cerebro).
- La fisura orbitaria superior es un foramen óseo localizado cerca del seno esfenoidal, rodeado medialmente por el foramen óptico y lateralmente por las alas mayores del esfenoides. Las estructuras que atraviesan la fisura orbitaria superior incluyen los nervios craneales III, IV, V, VI y la vena oftálmica. La extensión al seno esfenoidal puede ocurrir por invasión directa, diseminación hematogena o extensión a través de una dehiscencia ósea adquirida o preexistente. La invasión de la órbita posterior puede generar síndrome de la fisura orbitaria superior (SFOS) o síndrome de ápex orbitario.
- En caso de mucormicosis crónica, la cetoacidosis no es requisito. La tendencia a permanecer limitada y poco agresiva es característica. Los síntomas nasales son sutiles y encaminados a proceso sinusal común. Cuando la órbita es afectada, la enfermedad puede permanecer localizada incluso por semanas.
- En ambos casos, el manejo con anfotericina B más desbridamiento quirúrgico mediante vía endoscópica es el tratamiento de elección.

Referencias

1. Balch K, Phillis PH, Newman NJ. Painless orbital apex syndrome from mucormycosis. *J Neuroophthalmol* 1997; 17 (3): 178-82.
2. Bhattacharyya AK, Deshpande AR, Kayak SR, et al. Rhinocerebral mucormycosis: an unusual case presentation. *J Laringol Otol* 1992; 106: 48-9.
3. Chakrabarti A, Sharma SC, Chander J. Epidemiology and pathogenesis of paranasal sinus mycoses. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1992; 107: 745.

4. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, et al. Otolaryngol Head and Neck Surg 1993; 108: 1113-4.
5. Dooley DP, Hollsten DA, Grimes SR, Moss J Jr. Indolent orbital apex syndrome caused by occult mucormycosis. J Clin Neuroophthalmol 1992; 12 (4): 245-9.
6. Eisenberg L, Word T, Boles R. Mucormycosis. Laryngoscope 1997; 87: 347-56.
7. Finn DG, Farmer JC Jr. Chronic mucormycosis. Laryngoscope 1982; 92 (7, Pt 1): 761-6.
8. Gwaltney JM, Sydnor A, Sande MA. Etiology and antimicrobial treatment of acute sinusitis. Ann Otol 1981; 90 (Suppl 84): 68.
9. Karma F, Chmel H. Rhino-orbital cerebral mucormycosis. ENT J 1990; 69: 187-93.
10. Nadim BB, Steven HS. Superior orbital fissure syndrome caused by indolent *Aspergillus* sphenoid sinusitis. Otolaryngol Head and Neck Surg 1998; 118: 102-4.
11. Ochi JW, Harris JP, Feldman JI, Press GA. Rhinocerebral mucormycosis: results of aggressive surgical debridement and amphotericin B. Laryngoscope 1988; 98 (12): 1339-42.
12. Sánchez BR, Caldiño M, Cruz L. Mucormycosis rinocerebral. Informe de cuatro casos. Rev Med IMSS 1997; 35: 431-5.
13. Vázquez B. Mucormycosis facial. Informe de un paciente tratado con cirugía limitada. Rev Med IMSS 1996; 34: 371-4.
14. Vessely MB, Zitsch RP 3rd, Estrem SA, Renner G. Atypical presentations of mucormycosis in the head and neck. Otolaryngol Head Neck Surg; 115 (6): 573-7.

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES SOBRE LA FORMA DE PRESENTAR SUS MANUSCRITOS

ANALES DE OTORRINOLARINGOLOGÍA MEXICANA acepta trabajos presentados en los Congresos de la SOCIEDAD MEXICANA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO, de la ASOCIACIÓN PANAMERICANA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO y de la SOCIEDAD MEXICANA DE AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA, así como artículos independientes, cartas al Editor, comentarios o artículos de revisión relacionados con la Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello que sean inéditos y que sean aprobados por el Consejo Editorial. Los manuscritos deberán ser enviados al Editor, Dr. Marco Antonio Ramírez Perales, a la dirección de la revista Montes Urales No. 723-402 Lomas de Chapultepec. c.p. 11000 Tel 55-40-19-05.

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

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

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

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

El manuscrito debe ser precedido con una página expresando el título exacto, los nombres completos de él o los autores a sus afiliaciones institucionales. Deberá llevar por separado nombre, dirección, teléfono, fax y correo electrónico si es posible, del autor con quién haya que establecer la correspondencia. El resto del texto no deberá llevar referencia alguna a los nombres de los autores o a la Institución en que se realizó, para evitar prejuicio en el proceso de revisión para su aceptación. Si se presentó en alguna reunión científica, deberá expresarse en forma completa el nombre de la reunión, la fecha y el lugar en que se realizó.

RESUMEN DE REQUISITOS TÉCNICOS

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

PREPARACIÓN DE MANUSCRITO

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

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

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

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

Escribir o imprimir solamente sobre la cara del papel.

Utilizar doble espacio a lo largo de todo el documento.

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

Manuscritos en disquete. Se dará preferencia a los artículos que se reciban acompañados de una copia en forma electrónica (en disquetes); son aceptables los formatos con programas comunes, como Words o Word Perfect, o como archivo de texto ASCII.

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

Página del título (inicial). La página inicial contendrá:

- A. El título del artículo, que debe ser conciso pero informativo;
- B. El nombre y apellido (s) de cada autor, acompañados de sus grados académicos más importantes y su afiliación institucional;
- C. El nombre del Departamento o Departamentos e Institución o Instituciones a los que se debe atribuir el trabajo.
- D. Declaraciones de descargo de responsabilidad, si las hay.
- E. Nombre y dirección del autor responsable de la correspondencia relativas a el manuscrito.
- F. Fuente (s) del apoyo recibido en forma de subvenciones, equipo, medicamentos, o de todos éstos.

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

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

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

Métodos. Describa claramente la forma como se seleccionaron los sujetos observados o de experimentación (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los controles). Identifique la edad, sexo, y otras características importantes de los sujetos. Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis), y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Proporcione referencias de los métodos acreditados, incluidos los métodos estadísticos. De referencias y descripciones breves de métodos ya publicados pero que no son bien conocidos; describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron, y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y los productos químicos utilizados, incluyendo el nombre genérico, dosis, y vías de administración.

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

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

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

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

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

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

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

Limite el número de cuadros y figuras al mínimo necesario para explicar el tema central del artículo y para evaluar los datos en que se apoya. Use gráficas o cuadros solo cuando sean indispensables para la claridad del trabajo y nunca repita datos en texto, gráficas o cuadro.

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

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

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

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

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

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

Agradecimientos. Se deberán especificar con apéndice del texto:

A. Colaboraciones que deben ser reconocidas pero que no justifican autoría, tales como el apoyo general del jefe del departamento

B. La ayuda técnica recibida;

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

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

Las personas que colaboraron intelectualmente pero cuya contribución no justifica la autoría pueden ser citadas por su nombre añadiendo su función o tipo de colaboración por ejemplo, "asesor científico", "revisión crítica del propósito del estudio", "recolección de datos", o "participación en el ensayo clínico". Estas personas deberán conceder su permiso para ser nombradas. Los autores son responsables de obtener la autorización por escrito de las personas mencionadas por su nombre en los Agradecimientos, dado que los lectores pueden inferir que éstas respaldan los datos y las conclusiones.

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

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

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

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

EJEMPLOS DE CITAS EN REVISTAS PERIÓDICAS

▪ Artículo ordinario de revista:

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

Más de seis autores:

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

▪ Autor corporativo:

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

▪ No se indica el nombre del autor:

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

▪ Suplemento de un número

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

▪ Parte de un número

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

▪ Indicación del tipo de artículo, según corresponda

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

LIBROS Y MONOGRAFÍAS

▪ Individuos como autores

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

▪ Directores (editores) o compiladores como autores

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

▪ Una organización como autor y editor

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

▪ Capítulo del libro

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

▪ Actas de conferencias o congresos

1. Kimura J, Shibasaki H, editores. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996
- Artículo publicado en actas de conferencias o congresos
1. Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. En: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editores MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland, Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5
- Tesis doctoral
1. Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995
- Otros trabajos Publicitarios
- Artículo de periódico
1. Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A.3 (col 5)
- Diccionario y referencias similares
1. Stedman's medical dictionary. 26th. ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119-20
- Obras clásicas
1. The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13-16. The complete works of William Shakespeare. London: Rex; 1973

TRABAJOS INÉDITOS

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

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

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

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

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

Cerórese de que cada cuadro sea citado en el texto.

Ilustraciones (Figuras). Deberán ser a color. Podrán ser enviados como impresiones de 12.5 x 17.5 cm o como diapositivas de 35 mm POR TRIPLICADO. La Revista no se responsabiliza de pérdida de las ilustraciones que, en todo caso, no serán regresadas al autor excepto si el trabajo no se publicase.

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

Al reverso de cada figura pegue una etiqueta de papel que indique el número de la figura, nombre del autor, y cual es la parte superior de la misma. No escriba directamente sobre el dorso de las figuras ni las sujete con broches para papel (clips), pues se rompen y quedan marcadas. Las figuras no se doblarán ni se montarán sobre cartón o cartulina.

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

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

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

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

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

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

REFERENCIAS

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

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

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

Avelox^{MR} Tabletas Avelox^{MR} IV Solución inyectable Moxifloxacino
 Antimicrobiano bactericida de amplio espectro **Forma farmacéutica y formulación:** El frasco ampola contiene: Clorhidrato de moxifloxacino equivalente a 400 mg de moxifloxacino Vehículo cbp 250 ml Cada tableta contiene: Clorhidrato de moxifloxacino equivalente a 400 mg de Moxifloxacino Excipiente cbp una tableta **Indicaciones Terapéuticas:**
 • Neumonía adquirida en la comunidad • Sinusitis aguda • Agudización de bronquitis crónica • Infecciones bacterianas de piel y tejidos blandos* *causadas por microorganismos susceptibles*
Propiedades: Moxifloxacino es un agente antibacteriano de la clase de las fluoroquinolonas, de amplio espectro y acción bactericida. Moxifloxacino posee actividad *in vitro* frente a una amplia gama de microorganismos Gram positivos y Gram negativos, anaerobios, bacilos ácido alcohol resistentes y bacterias atípicas como *Mycoplasma, Chlamydia* y *Legionella*. Moxifloxacino es eficaz frente a bacterias resistentes a β -lactámicos y macrólidos y, en estudios en animales infectados, ha demostrado tener una alta actividad antimicrobiana *in vivo*. Moxifloxacino ha demostrado su actividad frente a la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas: **Microorganismos Gram positivos** *Staphylococcus aureus* (incluidas cepas sensibles a meticilina) *Streptococcus pneumoniae* (incluidas cepas resistentes a penicilina y macrólidos) *Streptococcus pyogenes* (grupo A) **Microorganismos Gram negativos** *Haemophilus influenzae* (incluidas cepas β -lactamasa negativas y positivas) *Haemophilus parainfluenzae* *Klebsiella pneumoniae* *Moraxella catarrhalis* (incluidas cepas β -lactamasa negativas y positivas) *Escherichia coli* *Enterobacter cloacae* **Atípicos** *Chlamydia pneumoniae* *Mycoplasma pneumoniae* *Legionella pneumophila* La acción bactericida de Avelox^{MR} resulta de su interferencia con las topoisomerasas bacterianas II y IV. Las topoisomerasas son enzimas esenciales que controlan la topología del ADN bacteriano y ayudan a la replicación, reparación y transcripción del mismo. Moxifloxacino exhibe acción bactericida dependiente de concentración. Las concentraciones bactericidas mínimas son generalmente similares a las concentraciones inhibitorias mínimas. Los mecanismos de resistencia que inactivan penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosidos, macrólidos y tetraciclinas, no interfieren en la actividad antibacteriana de moxifloxacino. No hay resistencia cruzada entre moxifloxacino y estos agentes. Hasta la fecha, no se ha observado resistencia mediada por plásmidos. Se ha demostrado una frecuencia de resistencia muy baja (10^{-7} a 10^{-9}). Los estudios *in vitro* han demostrado que la resistencia a moxifloxacino se desarrolla lentamente, mediante mutaciones de pasos múltiples. Las exposiciones en serie de microorganismos a concentraciones sub-CIM de moxifloxacino, sólo mostraron un pequeño aumento de los valores CIM. Se ha observado resistencia cruzada entre quinolonas; sin embargo, algunos microorganismos Gram positivos y anaerobios resistentes a otras quinolonas, son sensibles a moxifloxacino. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida a moxifloxacino u otras quinolonas. Embarazo y lactancia. Niños menores de 18 años. **Precauciones Generales** Moxifloxacino, al igual que otras quinolonas y macrólidos, ha demostrado prolongar el intervalo QTc. Aunque el grado de esta prolongación del QTc es pequeño (1.2%), moxifloxacino debe evitarse en pacientes con síndromes congénitos o adquiridos de prolongación del QTc y en pacientes con hipokalemia o bajo medicación concomitante conocida de prolongar el intervalo QTc (antiarrítmicos de clases Ia y III); en el caso de valorar riesgo-beneficio, la responsabilidad en la decisión será médica y deberá utilizarse con precaución. En casos muy poco frecuentes (<0.01%), particularmente en pacientes con graves trastornos poliarrítmicos subyacentes, se han descrito taquiarritmias ventriculares, incluyendo torsades des points y paro cardíaco. Un efecto aditivo de moxifloxacino y otros fármacos que prolongan el intervalo QTc, como cisaprida, eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos, no puede excluirse; por lo tanto, moxifloxacino debe utilizarse con precaución cuando se administra junto con éstos. Moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes con condiciones proarrítmicas, como bradicardia significativa o isquemia miocárdica aguda. La magnitud de la prolongación del QTc puede aumentar con concentraciones mayores del fármaco. De este modo, no debe excederse la dosis recomendada de 400 mg, ni la velocidad de infusión en un periodo no menor de 60 minutos, pues la prolongación del QTc puede conducir a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia ventricular helicoidal. No ha ocurrido morbilidad o mortalidad atribuible a la prolongación del QTc por el tratamiento con moxifloxacino en más de 8,000 pacientes; (administración oral e intravenosa); sin embargo, ciertas condiciones predisponentes pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares. Fotosensibilidad: en otras quinolonas se han registrado casos de fototoxicidad. Sin embargo, en un estudio en voluntarios se llegó a la conclusión de que moxifloxacino no posee ningún potencial fototóxico medible. No obstante, debe advertirse a los pacientes que se encuentren en tratamiento con quinolonas, el evitar exposiciones prolongadas a rayos (ultravioleta) o a la luz solar. **Pacientes con antecedentes de alteraciones tendinosas relacionadas con el tratamiento con quinolonas** Puede ocurrir inflamación y ruptura tendinosa durante el tratamiento basado en quinolonas, particularmente en pacientes adultos mayores y en aquellos que reciben corticosteroides en forma concomitante. Al primer signo de dolor o inflamación, los pacientes deben discontinuar el tratamiento y poner en reposo el (los) miembro(s) afectado(s). No se han reportado rupturas tendinosas durante o después de los estudios clínicos con moxifloxacino. En pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) no se recomienda el uso de moxifloxacino. Se sabe que las quinolonas pueden provocar crisis convulsivas, por lo que moxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes con alteraciones del SNC que puedan predisponer a crisis convulsivas o disminuir el umbral convulsivo. Se ha reportado colitis pseudo membranosa con el uso de antimicrobianos de amplio espectro; por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea severa durante o después del uso de antibióticos. Las reacciones anafilácticas en muy raras situaciones pueden progresar hacia estado de choque que amenace la vida, aun después de la primera administración; en estos casos, moxifloxacino debe discontinuarse, requiriéndose de tratamiento médico para el estado de choque. **Precauciones o restricciones de uso en el embarazo o la lactancia:** No se ha establecido la seguridad del uso de moxifloxacino en este tipo de pacientes, por lo que su uso está contraindicado. **Reacciones Secundarias y Adversas:** En los estudios clínicos con moxifloxacino, la mayoría de efectos secundarios (más del 90%) se describieron como leves o moderados. El índice de abandono del tratamiento debido a efectos secundarios en pacientes tratados con Avelox^{MR} fue de 3.6% para las tabletas y de 5.7% para la solución intravenosa en tratamiento secuencial (administración intravenosa seguida de administración oral). A continuación se describen los efectos secundarios más frecuentes (cuya relación con el tratamiento se considera probable, posible o no evaluable) basados en todos los estudios clínicos con moxifloxacino: reacción en el lugar de inyección, dolor abdominal, cefalea, náusea, diarrea, vómito, dispepsia, alteración en el sentido del gusto, mareo, prolongación del QTc en pacientes con hipokalemia. Se han reportado en forma poco común o rara (0.1% - <1%) los siguientes: fiebricitis en el sitio de inyección, astenia, moniliasis, malestar, dolor torácico, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, boca seca, flatulencia, constipación, anorexia, estomatitis, alteraciones

gastrointestinales, glositis, artralgias, mialgias, insomnio, vértigo, nerviosismo, somnolencia, ansiedad, temblor, parestesias, incoordinación, labilidad emocional, rash, prurito, sudoración, vaginitis, moniliasis vaginal, leucopenia, disminución del TP, incremento IRN, alteración en enzimas hepáticas (yGT) y pancreáticas. Con base a los reportes de post-comercialización, con una frecuencia muy baja ($\geq 0.01\%$ < 0.1%); síncope y (< 0.01%); reacción anafiláctica y choque (posiblemente amenazante para la vida); hepatitis (predominantemente colestásica) y síndrome de Stevens-Johnson; colitis pseudomembranosa, tendinopatía. **Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción:** De acuerdo con los datos *in vitro*, moxifloxacino no influye en la farmacocinética de la teofilina y viceversa; además se detecta un estado estable en humanos, lo que indica que moxifloxacino no interfiere con los subtipos 1A2 de las enzimas del citocromo P450. Oral: los antiácidos que contienen magnesio y aluminio y los preparados como los antirretrovirales que contienen cationes metálicos, como el hierro, reducen la absorción de moxifloxacino. Por lo tanto, moxifloxacino debe administrarse 4 horas antes o 2 horas después de la administración de estos preparados. Se han reportado casos de aumento de la actividad anticoagulante en pacientes que reciben anticoagulantes orales concomitantemente con antibióticos, incluyendo moxifloxacino. Son factores de riesgo la enfermedad infecciosa (o el proceso inflamatorio acompañante), la edad y el estado general del paciente. Aunque no se ha demostrado una interacción entre moxifloxacino y warfarina en los estudios clínicos, debe monitorizarse el INR (Índice Normalizado Internacional, por sus siglas en inglés) y, de ser necesario, debe ajustarse la dosis del anticoagulante como se considere apropiado. No se han observado interacciones relevantes entre moxifloxacino y glibenclamida, anticonceptivos orales, probencid, itraconazol y la administración parenteral de morfina. **Precaución y relación con efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y sobre la Fertilidad.** No se ha observado evidencia de genotoxicidad o mutagénesis. En estudios de iniciación/promoción en ratas, moxifloxacino no ha mostrado potencial carcinogénico. **Dosis y vía de administración:** La dosis habitual de Avelox^{MR} es de 400 mg por vía oral, cada 24 horas y de 400 mg por vía intravenosa, cada 24 horas. La duración del tratamiento depende de la severidad de la infección y la respuesta clínica. La dosis recomendada para neumonía adquirida en la comunidad es de 400 mg una vez al día, durante 7 a 14 días.

	DURACIÓN ORAL	DURACIÓN IV
Neumonía adquirida en la comunidad	10 días	7-14 días
Sinusitis aguda	7 días	7 días
Agudización de bronquitis crónica	5 días	7 días
Infecciones bacterianas de piel y tejidos blandos	7 días	7 días

Neumonía extrahospitalaria: La duración recomendada del tratamiento completo para esta indicación con administración secuencial (intravenoso [3 a 5 días] seguido de oral) es de 7 a 14 días. Las tabletas y la infusión de Avelox^{MR} se han probado en estudios clínicos durante más de 14 días de tratamiento. **Administración** El tratamiento completo de Avelox^{MR} puede administrarse por vía intravenosa. Alternativamente, puede iniciarse con administración intravenosa y continuar la terapia con la administración de Avelox^{MR} tabletas, cuando las condiciones del paciente lo permitan. **Forma de administración -** La solución inyectable de Avelox^{MR} deberá administrarse en un periodo no menor de 60 minutos. Puede administrarse sola o con las siguientes soluciones compatibles: agua inyectable, cloruro de sodio a 0.9% y 1 molar, glucosada a 5, 10 y 40%, Ringer y Ringer lactato, soluciones con las que se encontró estable en co-infusión, por un periodo de 24 horas. Si la administración de Avelox^{MR} se tiene que realizar simultáneamente con otro fármaco, la administración deberá realizarse por separado. Pacientes adultos mayores: no se requiere ajuste de dosis. Alteración hepática: la alteración hepática leve no requiere ajuste de dosis, no existen datos de farmacocinética disponibles para su uso en caso de alteración severa (Child - Pugh C). Alteración renal: no se requiere ajuste de dosis (incluyendo depuración de creatinina < 30 mL/min/1.73 m²), aún en aquellos pacientes en diálisis crónica, como hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria. **Incompatibilidades:** las siguientes soluciones son incompatibles con Avelox^{MR} solución inyectable: cloruro de sodio al 10 y 20 % y carbonato de sodio a concentraciones de 4.2 y 8.4 %. Las tabletas deben ingerirse enteras, con el equivalente a un vaso con agua. Pueden ingerirse independientemente de la ingestión de alimentos. **Sobre dosificación o ingesta accidental:** **Manifestaciones y antídoto:** Se dispone de pocos datos acerca de la sobre dosis. Dosis únicas de hasta 1,200 mg y dosis múltiples de 600 mg, por 10 días se administraron a sujetos sanos, sin efectos indeseables significativos. En el caso de sobre dosis, se recomienda instituir cuidados de apoyo apropiados, basándose en el estado clínico del paciente. Después de la administración de Avelox^{MR} IV, el uso de carbón activado solamente reduce en forma ligera la exposición sistémica (20%) de moxifloxacino, lo que debe considerarse en caso de sobre dosificación por esta vía. **Presentaciones:** Caja con frasco conteniendo 250 mL de Avelox^{MR} solución inyectable. Caja con 5 y 7 tabletas de Avelox^{MR} en envase de burbuja. **Legendas de Protección:** No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. No se use después de su fecha de caducidad. Consérvese la solución inyectable en su envase original a temperatura ambiente a no más de 25°C. No se almacene abajo de 8°C, no se refrigere. **Tabletas:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **Registros:** No. 17AM2001 Avelox^{MR} solución inyectable y 590M98 SSA tabletas Bayer de México S. A. de C. V. M. de Cervantes Saavedra No. 259 11520 México D.F. **CLAVE IPP:** AEAR-03361202079/RM2004

Referencias:

- Wilson R, et al and The Mosaic Study Group. Short term and Long-term Outcomes of Moxifloxacin Compared to Standard Antibiotic Treatment in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. Chest 2004 March; 125: 953-964.
- Finch R, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. Antimicrob Agents Chemother Jun 2002; 46 (6): 1746-1754.
- Siebert R, et al and The Sinusitis Study Group. A comparison of the safety and efficacy of Moxifloxacin (BAY 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. Resp Med 2000; 94: 337-344.
- Lister PD, Sanders CC. Pharmacodynamics of moxifloxacin, levofloxacin and sparfloxacin against Streptococcus pneumoniae. J Antimicrob Chemother. 2001; 47: 811-818.
- Andrieu VT. Evidence-based antimicrobial therapy: Responsible use of fluoroquinolones in today's clinical practice. Formulary Mar 2003.
- Miravittles M, et al. Speed of Recovery from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease after treatment with antimicrobials. Results of a Two-years study. Clin Drug Invest 2003; 23 (7): 439-450.

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



Hay infecciones que requieren **tratamiento de URGENCIA**

Avelox® I.V.

moxifloxacino *La solución*

**1 vez
al día**

SUPERIOR EN
EFICACIA Y
RAPIDEZ (1,2,3,4,5,6,)

**Infeciones de vías respiratorias,
piel y tejidos blandos**

**Posibilidad de terapia
secuencial (IV-VO)**



Aviso no. 04310105419/2004



Bayer

Si es Bayer, es bueno