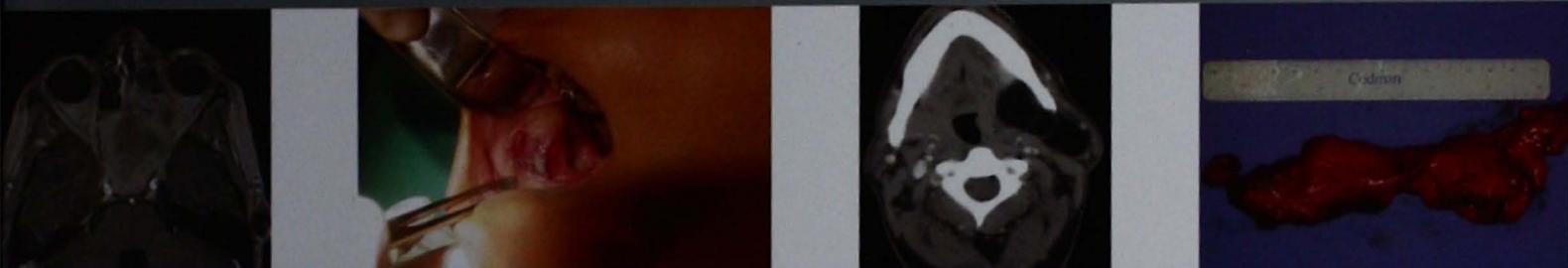


Anales de

# Otorrinolaringología

Mexicana



Estudio exploratorio del trastorno disocial  
en la población infantil

Medición del aclaramiento de la trompa de  
Eustaquio en pacientes sanos y  
con perforación timpánica

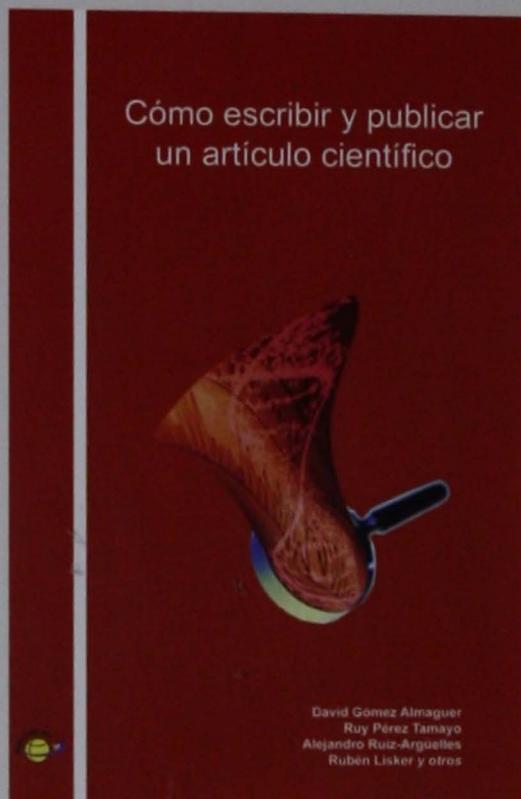
Uso de corticoesteroides intratimpánicos  
en el tratamiento del acúfeno

Enfermedades de herencia mitocondrial  
(segunda parte)

Lipoma del espacio parafaríngeo

Rinosinusitis fúngica alérgica e  
inmunocompetencia

Osteosarcoma de cabeza y  
cuello relacionado con embarazo



## Contenido

### Prólogo

### Introducción

- David Gómez Almaguer*
1. La estructura y organización de un artículo científico  
*David Gómez Almaguer*
  2. Aspectos prácticos de la redacción de artículos científicos  
*Ruy Pérez Tamayo*
  3. La importancia de publicar artículos científicos  
*Ruy Pérez Tamayo*
  4. ¿Cómo elegir la revista científica? El factor de impacto y el idioma  
*Alejandro Ruiz-Argüelles, Luis Lorente*
  5. Estadística. ¿Cómo, cuándo y para qué?  
*Alejandro Ruiz-Argüelles*
  6. ¿Cómo escribir y publicar un artículo de revisión?  
*Mario César Salinas Carmona*
  7. La revisión editorial del artículo científico  
*Rubén Lisker*
  8. La escritura del reporte de casos  
*Jorge Vela Ojeda, Miriam A. García Ruiz Esparza*
  9. La etapa post-revisión de los escritos médicos  
*Guillermo J. Ruiz-Argüelles*
  10. Cuadros y figuras: una imagen dice más que mil palabras  
*Hugo A. Barrera Saldaña*
  11. ¿Cómo escribir una carta al editor?  
*Guillermo J. Ruiz-Argüelles*
  12. La importancia de la consulta bibliográfica y la elaboración y correcta utilización de las referencias  
*José Carlos Jaime Pérez*
  13. Sin buena investigación no tendremos qué escribir pero, ¿cómo sobrevivir en el intento?  
*Hugo A. Barrera Saldaña*
  14. ¿Cuánto importa el buen uso del idioma?  
*Enrique Nieto Ramírez*

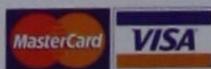
**E**scribir y publicar un artículo científico no es tarea fácil para quienes se inician en esta noble labor. La ausencia de textos instructivos sobre la materia escritos en castellano es notoria, aun a pesar de la creciente importancia de las publicaciones científicas en los sistemas de evaluación académica de los médicos, no sólo en nuestro país sino en todo el mundo hispanohablante. En las distintas escuelas y facultades de medicina no existen cursos formales para instruir a los alumnos en la redacción y publicación de artículos científicos.

¿Quiénes deben publicar? ¿Sólo los investigadores? ¿Qué temas deben publicarse? ¿En dónde conviene publicar? ¿Qué hacer para que un artículo sea aceptado en las revistas de mayor impacto?

En la medicina, y en otras áreas, el investigador se convierte en mejor persona y, cuando se es médico, la investigación permite mejorar sus destrezas y habilidades para curar y ayudar a sus semejantes. Pero ¿quién es investigador sin escribir y publicar? Es posible que al intentar escribir y publicar el joven aprendiz se tope con obstáculos que lo frustren, lo cual puede provocar su desencanto con la búsqueda del conocimiento nuevo y su difusión; por ello, los autores de este libro creen, desean y esperan que su contenido sea recibido con beneplácito.

Si desea adquirir esta obra solicítela al teléfono 5678-2811 o al fax: 5679-6591 o al e-mail: libros@nietoeditores.com.mx.

La recibirá directamente en su domicilio por servicio de mensajería, sin costo extra. El pago puede efectuarse con tarjeta de crédito:



Depósito bancario:  
BBVA Bancomer **0145538483**  
HSBC **4036065928**

Transferencia bancaria:  
BBVA Bancomer **012 180 001455 38483 5**  
HSBC **021 180 040360 65928 3**

y en un lapso no mayor a siete días lo recibirá en su domicilio.

REMITIR COPIA DE LA FICHA DE DEPÓSITO POR FAX.

Los cheques deberán enviarse a nombre de Edición y Farmacia SA de CV.

**\$150.00**

# Trifamox<sup>M.R.</sup> IBL-12H

AMOXICILINA • PIV SULBACTAM

## INHIBIDOR BETALACTÁMICO

EN INFECCIONES RESPIRATORIAS  
GARANTIZA LA ACCIÓN ANTIBACTERIANA

- **AMPLIA** cobertura bacteriológica en microorganismos resistentes<sup>(1)</sup>
- **RÁPIDO** control de la sintomatología
- **MEJOR** tolerancia gástrica
- **CÓMODA** posología de cada 12 horas

**Menor volumen por toma**  
**SUSPENSIÓN 200 mg/1 ml**  
**BASE AMOXICILINA**



Un solo envase asegura una terapia completa al menor costo - tratamiento

ARMSTRONG LABORATORIOS DE MÉXICO S.A. DE C.V.  
Avenida División del Norte No. 3311, Col. Candelaria Coyoacán 04380 México D.F.

Certificado  
ISO 9001:2000  
BS-7799:2002

AMIIF  
Asociación Mexicana de Industrias  
de Farmacéutica S.A. de C.V.



**Específico** para el tratamiento  
del **Vértigo** y síntomas asociados

**Información para Prescribir Reducida**

**SERC®**

Betahistina

**Forma farmacéutica y formulación.**

Fórmula: Cada tableta contiene:

Clorhidrato de betahistina ..... 16 mg

Excipiente cbp ..... 1 tableta

**Indicaciones terapéuticas.** Antivértiginoso. Vértigo postural paroxístico benigno (VPPB). Enfermedad de Ménière (caracterizada por los siguientes síntomas: vértigo, acúfenos e hipoacusia progresiva).

**Contraindicaciones.** Feocromocitoma. Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. **Precauciones generales.** Los pacientes con asma bronquial deben ser mantenidos bajo observación. Deberá ser administrado con precaución a pacientes con úlcera péptica o antecedentes de enfermedad ácido-péptica. **Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.** El empleo de este medicamento durante el embarazo, es responsabilidad del médico, quien deberá valorar los beneficios de su administración contra los posibles riesgos. **Reacciones secundarias y adversas.** Excepcionalmente, síntomas de intolerancia gastrointestinal. Exantemas. **Interacciones medicamentosas y de otro género.** No debe asociarse con antihistamínicos. **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad.** Se desconocen. **Dosis y vía de administración.** Oral. La dosis para adultos es de 24 a 72 mg, divididos en 2 ó 3 tomas al día. Tableta de 16 mg: 1 tableta, 3 veces al día. La dosis deberá ser ajustada, individualmente, en función de la respuesta del paciente. En ocasiones, puede observarse mejoría desde las primeras dos semanas de tratamiento; los mejores resultados suelen obtenerse después de transcurridos algunos meses. **Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental.** Se han reportado algunos pocos casos de sobredosificación; en la mayoría de ellos, no se han comunicado síntomas particulares de sobredosificación. Algunos pacientes han experimentado síntomas leves a moderados con dosis superiores a 200 mg., y una convulsión fue registrada con una dosis de 728 mg. En todos los casos, la recuperación fue completa. El paciente debe ser manejado de acuerdo a sus síntomas; el tratamiento es, esencialmente, de sostén, regulando la presión sanguínea y respiración, además de una observación cuidadosa. En sobredosis severa está indicado el lavado gástrico. **Presentaciones.** Caja con 20 tabletas de 16 mg. **Leyendas de protección.** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se use en el embarazo y lactancia. Literatura exclusiva para médicos.

**Nombre y domicilio del laboratorio.** Hecho en Holanda por: **Solvay Pharmaceuticals B.V.** Veerweg 12, 8121 AA Olst, Países Bajos. Acondicionado y distribuido por: **Italmex, S. A.** Productos Científicos, Calzada de Tlalpan No. 3218, Santa Ursula Coapa, Del. Coyoacán, C.P. 04850, México, D. F.

**Número de Registro.** Reg. No. 75796 SSA IV

© Marca Registrada

**Clave IPP:** HEAR 06330060101059 / RM 2006

**Bibliografía:** 1. Oosterveld WJ. Effect of betahistine dihydrochloride on induced vestibular nystagmus: a double blind study. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1987; 12 (2):131-135.

**Aviso No.** 06330010483149 S.S.A.



Restablece el **equilibrio**

**Nueva Concentración**



**Serc**® **Mejor  
Cumplimiento**  
**16mg**

*betahistina*

**Específico** para el tratamiento del **Vértigo**  
y síntomas asociados

**16mg**

**Mayor concentración<sup>(1)</sup>  
mejores resultados**

*Tx de ataque*

**48mg**



*Mantenimiento*

**32mg**



**Restablece el equilibrio**



Órgano de difusión de:  
Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello  
Asociación Mexicana de Comunicación, Audiología, Otoneurología y Foniatria  
Asociación Panamericana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

## Director-Editor

Daniel Bross Soriano

E-mail: dbross@glw.com.mx,

daniel\_bross@hotmail.com

## Editor en Jefe

Edgard Novelo Guerra

## Editores asociados

**Otorrinolaringología general:** Dr. Fernando Arcaute Velázquez,  
Dr. Héctor Prado Calleros

**Cirugía plástica facial:** Dr. Guillermo Alatorre Sánchez de la Barquera

**Cirugía de cabeza y cuello:** Dr. Mario Hernández Palestina

**Base de cráneo:** Dr. Juan Felipe Sánchez Marle

**Trauma facial:** Dr. Marcos Antonio Rodríguez Perales

**Laringología:** Dr. Julio César Mena Ayala

**Otología:** Dr. Gonzalo Corvera Behar

**Neurología:** Dr. Carlo Pane Pianese

**ORL pediátrica:** Dr. Enrique Azuara Pliego

**Nariz y SPN:** Dr. José R. Arrieta Gómez

**Imagenología:** Dr. Fernando Martín Biassotti

**Especialidades afines:** Dr. Emilio Arch Tirado

## Consejo Editorial

Andrade Pradillo Juan, Méx., D.F.  
Astorga Del Toro Rigoberto, Guad., Jal.  
Betancourt Suárez Miguel Ángel, Méx., D.F.  
Campos Navarro Luz Arcelia, Méx., D.F.  
Caretta Barradas Sergio, Méx., D.F.  
Chavolla Magaña Rogelio, Méx., D.F.  
Collado Corona Miguel Ángel, Méx., D.F.  
Corvera Behar Gonzalo, Méx., D.F.  
Cruz Ponce Jorge Enrique, Mty., N.L.  
De la Garza Hesles Héctor, Méx., D.F.  
Espinosa Ulloa Rafael, Hermosillo, Son.  
Fajardo Dolci Germán, Méx., D.F.  
Fandiño Izundegui Jaime, Méx., D.F.  
Fernández Espinosa, Jaime, Méx., D.F.  
García Lara León Felipe, Méx., D.F.  
García Palmer Rafael, Méx., D.F.

Gerson Cwilich Raquel, Méx., D.F.  
González Romero Armando, Guad., Jal.  
Gutiérrez Marcos José Ángel, Méx., D.F.  
Gutiérrez Sánchez Carolina, Méx., D.F.  
Hernández Orozco Francisco, Méx., D.F.  
Hernández Palestina Mario, Méx., D.F.  
Kume Omime Masao, Méx., D.F.  
López Lizárraga Eduardo, Guad., Jal.  
López Ulloa Fausto, México, D.F.  
Macías Fernández Benjamín, Méx., D.F.  
Martín Armendáriz Luis G., Jalapa, Ver.  
Medina Godínez José Luis, Guad., Jal.  
Morales Cadena Mauricio, Méx., D.F.  
Moreno Padilla Rubén, Méx., D.F.  
Navarro Meneses Rafael M., Méx., D.F.  
Ramírez García Arturo, Méx., D.F.  
Ramírez Ojeda Héctor, Méx., D.F.

Ramírez Oropeza Fernando, Puebla, Pue.  
Reynoso Othon Jesús, Hermosillo, Son.  
Rivera Pesquera Francisco, Querétaro, Qro.  
Romero Fernández Fernando, Méx., D.F.  
Sánchez Marle Juan Felipe, Méx., D.F.  
Saynes Marín José Francisco, Méx., D.F.  
Schimelmitz Idi José, Méx., D.F.  
Serrano Cuevas Saúl, Méx., D.F.  
Soda Merhy Antonio, Méx., D.F.  
Toledo de Coutinho Heloisa, Méx., D.F.  
Torral Martiñón René, Méx., D.F.  
Vargas Aguayo, Alejandro, Méx., D.F.  
Vargas Jiménez, José Luis, Méx., D.F.  
Vilar Puig Pelayo, Méx., D.F.  
Zarate García Rafael A., Méx., D.F.

## Consejo Editorial Extranjero

Angeli Simon I., Miami, FL.  
Bhatt Nikhil J., Chicago, Illinois  
Casiano Roy R., Miami, FL.  
Cobo Sefair Roxana, Bogotá, Colombia  
De la Cruz Antonio, Los Ángeles, CA.  
Draf Wolfgang, Fulda, Alemania

Grote Jan J., Amsterdam, Holanda  
Gullane Patrick J., Toronto, Canadá  
Koltai Meter J., Stanford, CA.  
Lee K. J., Boston, MA.  
Lusk Rodney P., Omaha, Nebraska  
Myers Eugene, Pittsburgh, MA.  
Paparella Michael, Minneapolis, MN.

Papel Ira, Washington, DC.  
Rosenfeld, Richard M., Nueva York, NY  
Ruíz Héctor E., Rosario, Argentina  
Tardy Eugene, Chicago, Illinois  
Wei William I., Honk Kong  
Weinstein Gregory, Philadelphia, PA

## Consejeros al Comité Editorial

Dr. Rafael García Palmer

Dr. Francisco Hernández Orozco

Dr. Marcos A. Rodríguez Perales

Dr. Pelayo Vilar Puig

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

**Presidente:** Germán E. Fajardo Dolci

**Secretario:** Rafael A. Zárate García

**Vice-Presidente:** Rogelio M. A. Chavolla Magaña

**Tesorero:** Hugo González Valdepeña

**Dirección comercial y oficina de redacción:** Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Montecito 38, W.T.C. Piso 18 oficinas 24-26, colonia Nápoles, CP 03810, México, DF. Tel.: 3095-4640 al 43, fax 3095-4639. E-mail: aom@smorlccc.org.mx Registro de la Dirección General de Derecho de Autor No. 743-92. Certificado de licitud de contenido No. 4877 Certificado de licitud de título No. 6442 Registro I.S.S.N. No. 1665-5672. Publicación periódica, permiso Registro Postal CR-DF 090-96 Autorizados por SEPOMEX. Esta Revista se encuentra Indizada a: LILACS Y ARTEMISA, MEDIC LATINA. Publicación realizada, comercializada y distribuida por Edición y Farmacia SA de CV. Av. Tzinnias 10, colonia Jardines de Coyoacán, México, DF, CP 04890.

La revista también se publica en: <http://www.smorlccc.org.mx> y [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

## CONTENIDO

## CONTENT

- 83 ARTÍCULOS ORIGINALES**  
**83 Exploratory study over dissocial dysfunction within infantile population on therapy in Instituto de la Comunicación Humana**  
 Elizabeth Zambrano Sánchez, José Antonio Mora Tapia
- 88 Medición del aclaramiento de la trompa de Eustaquio en pacientes sanos y con perforación timpánica mediante la aplicación de fluoresceína con apoyo endoscópico**  
 Adelita Zaiden Torres, Marcos Rodríguez Perales, Francisco Gallardo Oller-vides
- 91 Uso de corticoesteroides intratimpánicos en el tratamiento del acúfeno**  
 Maricarmen Peñaloza Cárdenas
- ARTÍCULOS DE REVISIÓN**  
**102 Enfermedades de herencia mitocondrial que cursan con sordera (segunda parte)**  
 Juan E. Domínguez-Aburto López, Fabiola Huesca Hernández
- 111 CASOS CLÍNICOS**  
**111 Lipoma del espacio parafaríngeo**  
 Mauricio Morales Cadena, Amelia Acosta Domínguez, Joaquín Archibaldo Hope Guerreo
- 116 Rinosinusitis fúngica alérgica e inmunocompetencia. Reporte de un caso**  
 Ricardo Vides Lemus, Héctor Eduardo Moreira, Francisco Alonso Serpas, Hermann A. Méndez, Manuel Antonio Guandique
- 122 Osteosarcoma de cabeza y cuello relacionado con embarazo. Reporte de dos casos**  
 Federico Gerzso Núñez, Gabriela Castro Hernández, Luis Landeros Anguiano, Beatriz Castillo Ventura
- 83 ORIGINAL ARTICLES**  
**83 Exploratory study over dissocial dysfunction within infantile population on therapy in Instituto de la Comunicación Humana**  
 Elizabeth Zambrano Sánchez, José Antonio Mora Tapia
- 88 Measurement of Eustachian tube clearance in patients with intact and perforated tympanic membrane, trough flexible nasofibroscopy**  
 Adelita Zaiden Torres, Marcos Rodríguez Perales, Francisco Gallardo Oller-vides
- 91 Intratympanic steroids in acufeno therapy**  
 Maricarmen Peñaloza Cárdenas
- REVIEW ARTICLES**  
**102 Mitochondrial hereditary diseases with deafness (part two)**  
 Juan E. Domínguez-Aburto López, Fabiola Huesca Hernández
- 111 CLINICAL CASES**  
**111 Parapharyngeal space lipoma**  
 Mauricio Morales Cadena, Amelia Acosta Domínguez, Joaquín Archibaldo Hope Guerreo
- 116 Case report of a patient with allergic fungal rhinosinusitis and immunocompetency**  
 Ricardo Vides Lemus, Héctor Eduardo Moreira, Francisco Alonso Serpas, Hermann A. Méndez, Manuel Antonio Guandique
- 122 Head and neck osteosarcoma associated with pregnancy. Two cases report**  
 Federico Gerzso Núñez, Gabriela Castro Hernández, Luis Landeros Anguiano, Beatriz Castillo Ventura

# Guía de Antimicrobianos, Antivirales, Antiparasitarios, Antimicóticos, e Inmunomoduladores

Napoleón González Saldaña  
Patricia Saltigeral Simental



Séptima edición

**E**s una obra de 366 páginas para consulta práctica dirigida a todos los médicos que requieren prescribir cualquiera de estos medicamentos. La constante aparición de estos fármacos obliga a todos los médicos a la actualización permanente.

Esta séptima edición incluye los antimicrobianos, antivirales, antiparasitarios, antimicóticos e inmunomoduladores que aparecieron en el transcurso de los dos años que mediaron entre la sexta edición y ésta, además de los que ya existían, se han tornado resistentes y los que siguen siendo útiles.

Costo: \$300.00 menos descuento del 15%

**\$255.00**

Si desea adquirir esta obra solicítela al teléfono 5678-2811 o al fax: 5679-6591 o al e-mail: [libros@nietoeditores.com.mx](mailto:libros@nietoeditores.com.mx).

La recibirá directamente en su domicilio por servicio de mensajería, sin costo extra. El pago puede efectuarse con tarjeta de crédito:



Depósito bancario:  
BBVA Bancomer **0145538483**  
HSBC **4036065928**

Transferencia bancaria:  
BBVA Bancomer **012 180 001455 38483 5**  
HSBC **021 180 040360 65928 3**

y en un lapso no mayor a siete días lo recibirá en su domicilio.

REMITIR COPIA DE LA FICHA DE DEPÓSITO POR FAX.

Los cheques deberán enviarse a nombre de Edición y Farmacia SA de CV.

# Estudio exploratorio del trastorno disocial en la población infantil que asiste a terapia en el Instituto de la Comunicación Humana

Elizabeth Zambrano Sánchez,\* José Antonio Mora Tapia\*\*

## Resumen

### AAntecedentes

El trastorno disocial es un patrón de conducta repetitivo y persistente que implica la violación de los derechos básicos de los demás o de las normas sociales fundamentales apropiadas para la edad del paciente.

### Objetivo

Conocer el porcentaje de pacientes con trastorno disocial y la duración del tratamiento a partir del diagnóstico de trastorno disocial.

### Pacientes

Muestra aleatoria de 129 sujetos. Se aplicó cuestionario preliminar a los padres de familia.

### Métodos

Estudio exploratorio, prospectivo y transversal efectuado con una muestra aleatoria de 129 pacientes que asistían a terapia al Instituto Nacional de Rehabilitación a cuyos padres se aplicó un cuestionario que permite identificar el trastorno disocial (DSM-IV).

### Resultados

Se estudiaron 129 pacientes de entre 4 y 11 años de edad (94 del sexo masculino [64.8%] y 35 del femenino [35.2%]). Del total, 78 pacientes (53.79%) tuvieron trastorno disocial: 35.8% hombres y 17.9% mujeres. De las conductas que identifican al trastorno disocial, la más frecuente fue la discusión con los adultos (89.7%), seguida por el desafío grave y frecuente a los requerimientos y órdenes de los adultos (80.8%). La duración del tratamiento, a partir del diagnóstico, fue de 7 a 12 meses.

## Abstract

### BACKGROUND

Dissocial dysfunction is a repetitive and persistent behavior pattern that conducts to the rest of the people basic rights and suitable basic social rules infringement.

### OBJECTIVE

To know dissocial dysfunction percent and its treatment length from dissocial dysfunction diagnosis.

### PATIENTS

A random sample of 129 fellows was studied, and it was applied a questionnaire to them parents.

### METHODS

The questionnaire was used to identify fellows that according to them parents present dissocial dysfunction. Fellows were classified with and without dissocial dysfunction according to DSM-IV definition and its ten approaches.

### RESULTS

Study in 129 patients between 4 and 11 years old (94 male [64.8%] y 35 female [35.2%]). From total, 78 patients (53.79%) had dissocial dysfunction: 35.8% male and 17.9% female. Most frequent behavior, from which characterize this pathology, was adult arguing (89.7%), followed by severe and frequent dare to adult orders and requests (80.8%). Treatment length, from diagnosis, was between 7 to 12 months.

\* Investigación sociomédica.

\*\* Coordinación de terapia.

Instituto Nacional de Rehabilitación

Correspondencia: Psic. Elizabeth Zambrano Sánchez. Laboratorio de investigación sociomédica. Instituto Nacional de Rehabilitación. Calzada México-Xochimilco núm. 289, colonia Arenal de Guadalupe, CP 14389, México, DF. Tel. 5999-1000, ext. 19311.

E-mail: ezambrano@inr.gob.mx

**CONCLUSIONES**

El trastorno disocial es un padecimiento que afecta en forma determinante el aprendizaje de los niños. Las familias de niños con este padecimiento necesitan ayuda para comprender los alcances de esta afección y aprender a convivir en armonía con ellos. Los niños con este trastorno deben recibir servicios congruentes con sus necesidades individuales.

**Palabras clave:**

trastorno disocial, trastornos del aprendizaje, problemas de conducta, conductas reforzadas.

**CONCLUSIONS**

These elements allow identifying the dissocial dysfunction as a suffering that affects in decisive form children's learning. Families with dysfunctional children need help to understand the condition and to learn how to work successfully with them. These children should receive services based on individual necessities.

**Key words:**

dissocial dysfunction, learning dysfunction, behavioral disorder, reinforced behavior.

**Introducción**

Muchas dificultades de los niños con retardo en el aprendizaje podrían explicarse no sólo por su condición natural, sino por la educación que les inculca el entorno familiar, que refuerza cotidianamente determinadas conductas.

De acuerdo con Bacwin Harry (1979), las principales causas de los problemas para el aprendizaje escolar son: factores intelectuales, retardo mental, trastornos cognitivos de lenguaje, problemas emocionales, problemas de conducta, defectos físicos, visuales o auditivos, enfermedades crónicas y actividades de tipo ocupacional fuera del hogar.

Los problemas infantiles de aprendizaje pueden ser de dos tipos:

*Compulsión o sobreatención:* mantienen su interés en una sola cosa durante mucho tiempo, y no atienden otros estímulos importantes para el desarrollo de una tarea.

*Distractibilidad impulsiva o baja atención:* centran su interés por poco tiempo en una cosa y luego pasan rápidamente su atención a otra.

Los problemas de aprendizaje infantil pueden determinar el desarrollo de futuros desórdenes de conducta, personalidad antisocial o depresión.<sup>1</sup>

Numerosos autores (Schaffer, 1977 y 1993; Bruner, 1977; Bronfenbrenner, 1987; Wertsch, 1979 y 1988; Kaye, 1986; Rogoff, 1990; Coll y colaboradores, 1992) señalan la naturaleza social del desarrollo humano. Opinan que una alteración de conducta que afecta considerablemente el aprendizaje en la población escolar es el trastorno disocial, mismo que, por sus características pronósticas, contribuye a la comprensión de posteriores trastornos de la personalidad.<sup>2</sup>

El catálogo DSM-IV define al trastorno disocial como "el patrón de conducta repetitivo y persistente que implica la violación de los derechos básicos de los demás o de las normas sociales básicas apropiadas a la edad del paciente". La duración

debe ser al menos de seis meses, durante los cuales el infante manifiesta algunos de los siguientes síntomas:

- a) Rabietas excepcionalmente frecuentes y graves para su edad y desarrollo.
- b) Frecuentes discusiones con los adultos.
- c) Desafíos graves y frecuentes a los requerimientos y órdenes de los adultos.
- d) A menudo hacer cosas para molestar a otras personas de forma aparentemente deliberada.
- e) Con frecuencia, culpar a otros de sus faltas o de su mala conducta.
- f) Es quisquilloso y se molesta fácilmente con los demás.
- g) A menudo está enfadado o resentido.
- h) Muestra carácter rencoroso y vengativo.
- i) Miente con frecuencia y rompe promesas para obtener beneficios y favores o para eludir sus obligaciones.
- j) Inicia con frecuencia peleas físicas.<sup>3</sup>

La investigación parte del supuesto de que los sujetos diagnosticados con trastorno disocial permanecen mayor tiempo en terapia.

Para tal efecto, los propósitos de la investigación fueron:

- Diagnosticar a los sujetos con trastorno disocial.
- Conocer el tiempo que han permanecido en terapia en relación con el diagnóstico de trastorno disocial.

**Antecedentes**

Un estudio realizado en el año 2000 en la Universidad Los Libertadores, de Bogotá, Colombia, denominado "Programa de intervención en niños con trastorno disocial de la personalidad", realizado por Espinosa A. y Laverde D.,<sup>4</sup> desarrolló y evaluó un programa de prevención secundaria dirigido a niños y niñas con indicadores de trastorno disocial y a sus padres y maestros. La muestra constó de 18 niños, 11 maestros y 9 familias, seleccionados de un sondeo previo. Se hallaron altos

índices de agresión, delincuencia y crueldad, que disminuyeron tras la intervención de los especialistas.

La comparación entre la primera y segunda evaluaciones de la lista mostró reducción de demostraciones agresivas, como: fanfarronear, amenazar o intimidar, iniciar peleas físicas o ejercer crueldad física; además, disminuyeron los actos delincuenciales como fraude, robo o violaciones graves a las normas.

Es claro que el trastorno disocial en gran medida es favorecido por el desajuste del medio social, familiar y escolar. Esto lleva a concluir que cualquier intervención con propósitos como los de esta investigación habrá de involucrar a padres, madres, maestros y niños.

Pineda Salazar y Puerta Loera estructuraron un cuestionario breve para el diagnóstico del trastorno disocial de la conducta en adolescentes de 12 a 16 años.<sup>5</sup> Su propósito fue estandarizar y establecer la validez estructural de las dimensiones de un cuestionario de autoinforme para el diagnóstico de trastorno disocial de la conducta en adolescentes.

Se seleccionaron mediante sorteo 190 sujetos entre 12 y 16 años de edad, de sexo masculino, y se les aplicó un cuestionario cuantitativo de autoinforme, basado en los criterios del catálogo DSM-IV para síntomas de trastorno disocial de la conducta.

Las puntuaciones obtenidas permitieron determinar la existencia y distribución de los síntomas de trastorno disocial en la población de adolescentes normales. El coeficiente alfa obtenido fue 0.86 para 14 ítems. Se encontraron tres factores estables para 11 ítems que explicaron la variabilidad de 53.9% en el cuestionario: el primero fue violación a las normas y explicó 32.9% de la variabilidad, el segundo fue violencia y explicó 10.9%, el tercer factor fue crueldad y explicó 10.1% de la estructura (*goodness-of-fit*  $\chi^2 = 34.6$ ; *gl* 25; *p* = 0.09). Una conclusión fue que el cuestionario cuantitativo de autoinforme para el trastorno disocial tiene consistencia interna y estructura multidimensional sólida que permiten su uso en estudios clínicos y epidemiológicos con adolescentes.

Asimismo, Pineda Salazar y Puerta Loera realizaron una investigación denominada "Prevalencia del trastorno disocial de la conducta en adolescentes, usando un cuestionario de diagnóstico epidemiológico",<sup>6</sup> para el cual se seleccionaron al azar 190 adolescentes, escolarizados, entre 12 y 16 años de edad, de diferentes estratos socioeconómicos de Medellín, Colombia. Se les aplicó un cuestionario cuantitativo de autoinforme basado en los síntomas del criterio A del DSM-IV para trastorno disocial de conducta.

Los síntomas de trastorno disocial más frecuentes fueron: permanecer fuera de casa por la noche (10.5%), ser cruel con los animales (8.4%), ser cruel con las personas (7.4%), entrar violentamente en la casa o el automóvil de otros (7.3%) y usar armas para herir a otros (6.9%). La prevalencia de probable trastorno disocial fue de 13.7%, la de CAA fue de 56.8% y la

de trastorno disocial, de 8.4%. No se encontraron diferencias significativas entre estratos socioeconómicos. La conclusión de este ejercicio es que el trastorno disocial se manifiesta en 8.4% de los adolescentes estudiados, independientemente de su estrato socioeconómico.

Por otro lado, se llevó a cabo un estudio denominado "Prevalencia del retardo mental en adolescentes con trastorno disocial de la conducta"<sup>7</sup> que tuvo el propósito de estimar la prevalencia del retardo mental en adolescentes infractores colombianos con trastorno disocial, utilizando la escala de inteligencia de Wechsler.

Se seleccionaron al azar 106 adolescentes pertenecientes a instituciones de rehabilitación para el menor infractor, de 12 a 16 años de edad, en Medellín, Colombia.

Se concluyó que 43 participantes (40.6%) tenían CIT < 70 y, por lo tanto, podrían incluirse en la categoría de retardo mental leve; 34 infractores (32.1%) tenían CIT entre 70 y 84, por lo que se clasificaron como de funcionamiento intelectual límite; sólo 29 jóvenes (27.4%) tuvieron CIT superior a 85. La conclusión fue que 72.7% de estos adolescentes infractores institucionalizados y con trastorno disocial tenían funcionamiento intelectual deficiente, lo que podría limitar el éxito de su programa de reeducación.

## Material y método

Estudio exploratorio, prospectivo y transversal.<sup>8</sup> Se estudió una muestra aleatoria de 129 sujetos que asistían a terapia en el Instituto de la Comunicación Humana; se aplicó un cuestionario preliminar a sus padres.

El cuestionario se realizó sobre la base de 10 conductas que identifican el trastorno disocial de acuerdo con el DSM-IV.

- 1) Rabieta excepcionalmente frecuentes y graves para la edad y el desarrollo del niño.
- 2) Frecuentes discusiones con los adultos.
- 3) Desafíos graves y frecuentes a los requerimientos y órdenes de los adultos.
- 4) A menudo, hacer cosas para molestar a otras personas de forma aparentemente deliberada.
- 5) Con frecuencia, culpar a otros de sus faltas o de su mala conducta.
- 6) Ser quisquilloso y molestarse fácilmente con los demás.
- 7) A menudo, estar enfadado o resentido.
- 8) Tener carácter rencoroso y vengativo.
- 9) Mentir con frecuencia y romper promesas para obtener beneficios y favores o para eludir sus obligaciones.
- 10) Iniciar con frecuencia peleas físicas.

Se preguntó a los padres si los jóvenes mostraban estas conductas y con qué frecuencia. Se clasificó a la población

en dos grupos: con y sin trastorno disocial. Hubo dos sujetos que, en opinión de sus padres, mostraron más de seis de las anteriores conductas durante al menos seis meses. Se identificaron las conductas más frecuentes y se catalogaron en nueve tipos: retardo lectográfico afásico, retardo de lenguaje afásico-anártrico, retardo lectográfico gnósico-práxico, retardo lectográfico, retardo de lenguaje afásico, retardo de lenguaje, retardo de lenguaje anártrico, retardo lectográfico afásico gnósico-práxico y retardo lectográfico anártrico-afásico.<sup>9</sup>

También se agrupó a la población con respecto al tiempo en terapia, en siete intervalos: 1-6 meses, 7-12 meses, 13-19 meses, 20-26 meses, 27-33 meses, 34-40 meses y 41-47 meses.

Del expediente clínico se obtuvieron datos relativos a edad, sexo, diagnóstico clínico y tiempo en terapia.

## Resultados

Se estudió una muestra aleatoria de 129 sujetos, 94 del sexo masculino (64.8%) y 35 mujeres (35.2%). El rango de edad estuvo entre 4 y 11 años para ambos sexos. La mayoría de la población se concentró en la edad de ocho años para ambos sexos, con 37 sujetos (25.5%), seguidos por los de nueve años, con 24 sujetos (16.5%); con  $7.4 + 1.96$  (media + DE).

En cuanto a las 10 conductas que identifican el trastorno disocial, se encontró lo siguiente:

1) Rabieta excepcionalmente frecuentes y graves para la edad y el desarrollo del niño (41.3% hombres y 58.6% mujeres).

2) Frecuentes discusiones con los adultos (62% hombres y 37.9% mujeres).

3) Desafíos graves y frecuentes a los requerimientos y órdenes de los adultos (56% hombres y 44% mujeres).

4) A menudo, hacer cosas para molestar a otras personas de forma aparentemente deliberada (33% hombres, 66% mujeres).

5) Con frecuencia, culpar a otros de sus faltas o de su mala conducta (33% hombres, 66% mujeres).

6) Ser quisquilloso y molestarse fácilmente con los demás (51% hombres y 49% mujeres).

7) A menudo, estar enfadado o resentido (40% hombres, 60% mujeres).

8) Tener carácter rencoroso y vengativo (21% hombres, 78% mujeres).

9) Mentir con frecuencia y romper promesas para obtener beneficios y favores o para eludir sus obligaciones. Conducta de 50% en ambos sexos.

10) Iniciar con frecuencia peleas físicas (12% hombres, 58% mujeres).

Para el sexo masculino, las conductas realizadas por mayor porcentaje fueron la 2 (discutir), 3 (desafiar), 6 (ser quisqui-

lloso), 9 (mentir) y 1 (hacer rabieta). Para el sexo femenino fueron la 8 (mostrar rencor), 4 (molestar) 5 (culpar), 1 (hacer rabieta), 10 (iniciar peleas) y 7 (enfadarse).

Las 10 conductas se observaron en un periodo de seis meses.

En cuanto a la edad, 7 de 10 de las anteriores conductas fueron manifestadas por ambos sexos en edades de 7 y 8 años.

En cuanto al diagnóstico por sexo, se identificaron nueve variantes con los siguientes porcentajes: retardo lectográfico afásico 13.1%, retardo de lenguaje afásico-anártrico 6.8%, retardo lectográfico gnósico-práxico 21.3%, retardo lectográfico 11.7%, retardo de lenguaje afásico 4.1%, retardo de lenguaje 7.5%, retardo de lenguaje anártrico 15.1%, retardo lectográfico afásico gnósico-práxico 15.8%, retardo lectográfico anártrico-afásico 4.1%.

En los hombres, se concentró mayor población con retardo lectográfico gnósico-práxico, con 14%; en mujeres, el retardo de lenguaje anártrico reunió 10%.

Del total, 78 sujetos (53.79%) tuvieron trastorno disocial. De aquí, 35.86% fueron hombres y 17.93%, mujeres.

Con respecto a las conductas que identifican al trastorno disocial, las que tuvieron mayor frecuencia fueron: discutir con los adultos, 89.7%; desafiar grave y frecuentemente los requerimientos y órdenes de los adultos, 80.8%; ser quisquilloso y molestarse fácilmente con los demás, 73.3%; estar enfadado o resentido a menudo, 62.8%; hacer con frecuencia rabieta excepcionalmente graves para la edad y el desarrollo del niño, 61.5%.

Acerca del tiempo que la población había estado en terapia y la variable "con y sin trastorno", la mayoría (22.05%) se concentró en el periodo de 7 a 12 meses, seguida por 15.17% correspondiente al intervalo 1-6 meses.

Respecto al diagnóstico y la variable "con trastorno", el mayor porcentaje (17.24%) fue de población diagnóstica con retardo lectográfico gnósico-práxico, seguida por 16.55% con diagnóstico de retardo lectográfico afásico gnósico-práxico.

## Discusión y conclusiones

Los resultados de este estudio permiten comprender la importancia del trastorno disocial como un padecimiento que afecta en forma determinante el aprendizaje en los niños, así como las implicaciones familiares, escolares y sociales. Estudios realizados en Colombia muestran una relación entre (antecedentes de) violencia y la alta prevalencia de trastorno disocial y trastorno antisocial de la personalidad, lo que refleja claramente la continuidad entre la violencia infantil y la del adulto, en muchos casos con origen social previsible y por tanto sujeto a normas de prevención.<sup>10</sup>

Un programa de intervención en niños con trastorno disocial encontró que luego de aplicarlo disminuyeron

los indicadores de trastorno disocial en niños cuyos padres y madres aceptaron un compromiso en el proceso de cambio; además, hubo progreso en las relaciones intrafamiliares.<sup>11</sup>

Durante el desarrollo del programa se hallaron casos de hiperactividad con y sin problemas de atención, así como mucha agresividad por parte de los infantes (principal queja de los profesores). Se concluye que las familias de niños con trastorno disocial necesitan ayuda para comprender la condición del menor y aprender a trabajar efectivamente con ellos; puedan recibir ayuda de psiquiatras, psicólogos u otros profesionales en salud mental. Estos niños deben recibir servicios congruentes con sus necesidades individuales. Es importante coordinar todos los servicios entre hogar, escuela y comunidad terapéutica, manteniendo abiertas las vías de comunicación.

## Referencias

1. Montero M. Psicología. Caracas: Kapelusz Venezolana, 1984.
2. Bronfenbrenner U. La ecología del desarrollo humano. Barcelona: Paidós, 1987.
3. Asociación Psiquiátrica Americana. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV. Barcelona: Masson.
4. Bronfenbrenner U. La ecología del desarrollo humano. Barcelona: Paidós, 1987.
5. Campell D, Stanley J. Diseño experimental y cuasiexperimental en la investigación social. Buenos Aires: Amorrortu Editores, 1978.
6. Lippincott DV. La enseñanza y el aprendizaje en la escuela primaria. México: Santillana, 1982;p:231.
7. Puerta Lopera IC, Martínez J, Pineda DA. Prevalencia del retardo mental en adolescentes con trastorno disocial de la conducta. Rev Neurol 2002;35:1014-18.
8. Bárcenas G. Instrumentos de investigación. México: Editores Mexicanos Unidos, 1981.
9. Azcoaga J. Los retardos del lenguaje en el niño. Barcelona: Paidós, 1987.
10. Espinosa A. Programa de intervención en niños con trastorno disocial de la personalidad. Bogotá: Universidad Los Libertadores, 2001.
11. Espinosa A. Programa de intervención en niños con trastorno disocial de la personalidad. Bogotá: Universidad Los Libertadores, 2001;p:2.

# Medición del aclaramiento de la trompa de Eustaquio en pacientes sanos y con perforación timpánica mediante la aplicación de fluoresceína con apoyo endoscópico

Adelita Zaiden Torres,\* Marcos Rodríguez Perales,\*\* Francisco Gallardo Ollervides\*\*

## Resumen

### ANTECEDENTES

La trompa de Eustaquio une el oído medio con la nasofaringe; sus principales funciones son ventilar, drenar sus secreciones hacia la nasofaringe y proteger el oído medio.

### OBJETIVO

Determinar el tiempo de limpieza mucociliar en pacientes con perforación timpánica postraumática y con membrana intacta.

### PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron 30 pacientes de entre 20 y 60 años de edad; 20 tuvieron perforación timpánica postraumática (grupo uno) y 10 membrana intacta (grupo dos). Se aplicó fluoresceína en la perforación timpánica para observar la salida por el torus tubarius hacia nasofaringe. Se utilizó un endoscópico nasal para determinar el tiempo de salida de la fluoresceína.

### RESULTADOS

Los pacientes con perforación timpánica (grupo uno) tuvieron limpieza mucociliar más rápida; sus tiempos fueron menores a tres minutos en 19 (95%) casos y de cinco minutos en 1 (5%), en este último se identificó engrosamiento de la mucosa de oído medio. En el grupo dos (pacientes con membrana íntegra) hubo 3 (30%) pacientes con tiempo de aclaración de más de tres minutos y 7 (70%) con más de cinco minutos.

### CONCLUSIÓN

Son diferentes los tiempos de limpieza mucociliar en los pacientes con membrana timpánica perforada y membrana timpánica íntegra.

## Abstract

### BACKGROUND

Eustachian tube joints middle ear with nasopharynx and has three functions: to ventilate middle ear, draining secretions to nasopharynx and protecting. Secretions flow has a one way to nasopharynx, to protect middle ear from naso- and oropharynx infections.

### OBJECTIVE

To determine the capacity of mucociliary clearance function in patients with post-traumatic tympanic membrane perforation and intact membrane.

### PATIENTS AND METHODS

Thirty patients with ages within 20 to 60 years, 20 with post-traumatic tympanic perforation and 10 with intact membrane. Fluorescein was applied intra and transtympanic (0.2 cc) and observed the clearance with the help of a flexible nasofibroscope. We visualized the entrance of the Eustachian tube at the torus tubarius measuring the time it took to reach the nasopharynx.

### RESULTS

We found in patients with tympanic membrane perforation the mucociliary clearance was much more rapid with a duration of less than 3 minutes in a total of 19 patients (95%), and 1 patient (5%) it took more than 5 minutes due to thickening of the middle ear mucosa. The patients with intact tympanic membrane of which 3 (30%) had clearance of more than 3 minutes and 7 (70%) more than 5 minutes.

### CONCLUSIONS

The mucociliary function of the Eustachian tube in patients with tympanic membrane perforation is conserved, and that this is a good method of evaluating the permeability of the Eustachian tube in patients that will undergo myringoplasty in the future with a very good prognosis and successful outcome.

\* Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. Hospital Central Militar.

\*\* Otorrinolaringólogo del Hospital Ángeles Mocel.

**Correspondencia:** Dra. Adelita Zaiden Torres. Hospital Central Militar. Boulevard Manuel Ávila Camacho s/n; esquina General Cabral, colonia Lomas de Sotelo, CP 11649, México, DF.

**Palabras clave:**

capacidad de limpieza mucociliar, fluoresceína, miringoplastia, nasofibroscopia flexible.

**Key words:**

mucocilliary clearance function, fluorescein, myringoplasty, flexible nasofibroscopy.

**Introducción**

La trompa de Eustaquio une el oído medio con la nasofaringe; sus funciones principales son: ventilar, drenar las secreciones hacia la nasofaringe y proteger el oído medio. Es importante considerar la apertura y el cierre fisiológico de la trompa de Eustaquio en condiciones normales y patológicas. La apertura de la trompa de Eustaquio equilibra la presión atmosférica en el oído medio; su cierre la protege de las presiones fluctuantes y ruidos intensos. El flujo de las secreciones es unidireccional hacia la nasofaringe; este mecanismo protege al oído medio de infecciones provenientes de la naso y orofaringe.

**Pacientes y métodos**

Estudio realizado en el gabinete de endoscopia del servicio de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello del Hospital Central Militar de México. El periodo de estudio se inició el 1 de septiembre del 2004 y finalizó el 28 de febrero del 2005.

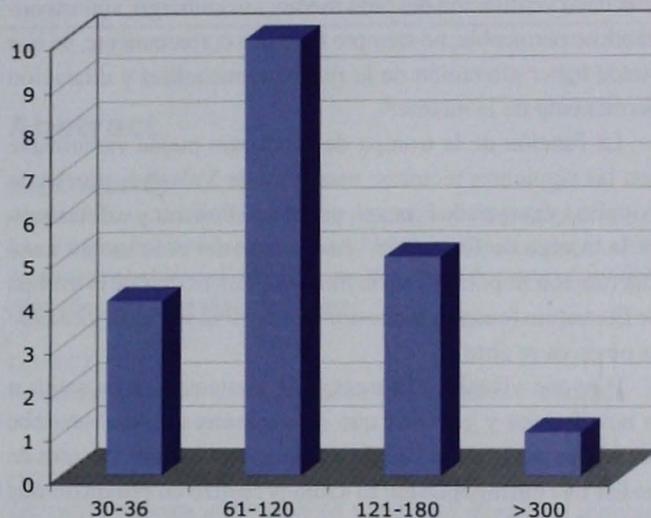
Se incluyeron 30 pacientes de entre 20 y 60 años de edad; 20 tenían perforación timpánica postraumática y 10 membrana íntacta. Los criterios de inclusión fueron: perforación postraumática y un mínimo de 30% de perforación. Se excluyeron los pacientes sin alteración crónica del oído medio y sin otitis media con derrame.

Se formaron dos grupos de estudio: el grupo uno comprendió 20 pacientes con perforación timpánica, de los cuales uno fue bilateral; el grupo dos incluyó 10 pacientes con tímpano íntegro (sin afección aparente del oído medio). Se administraron 0.2 cc (jeringa de insulina) de fluoresceína a través de la perforación; se utilizó un endoscopio rígido, de cero grados, como apoyo visual. Simultáneamente se visualizó la nasofaringe (nasolaringoscopia flexible, Storz®) y se cronometró el tiempo de salida de la fluoresceína a través del *torus tubarius*.

En los pacientes con tímpano íntegro se administró fluoresceína, a través de la membrana, mediante un catéter venoso (calibre 22 de largo) y se determinó el tiempo de salida de igual forma que en el grupo uno.

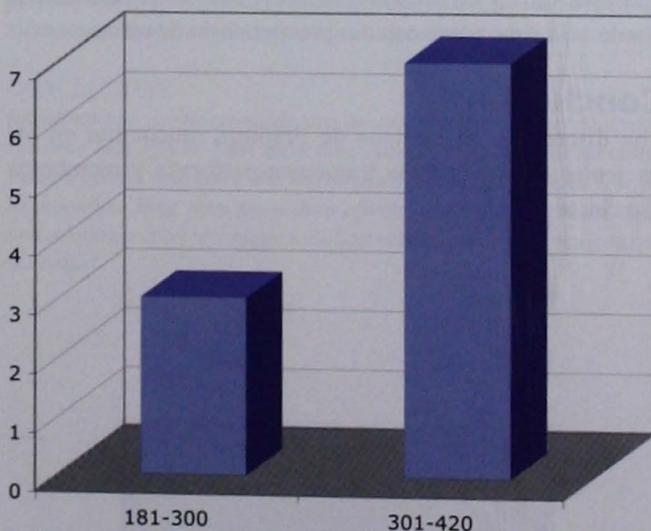
**Resultados**

Diez pacientes (50%) del grupo uno tuvieron tiempo de aclaración, con la fluoresceína, menor a dos minutos; 5 (25%) entre dos y cinco minutos; en 4 (20%) fue menor a 45 segundos y sólo en 1 (5%) tardó más de cinco minutos, en este último se identificó engrosamiento de la mucosa (figura 1).



**Figura 1.** Tiempo de flujo de la fluoresceína a través de la trompa de Eustaquio en los pacientes con perforación timpánica (50% con tiempo de uno a cinco minutos).

En el grupo dos hubo 3 (30%) pacientes con tiempo de limpieza mucociliar de más de 3 minutos y 7 (70%) con tiempo mayor a cinco minutos (figura 2).



**Figura 2.** Tiempo de flujo de la fluoresceína a través de la trompa de Eustaquio en los pacientes sin perforación timpánica (70% con tiempo de cinco a siete minutos).

En este estudio se identificaron 19 (63.4%) pacientes con salida de fluoresceína menor a tres minutos, en comparación con 11 (36.6%), cuya limpieza tardó más de cinco minutos.

Los pacientes no tuvieron síntomas de vértigo, otalgia o sensación de plenitud ótica antes o después de aplicar la solución; tampoco hubo complicaciones posteriores.

## Discusión

En condiciones normales, la trompa de Eustaquio ayuda a la adecuada ventilación del oído medio; sin embargo, aún encontrándose permeable, no siempre funciona correctamente, ya que puede haber alteración de la función mucociliar y dilatación permanente de la misma.<sup>1</sup>

La función de la trompa de Eustaquio puede examinarse con las siguientes técnicas: maniobra de Valsalva, prueba de Toynbee, examen de Frenzel, prueba de Politzer y cateterismo de la trompa de Eustaquio.<sup>3</sup> La presión del oído medio tiene una función importante en la limpieza mucociliar de la trompa de Eustaquio (cuando la presión es negativa se cierra y cuando es positiva se abre).

Hay que visualizar la trompa de Eustaquio en su salida a la nasofaringe y verificar que se encuentre permeable; debe corregirse cualquier afección o alteración obstructiva antes de realizar una miringoplastia. El-Guindy realizó un estudio donde aplicó fluoresceína a pacientes con perforación timpánica sin otorrea; con el endoscopio identificó la permeabilidad de la trompa de Eustaquio y el resultado fue exitoso al realizar la miringoplastia.<sup>2</sup> Poe y Valtoten utilizaron tinta para analizar la función fisiológica normal de la trompa de Eustaquio.

El análisis videoendoscópico es una nueva técnica para estudiar la función de aclaramiento mucociliar de la trompa de Eustaquio en los pacientes con perforación timpánica; ésta puede utilizarse como estudio preoperatorio de rutina.

## Conclusión

Son diferentes los tiempos de limpieza mucociliar en los pacientes con membrana timpánica perforada y membrana timpánica íntegra.

Los pacientes con membrana íntegra tienen tiempos más prolongados de salida de fluoresceína hacia la nasofaringe (más de cinco minutos); esto indica que la presión del oído medio cierra la trompa de Eustaquio y colecta la fluoresceína en su tránsito hacia la nasofaringe.

Los pacientes con membrana timpánica perforada tienen flujo de limpieza mucociliar más rápida, pues no existe presión en el oído medio; por lo tanto, esta estructura se encuentra más permeable.

El nasolaringoscopio es un instrumento útil para establecer el diagnóstico preoperatorio de la trompa de Eustaquio, ya que ayuda a corregir la alteración obstructiva antes de realizar el cierre de la perforación timpánica. Este procedimiento se realiza fácilmente en la consulta externa, los riesgos y las molestias son mínimos y no se requiere intervenir quirúrgicamente u hospitalizar al paciente.

## Bibliografía

1. Bluestone C, Rood S, Swartz J. Anatomy and physiology of the Eustachian tube. In: Cummings DW, Harker LA, editors. *Otolaryngology: head and neck surgery* (volume 4). 2<sup>nd</sup> ed. St. Louis: Mosby, 1993;pp:2548-65.
2. El-Guindy A. Manometric and endoscopic study of tubal function in drum perforation. *Am J Otol* 1993;14(6):580-4.
3. Bylander A, Tjernstrom O, Ivarsson A. Pressure opening and closing functions of the Eustachian tube in children and normal ears. *Acta Otolaryngol* 1983;95(1-2):55-62.
4. Shambaugh GE. The continuously open Eustachian tube. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1938;27:420.
5. Honjo I, Okazaki N, Kumazawa T. Opening mechanism of the Eustachian tube. A clinical and experimental study. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1980;89:25-27.
6. Sade J, Ar A. Middle ear and auditory tube: middle ear clearance, gas exchange, and pressure regulation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:499-524.

## Uso de corticoesteroides intratimpánicos en el tratamiento del acúfeno

Maricarmen Peñaloza Cárdenas\*

### Resumen

#### ANTECEDENTES

El acúfeno es un síntoma muy común que requiere protocolo de estudio amplio para identificar las posibles causas susceptibles de tratamiento. La mayor parte se debe a lesión de los receptores nerviosos en algún sitio de la vía auditiva por múltiples causas, con tratamiento difícil.

#### OBJETIVO

Determinar la utilidad de la aplicación de corticoesteroides intratimpánicos en el tratamiento del acúfeno de diversas causas.

#### PACIENTES Y MÉTODO

Se estudiaron 35 pacientes mayores de 18 años de edad con acúfeno de más de un mes de evolución como síntoma principal, idiopático o secundario a hipoacusia súbita, hidrops endolinfático, cortipatías de origen vascular o metabólico, presbiacusia y traumatismo acústico. Se excluyeron los pacientes con antecedente de otitis media, operación o neoplasia óticas.

#### RESULTADOS

De los 35 pacientes del estudio, 27 (77.1%) reportaron entre 10 y 80% de mejoría, sólo ocho (22.8%) no mejoraron y en ningún caso el síntoma empeoró. En 73% de los que se trataron con fosfato/dipropionato de betametasona y 88% de los que recibieron fosfato de dexametasona se observó mejoría.

#### CONCLUSIONES

La aplicación intratimpánica de corticoesteroides es una opción de tratamiento que evita los efectos indeseables de la administración sistémica. Tiene la ventaja de poder efectuarse en el consultorio, ser bien tolerada por el paciente y no tener complicaciones. Se necesita más investigación para determinar los efectos del procedimiento a largo plazo, el medicamento ideal, la dosis óptima y la técnica de administración que permita obtener el mejor resultado con el menor número de complicaciones.

#### Palabras clave:

acúfeno, receptores nerviosos, hipoacusia súbita, cortipatía, presbiacusia, trauma acústico.

### Abstract

#### BACKGROUND

Acuphen is a common symptom that requires a wide study protocol to identify possible treatment to causes. Most of them are due to nerve receptors injury anywhere in the auditory tract because of multiple etiologies, and with difficult therapy.

#### OBJECTIVE

To determine utility of intratympanic corticosteroids treatment in multiple etiology acuphen.

#### PATIENTS AND METHOD

Thirty-five patients older than 18 years with more than a month of acuphen as main symptom, idiopathic or secondary to sudden hypoacusis, endolymphatic hydrops, vascular or metabolic cortiphaty, presbiacusis or acoustic trauma. Patients with otitis media, surgery or otitic neoplasia were excluded.

#### RESULTS

Twenty-seven patients (77.1%) of 35 have 10 to 80% improvement, only eight (22.8%) haven't it, and none get worse. Seventy-three percent with betamethasone phosphate/dipropionate and 88% dexamethasone phosphate therapies have improvement.

#### CONCLUSIONS

Intratympanic corticosteroids are an alternative therapy to avoid systemic side effects. They have the advantages of in-office administration, patient resistance and no complications. Further investigation to determine long term procedure effects, ideal drug, optimal dose and administration technique with best results and less complications is needed.

#### Key words:

Acuphen, nerve receptors, sudden hypoacusis, cortiphaty, presbiacusis, acoustic trauma.

\* Otorrinolaringóloga. Hospital Juárez de México.

Correspondencia: Dra. Maricarmen Peñaloza Cárdenas. Eduardo Vasconcelos núm. 244, colonia La Mora, CP 50020, Toluca, Estado de México, México. Tel. (01-722) 272-6484. E-mail: drampcarl@yahoo.com.mx

## Introducción

El acúfeno es la percepción de un sonido o ruido no causado por estímulos externos; debe diferenciarse de las alucinaciones auditivas, que son la percepción de sonidos complejos, como voces o música. Es clínicamente heterogéneo, refleja múltiples trastornos y es complejo por sus componentes biológicos y psicológicos que generan serias dificultades en el protocolo de estudio y tratamiento.<sup>1,2</sup>

En Estados Unidos afecta a más de 40 millones de personas, de las cuales 10 millones están gravemente afectadas. Hombres y mujeres entre 40 y 70 años son los más comúnmente afectados. Se cree que 25% de los pacientes mayores no tienen causa predisponente. Según su gravedad, este trastorno ocasiona desde irritación o malestar ligero hasta depresión profunda e ideación suicida.<sup>1</sup>

Existen múltiples clasificaciones del acúfeno, pero generalmente se le divide en vibratorio y no vibratorio, objetivo y subjetivo.

- *Acúfeno vibratorio.* Se distingue por la capacidad de escuchar un "sonido real", como un espasmo muscular, un soplo o el latido cardíaco. Tiene fondo mecánico y no implica disfunción del nervio auditivo.

- *Acúfeno no vibratorio.* Se atribuye a actividad neural en el sistema auditivo periférico o central. No tiene causa mecánica y es, por definición, subjetivo. Se puede subclasificar en: a) central, cuando la causa se encuentra en el lóbulo temporal, el nervio auditivo o el tallo cerebral, y b) periférico, cuando la causa está en el conducto auditivo externo, el oído medio o la cóclea.<sup>2</sup>

- *Acúfeno objetivo.* Es resultado de un sonido generado en el cuerpo y se distingue porque puede ser escuchado por el explorador.

- *Acúfeno subjetivo.* Es la percepción individual de un sonido en ausencia de fuente corporal. No puede ser escuchado por el examinador. Es el tipo más común y refleja anomalía en el sistema auditivo.<sup>2,3</sup>

El acúfeno objetivo es raro y puede ser causado por anomalías vasculares que provocan flujo turbulento en la región del oído. Es la percepción de un sonido probablemente transmitido a la cóclea vía el tejido óseo. Puede ser pulsátil, con frecuencia igual a la del latido cardíaco del paciente; puede estar relacionado con malformaciones arteriovenosas, tumores glómicos o aneurismas.

Esta variante también puede percibirse como un clic relacionado con disfunciones de la articulación temporo-mandibular, contracciones espontáneas de los músculos del oído medio o mioclono palatino. Una trompa de Eustaquio patulosa también puede producir acúfeno mediante la transmisión del sonido desde la nasofaringe hasta el oído medio.<sup>3</sup>

El acúfeno subjetivo varía en intensidad y frecuencia. Algunos pacientes tienen la sensación de escuchar un sonido de baja intensidad de forma ocasional; en este caso, su naturaleza es habitualmente benigna y no requiere atención médica específica. Sin embargo, cuando la intensidad y frecuencia afectan notablemente la calidad de vida de los pacientes, éstos deben ser evaluados por un otoneurólogo, para descartar causas graves como tumores o alteraciones vasculares y determinar el origen hasta donde sea posible.<sup>1</sup>

Diversas enfermedades y condiciones clínicas son factores causales o contribuyentes del acúfeno. Las más frecuentes son: alteraciones congénitas, infecciones, neoplasias, anomalías vasculares, problemas neurológicos, traumatismos y causas diversas (cuadro 1).<sup>1</sup>

El tratamiento de pacientes con acúfeno es complejo y en ocasiones requiere una ardua investigación diagnóstica antes de establecerlo. El equipo multidisciplinario para la evaluación debe incluir al otorrinolaringólogo, al audiólogo, al neurólogo y en ocasiones al psiquiatra y otros especialistas. El protocolo de estudio requiere una historia clínica y examen físico general con el propósito de detectar alguna causa contribuyente, potencialmente tratable, como: hipertensión, hiperlipidemia, anomalías tiroideas o electrolíticas, anemia, diabetes o ingestión de medicamentos.<sup>1</sup>

Además, debe realizarse exploración otorrinolaringológica completa para descartar enfermedad de Meniere, otosclerosis y tumores vasculares o neurales, que requieren tratamiento específico.

Los estudios paraclínicos incluyen: biometría hemática, velocidad de sedimentación globular, química sanguínea, electrolitos séricos, perfil de lípidos y pruebas de función tiroidea; los estudios audiométricos deben ser: audiometría tonal, logaudiometría, impedanciometría, pruebas especiales como índice de sensibilidad a pequeños incrementos (SISI), decaimiento del tono y del reflejo, emisiones otoacústicas y potenciales evocados auditivos del tallo cerebral.

Algunos pacientes, como aquellos con acúfeno pulsátil o en quienes la evaluación clínica y los estudios audiométricos hagan sospechar tumores, deben someterse, además, a estudios de imagen como tomografía computada, resonancia magnética, angiografía o panangiografía.<sup>1,3,4</sup>

Un aspecto importante del diagnóstico es evaluar la gravedad del acúfeno y su trascendencia en la vida del paciente. Para tal efecto existen cuestionarios específicos, como el Tinnitus Handicap Inventory, ya que muchas decisiones terapéuticas se basan en el grado de incapacidad que produce el acúfeno.<sup>1,2</sup>

El tratamiento de los pacientes con acúfeno depende principalmente de la gravedad del síntoma y la reacción del paciente ante el mismo.

**Cuadro 1. Causas****Congénitas**

- Atresia del conducto auditivo externo.
- Alteraciones genéticas.

**Infecciosas**

- Otitis externa (aguda, crónica, fúngica o necrotizante).
- Secreción del oído medio (purulenta, mucoide, serosa, hemática, de LCR).

**Neoplasias benignas**

- Conducto auditivo externo (osteoma, exostosis).
- Oído medio (colesteatoma, tumor gnómico, neuromas del nervio facial, hemangiomas).
- Oído interno (schwanomas vestibulares, colesteatoma, meningiomas, neuromas del nervio facial).
- Sistema nervioso central.

**Neoplasias malignas**

- Carcinoma escamocelular.
- Carcinoma basocelular.
- Carcinoma de oído medio.

**Vasculares**

- Hipertensión arterial sistémica
- Diabetes mellitus
- Malformaciones arteriovenosas.
- Aterosclerosis.
- Síndromes de asas vasculares.
- Aneurismas.

**Neurológicas**

- Mioclonos palatino.
- Migraña.

- Espasmo del músculo estapedial.
- Espasmo del músculo tensor del tímpano.
- Esclerosis múltiple.
- Hipertensión intracraneal benigna.
- Desórdenes convulsivos.

**Traumáticas**

- Traumatismo del conducto auditivo externo.
- Perforación de la membrana timpánica.
- Discontinuidad osicular.
- Contusión laberíntica.
- Traumatismo cefálico.

**Misceláneas**

- Traumatismo acústico.
- Enfermedad de Meniere.
- Fístula perilinfática.
- Enfermedad autoinmunitaria del oído interno.
- Ototoxicidad.
- Dislipidemias.
- Hipertiroidismo.
- Anemia.
- Medicamentos ototóxicos.
- Enfermedad de Paget.
- Deficiencias vitamínicas.
- Disfunciones de la articulación temporo-mandibular.
- Presbiacusia.
- Otoesclerosis.
- Hipoacusia súbita, etc.

El acúfeno subjetivo leve y que no afecte las actividades del paciente puede tratarse con modificaciones en la dieta, por ejemplo, reducir la ingestión de cafeína, sodio y nicotina. Para el acúfeno moderado que empieza a interferir con la calidad de vida del paciente y con su capacidad de concentración o de conciliar el sueño, debe considerarse el uso de auxiliares auditivos, dispositivos de enmascaramiento y terapia de habituación.

La mayor parte de los tratamientos farmacológicos están enmascarados a incrementar el flujo vascular en la cóclea y reducir los niveles de ansiedad y depresión. Por ello, los pacientes con acúfeno grave son los más beneficiados con este recurso.

El tratamiento del acúfeno incluye: antidepresivos, ansiolíticos, anticonvulsivos, anestésicos, antihistamínicos, diuréticos, bloqueadores de los canales de calcio, vasoactivos, corticoesteroides sistémicos y tópicos, entre otros. El tratamiento no farmacológico incorpora auxiliares auditivos, enmascaradores, *biofeedback*, terapia de habituación, oxígeno hiperbárico, etc. Múltiples estudios han evaluado la efectividad de cada modalidad terapéutica y en la mayor parte de casos los resultados son controversiales (cuadro 2).<sup>1,2,5</sup>

La administración tópica de diversos medicamentos sirve para tratar diferentes enfermedades del oído interno de forma

experimental y clínica, como: hipoacusia súbita, enfermedad autoinmunitaria del oído interno, enfermedad de Meniere, algunos vértigos vestibulares agudos y acúfeno idiopático o secundario.<sup>6,7,8</sup>

Entre los medicamentos que se utilizan para tratar alteraciones del oído interno están la estreptomycin, xilocaína, gentamicina y corticoesteroides. La inyección directa de estos fármacos a través de la membrana timpánica al oído medio se utiliza para lograr la difusión del fármaco a través de la membrana de la ventana redonda. La respuesta a esta vía de administración depende de la susceptibilidad del oído interno al medicamento, la rapidez con que la sustancia se aclara del oído medio a través de la trompa de Eustaquio, el tiempo que dura el fármaco en contacto con la membrana de la ventana redonda, el tipo y concentración de la sustancia y las condiciones anatómicas del nicho de la ventana redonda.<sup>9,10</sup>

Los glucocorticoides se usan para suprimir el proceso inflamatorio y los efectos de fenómenos alérgicos y autoinmunitarios. Mantienen la respuesta vascular normal a factores vasoconstrictores circulantes y previenen el aumento de la permeabilidad capilar, reduciendo así el edema. Asimismo, inhiben la producción de mediadores de la inflamación, como:

**Cuadro 2.** Tratamientos farmacológico y no farmacológico**Farmacológico****Anestésicos**

- Lidocaína.
- Procaína.
- Tocainida
- Flecaína.
- Meilete.

**Antidepresivos**

- Trimipramina.
- Nortriptilina.
- Paroxetina.
- Fluoxetina.
- Sertralina.
- Bupropion.
- Amitriptilina.
- Protriptilina.

**Anticonvulsivos**

- Carbamacepina.
- Fenitoína.
- Primidona.
- Ácido aminoacético.

**Agentes ansiolíticos**

- Alprazolam.
- Clonacepam.
- Diazepam.
- Oxazepam.
- Flurazepam.
- Amilobarbitona.

**Antihistamínicos**

- Terfenadina.
- Clorfeniramina.
- Dexclorfeniramina.
- Meclizina.

**Diuréticos**

- Clorotiazida.

**Bloqueadores de los canales de calcio**

- Flunarizina.

- Nifedipino.

- Nimodipino.

**Medicamentos vasoactivos**

- Niacina.
- Ácido nicotínico.
- Nicotinamida.
- Histamina.
- Betahistina.
- Grinkgo biloba.
- Hiderigina.
- Vinpocetina.
- Vincamina.

- Pentoxifilina.

**Misceláneos**

- Misoprostol.
- Ácido glutámico.
- Caroverina.
- Amilobarbitona.
- Aniracetam.
- Vitamina A.
- Arlidin.
- Eperisone.
- Clonidina.
- DMSO (dimetil sulfóxido).
- Cinarizina.
- Cinc.

**No farmacológico**

- Enmascaradores.
- Estimulación eléctrica.
- Estimulación magnética.
- Ultrasonido.
- Biofeedback.
- Acupuntura.
- Hipnosis.
- Psicoterapia.

linfocinas, prostaglandinas, interferón, leucotrienos, bradicinina, serotonina y factor de inhibición migratoria.<sup>7,11,12</sup>

Los corticoesteroides alteran profundamente las reacciones inmunitarias de los linfocitos. Estos efectos constituyen una faceta importante en las actividades antiinflamatorias e inmunosupresoras; pueden evitar o suprimir la inflamación en respuesta a múltiples fenómenos como estímulos radiantes, mecánicos, químicos, infecciosos e inmunitarios. Aunque su efecto antiinflamatorio no ataca la causa fundamental de la enfermedad, la supresión de la inflamación es de enorme utilidad clínica.<sup>11</sup>

La administración sistémica de corticoesteroides por periodos prolongados o en grandes dosis favorece efectos

metabólicos secundarios, como: redistribución de la grasa corporal, hipertensión, fatiga, debilidad, amenorrea, hirsutismo, estrías y edema (síndrome de Cushing), inmunosupresión, diabetes, osteoporosis, úlcera péptica, cambios psicológicos, miopatía, efectos oculares (catarata, glaucoma), retraso en la cicatrización y necrosis avascular de la cabeza del fémur.<sup>8,11</sup> Sus efectos benéficos pueden no ser los ideales a dosis no tóxicas, debido a su limitada capacidad para penetrar la barrera hemato-perilinfática.

Se han identificado receptores citosólicos para glucocorticoides en el oído interno de roedores y seres humanos.<sup>13</sup> La distribución de estos receptores parece ser más densa en el ligamento espiral, seguido del órgano de Corti y la estría vascular.<sup>7</sup>

Numerosos estudios clínicos y en animales demuestran la difusión de algunos medicamentos a través de la membrana de la ventana redonda.<sup>7,9,12,14-16</sup>

El nicho de la ventana redonda es triangular y tiene leve orientación hacia afuera; su membrana tiene ligera convexidad hacia la escala timpánica. En los humanos, la membrana separa al nicho de la escala timpánica; es más gruesa hacia la periferia y más delgada en el centro. Histológicamente está compuesta por tres capas: externa, media e interna. La externa consiste en una capa epitelial y una membrana basal subyacente continua. Las células epiteliales son cuboides, con propiedades osmofílicas; son ricas en mitocondrias cilíndricas, complejos de Golgi y retículos endoplásmicos rugosos. Existen numerosas uniones cerca de la superficie con pocas microvellosidades. La capa media de tejido conectivo incluye: fibroblastos, fibras elásticas y de colágeno, vasos sanguíneos y nervios. La capa interna mesotelial es una continuación de la cobertura de la escala timpánica y contiene numerosos desmosomas y vesículas micropinocíticas. Los espacios intercelulares son amplios y las uniones celulares son débiles. Se conoce la existencia de una falsa membrana sobre la membrana verdadera, y de tejido graso y fibroso sobre el nicho.

La principal diferencia en la membrana de la ventana redonda entre las especies es el grosor de la misma, pues es más delgada en las especies inferiores y más gruesa en los seres humanos, donde mide entre 63 y 67 micras.

La función de la membrana de la ventana redonda es controversial. Se cree que es importante para la liberación de sonido y energía mecánica de la escala timpánica, participa en la secreción y absorción de varias sustancias de y hacia el oído interno, y posiblemente juegue un papel en el mecanismo de defensa del oído interno.

Estudios en animales demuestran que la membrana de la ventana redonda es permeable al agua y menos permeable a algunos antibióticos (gentamicina, neomicina, estreptomycin, cloranfenicol y tetraciclinas), antisépticos, metabolitos

del ácido araquidónico, toxinas, albúmina y cationes de ferritina.

Existen factores que limitan el paso de sustancias a través de la membrana de la ventana redonda: los inherentes a la propia membrana, como su grosor, la falsa membrana, tejido adiposo o fibroso en el nicho y obliteración ósea. Los factores inherentes a las sustancias incluyen: tamaño molecular, concentración, carga eléctrica, solubilidad lipídica y configuración molecular. Las sustancias con peso molecular menor a 1,000 Kd son transportadas activamente a través de la membrana de la ventana redonda en un intervalo corto, mientras que las sustancias con peso molecular mayor de 1,000 Kd se transportan por medio de pinocitosis.<sup>17</sup>

La administración intratimpánica (tópica) de corticoesteroides tiene varias ventajas: el paso directo del medicamento a través de la membrana de la ventana redonda resulta en concentraciones perilinfáticas más altas; se reduce la absorción sistémica del fármaco y, por consecuencia, sus efectos colaterales indeseables, lo que permite aplicarla con seguridad en pacientes en quienes la terapia corticoesteroides por vía sistémica está contraindicada, o como "terapia de salvamento" en casos en que la terapia inicial con corticoesteroides sistémicos ha fallado. La técnica de aplicación es relativamente fácil, no requiere procedimientos quirúrgicos y puede realizarse en el consultorio.<sup>7-10,14,18</sup>

Los glucocorticoides con mayor utilidad para el tratamiento tópico de enfermedades del oído interno son dexametasona y metilprednisolona, en diversas presentaciones.<sup>6,14,16</sup>

Existen diversas técnicas para la aplicación del medicamento:

- Mediante la inyección intratimpánica por punción directa, previa colocación de un anestésico tópico sobre la membrana timpánica, en el cuadrante posteroinferior (como lo refiere Silverstein en sus reportes iniciales); o en el cuadrante anteroinferior, precedida por punción del cuadrante anterosuperior para permitir la salida del aire que ocupa la cavidad del oído medio en la medida en que es desplazado por el medicamento.<sup>6,14</sup>

- Mediante miringotomía y colocación de un tubo de ventilación, se aplica una mecha de Merocel que servirá como vehículo para que el medicamento llegue a la membrana de la ventana redonda. La aplicación se realiza directamente a través del tubo de ventilación, sobre la mecha, o por medio de gotas que el propio paciente se aplica en casa.<sup>6</sup>

- Mediante miringotomía y colocación de un tubo de ventilación en el cuadrante posteroinferior para permitir el depósito del medicamento directamente sobre el nicho de la ventana redonda;<sup>16,18,19</sup> o en el cuadrante anterosuperior,<sup>10</sup> para que la mayor cantidad de medicamento se deposite en la cavidad del oído medio.

- Mediante exploración endoscópica de la cavidad del oído medio, para evaluar el nicho de la ventana redonda y liberar, si es necesario, posibles bridas que existan sobre ésta. Se coloca en la membrana timpánica un tubo de acero inoxidable tipo Venturi Bobbin, que permita el flujo libre de la solución hacia el oído medio.<sup>6</sup>

Todas las técnicas descritas coinciden en la cantidad de medicamento que se administra (que va de 0.3 a 0.5 mL por aplicación) y en mantener al paciente en decúbito supino con la cabeza rotada y elevada 45 grados para mantener hacia arriba el oído en tratamiento de 15 a 40 minutos, pidiendo al paciente que no degluta para evitar que el medicamento pase a la nasofaringe a través de la trompa de Eustaquio.

La seguridad de la administración intratimpánica de corticosteroides, así como el tipo de medicamento, la dosis óptima y la técnica de administración ideal no se han determinado con estudios multicéntricos aleatorizados. Ocasionalmente, como complicaciones potenciales de esta vía de administración, se reporta dolor, vértigo, otitis media y perforaciones timpánicas que dependen de la técnica de aplicación, el tipo de medicamento y la dosis. El dolor al realizar la punción puede reducirse con la aplicación de anestésico local como fenol, tetracaína, lidocaína tópica o crema EMLA sobre la membrana timpánica antes de administrar el fármaco. El vértigo se reporta como transitorio inmediatamente posterior a la aplicación del medicamento y en relación con la estimulación del oído por la temperatura. Esta situación puede evitarse si el fármaco se administra a la temperatura corporal. No se reporta vértigo o mareo permanente posterior al tratamiento. Los casos de otitis media son anecdóticos y las perforaciones timpánicas pueden suceder cuando se coloca un tubo de ventilación para administrar el medicamento; la punción directa de la membrana timpánica evita esta complicación. En general, diversos autores coinciden en que la administración intratimpánica de corticosteroides es un método relativamente fácil, que evita los efectos adversos de su administración sistémica y cuyos resultados son alentadores.

### Objetivo general

Determinar la utilidad de la aplicación de corticosteroides intratimpánicos en el tratamiento del acúfeno de diversas causas.

### Pacientes y métodos

Se estudiaron 35 pacientes de la consulta externa de otorrinolaringología con acúfeno como síntoma principal. Los criterios de inclusión fueron: ser mayores de 18 años, con acúfeno de más de un mes de evolución como síntoma principal, idiopático o secundario a alguna de las siguientes enfermedades: hipoacusia súbita, hidrops endolinfático, cortipatías de origen

vascular o metabólico, presbiacusia y traumatismo acústico. Se excluyeron los pacientes con antecedente de otitis media, cirugía o neoplasia óticas.

Se obtuvieron los siguientes datos: edad, trastorno de base, tiempo de manifestación del acúfeno, audiometría inicial (PTA: promedio de tonos puros, y SRT: umbral de recepción de la palabra), audiometría subsecuente (PTA: promedio de tonos puros, y SRT: umbral de recepción de la palabra), acufenometría inicial (frecuencia y decibelios), acufenometría subsecuente (frecuencia e intensidad) y severidad del acúfeno (valoración subjetiva del paciente en cuestionarios inicial y subsecuente).

### Tamaño de la muestra

Treinta y cinco pacientes.

### Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años, con acúfeno de más de un mes de evolución como síntoma principal, idiopático o secundario a alguno de los siguientes padecimientos: hipoacusia súbita, hidrops endolinfático, cortipatías de origen vascular o metabólico, presbiacusia y traumatismo acústico.

### Criterios de exclusión

Pacientes con antecedentes de otitis media, cirugía o neoplasia ótica.

Menores de 18 años.

### Material

*Catéter:*

Aguja de venopunción calibre 22 G de 25 mm (Punzo-cat)

*Jeringa:*

De plástico, para insulina, de 1 mL (Dentilab)

*Tubo de ventilación:*

Shepard, de Activent (Xomed)

*Microscopio:*

Zeiss Opmi 99

*Medicamentos:*

- Dipropionato de betametasona (5 mg/mL)/fosfato sódico de betametasona (2 mg/mL) (Cronolevel, Schering Plough Undra).

- Fosfato de dexametasona (8 mg/2 mL) (Alin, Chinoin)
- Lidocaína solución a 10% (Xilocaína en aerosol)
- Fenol al 70%

### Métodos

A los 35 pacientes se les realizó el siguiente protocolo de estudio:

- Historia clínica.

### Cuadro 3. Cuestionarios

#### Cuestionario inicial

- ¿Por cuánto tiempo ha tenido acúfeno?
  - Menos de 6 meses.
  - De 6 meses a 1 año.
  - De 1 a 2 años.
  - De 2 a 5 años.
  - Más de 5 años.
- ¿Cuál es el oído afectado?
  - Oído derecho.
  - Oído izquierdo.
  - Ambos oídos.
  - No se puede determinar.
- Por favor, asigne una calificación a la severidad de su acúfeno:
 

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----
- ¿Tiene usted pérdida auditiva asociada? ¿En qué oído?
  - Oído derecho.
  - Oído izquierdo.
  - Ambos oídos.
- Por favor, describa su acúfeno. ¿A qué se parece?
  - Exposición a ruido intenso.
  - Exposición a ototóxicos.
  - Antecedente de traumatismos craneales.
  - Cirugía otológica previa.
  - Enfermedad de Meniere.
- El acúfeno que usted padece:
  - Interfiere con la audición.
  - Interfiere con la concentración.
  - Interfiere con el sueño.
- Por favor, describa los tratamientos que ha recibido anteriormente para el acúfeno:

#### Cuestionario de seguimiento

- Por favor, asigne una calificación a la severidad de su acúfeno:
 

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----
- Percibe que su acúfeno:
  - Mejóro notablemente.
  - Mejóro moderadamente.
  - Mejóro poco.
  - Quedó igual.
  - Empeoró.
- Por favor, diga si las características de su acúfeno tuvieron alguna variación (tipo de sonido, intensidad, frecuencia, etcétera).
- Por favor, mencione si se agregó alguno de estos síntomas:
  - Dolor persistente de oído.
  - Disminución persistente de la audición.
  - Vértigo o mareo nuevo.
  - Otro.
- Comentarios.

- Cuestionario inicial para evaluación del acúfeno.
- Exámenes de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos).

- Evaluación audiológica inicial: audiometría tonal, logaudiometría, acufenometría.
- Cuestionario de seguimiento para evaluación del acúfeno.
- Evaluación audiológica final.

A 26 pacientes se les administró dipropionato-fosfato de betametasona (Cronolevel) y a nueve, fosfato de dexametasona (Alin). La aplicación fue, en 27 pacientes, a través de punción directa de la membrana timpánica, y en ocho, mediante colocación de un tubo de ventilación conforme a las siguientes técnicas:

### Inyección intratimpánica por punción directa

Paciente en decúbito supino con la cabeza rotada y elevada 45 grados. Colocación de otoscopio metálico. Visualización microscópica de la membrana timpánica. Colocación de algodón impregnado con xilocaína en aerosol durante 10 minutos. Punción de la membrana timpánica en el cuadrante posterosuperior con Punzocat calibre 22 G de 25 mm de largo y jeringa de insulina. Administración de 0.5 mL del medicamento. Reposo del paciente en posición supina con la cabeza rotada durante 30 minutos evitando la deglución. Se realizaron dos aplicaciones por semana, durante cuatro semanas.

### Inyección intratimpánica a través de tubo de ventilación

Paciente en decúbito supino con la cabeza rotada y elevada 45 grados. Colocación de otoscopio metálico. Visualización microscópica de la membrana timpánica. Colocación de algodón impregnado con xilocaína en aerosol durante 10 minutos. Aplicación de fenol al 70% sobre el sitio a incidir. Miringotomía en el cuadrante posteroinferior. Colocación de tubo de ventilación y administración a través de éste de 0.5 mL del medicamento. Reposo del paciente en posición supina con la cabeza rotada durante 30 minutos, evitando la deglución. Se realizaron dos aplicaciones por semana durante cuatro semanas. El tubo de ventilación se retiró tras la última aplicación de medicamento. Se indicaron cuidados de oído seco. Control cada semana hasta verificar la regeneración e integridad de la membrana timpánica.

## Resultados

Se incluyeron en el estudio 35 pacientes, 18 hombres y 17 mujeres, con edades entre 20 y 77 años (promedio: 50 años), con los siguientes diagnósticos: hipoacusia súbita, acúfeno idiopático, presbiacusia, cortipatía vascular, traumatismo acústico o contusión laberíntica (figura 1). Del total, 16 pacientes manifestaron acúfeno con mayor intensidad en el oído derecho, 18 en el izquierdo y un paciente tuvo igual intensidad en ambos oídos. El tiempo de evolución del padecimiento base se enlista en el cuadro 4.

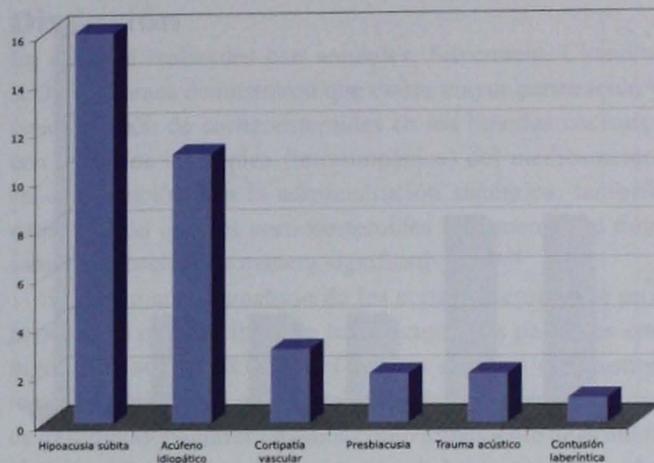


Figura 1. Diagnóstico.

Cuadro 4. Diagnóstico y tiempo de evolución de los padecimientos

Diagnóstico	Tiempo de evolución
Acúfeno idiopático	1 mes a 3.5 años
Hipoacusia súbita	1 mes a 4 años
Presbiacusia	2 y 4 años
Cortipatía vascular	2 a 4 años
Trauma acústico	8 meses y 3 años
Contusión laberíntica	2 meses

De los 11 pacientes (63.6%) con acúfeno idiopático, siete reportaron entre 10 y 80% de mejoría (figura 2). De los 16 pacientes con hipoacusia súbita, 13 (81.2%) mejoraron entre 20 y 80% (figura 3). Los dos pacientes con presbiacusia mejoraron en 30% (figura 4). Los tres pacientes con cortipatía vascular tuvieron entre 20 y 80% de mejoría (figura 5). Uno de los dos pacientes con traumatismo acústico mejoró en 40%. El paciente con contusión laberíntica mejoró en 20% (figura 4).

De los 35 pacientes incluidos en el estudio, 27 (77.1%) reportaron entre 10 y 80% de mejoría del acúfeno. Sólo ocho (22.8%) no mejoraron y en ningún caso el síntoma empeoró (figura 6). En 73% de los pacientes a quienes se aplicó fosfato-dipropionato de betametasona y 88% de los que recibieron fosfato de dexametasona se observó mejoría (figura 7).

Ninguno de los 19 pacientes con diagnóstico diferente de hipoacusia súbita mostró variaciones entre la audiometría inicial y la final. Los síntomas vestibulares que mostraban seis pacientes antes de iniciar el tratamiento desaparecieron completamente al término del mismo. Todos tuvieron vértigo transitorio de aproximadamente dos minutos de duración inmediatamente después de la administración del medicamento; el malestar disminuyó en intensidad y duración al aplicar el fármaco a temperatura corporal. Ninguno tuvo alteraciones persistentes en el equilibrio. Los 35 pacientes

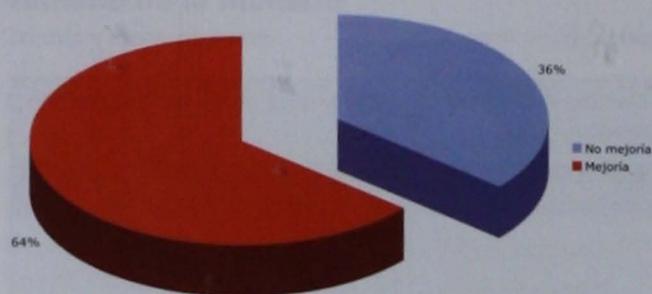
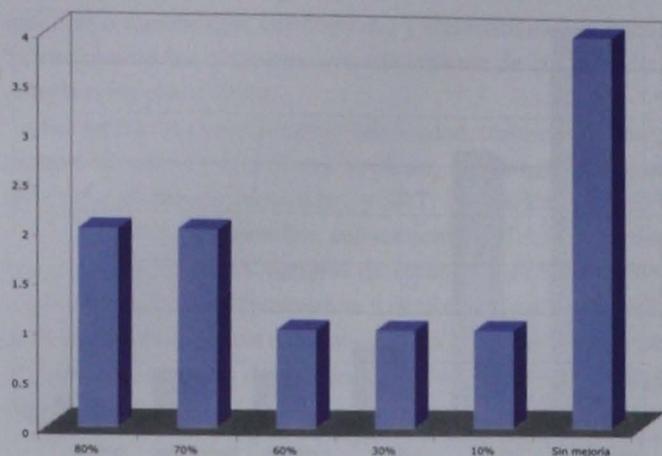


Figura 2. Acúfeno idiopático y su porcentaje de mejoría.

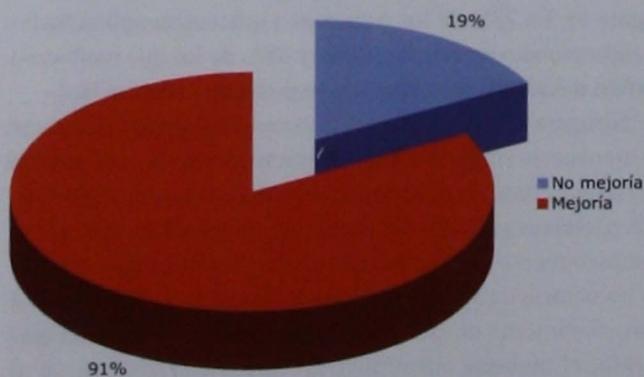
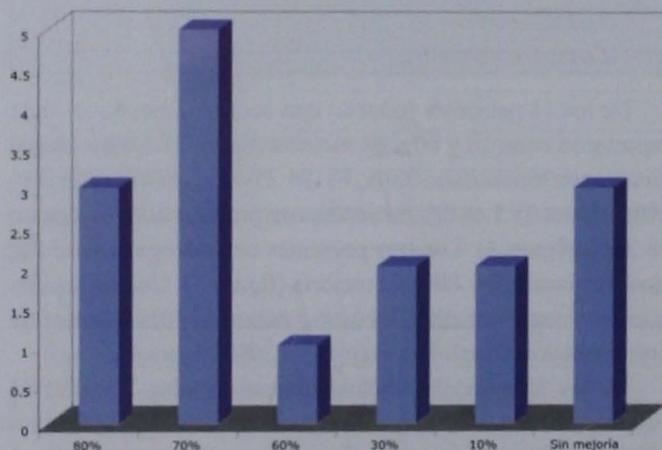


Figura 3. Hipoacusia súbita y su porcentaje de mejoría.

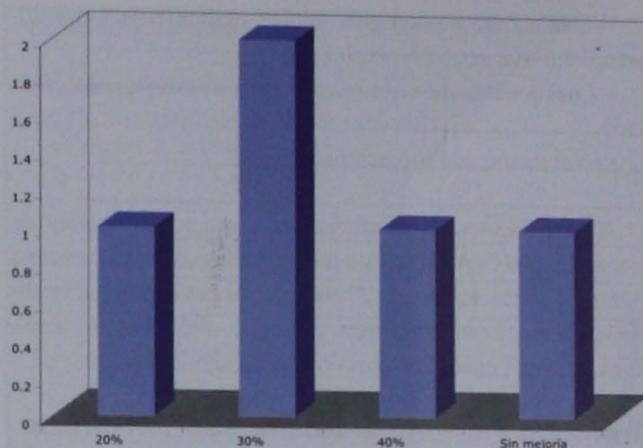


Figura 4. Presbiacusia, traumatismo acústico y contusión laberíntica, y su porcentaje de mejoría.

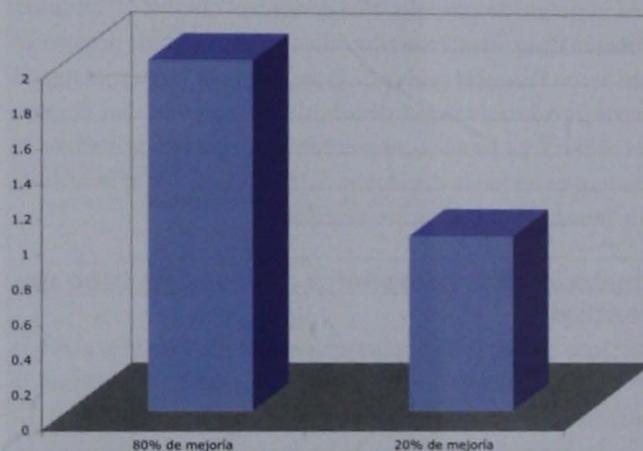


Figura 5. Cortipatía vascular y su porcentaje de mejoría.

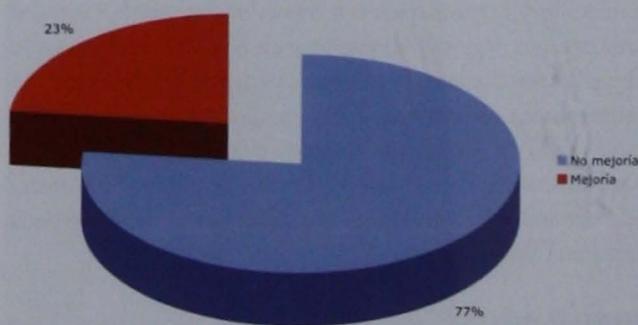


Figura 6. Resultado global (mejoría y no mejoría).

tuvieron dolor tipo ardoroso al recibir el medicamento, pero 31 dejaron de sentirlo después de las primeras tres aplicaciones. Los ocho pacientes a quienes se colocó un tubo de ventilación tuvieron retraso en el cierre de la perforación timpánica (entre 2 y 6 meses), pero ninguno quedó con perforación residual.

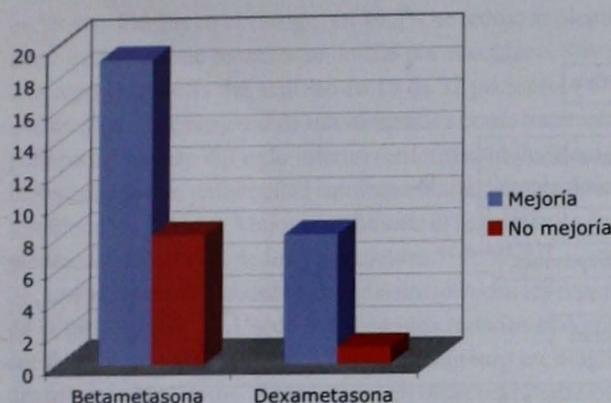
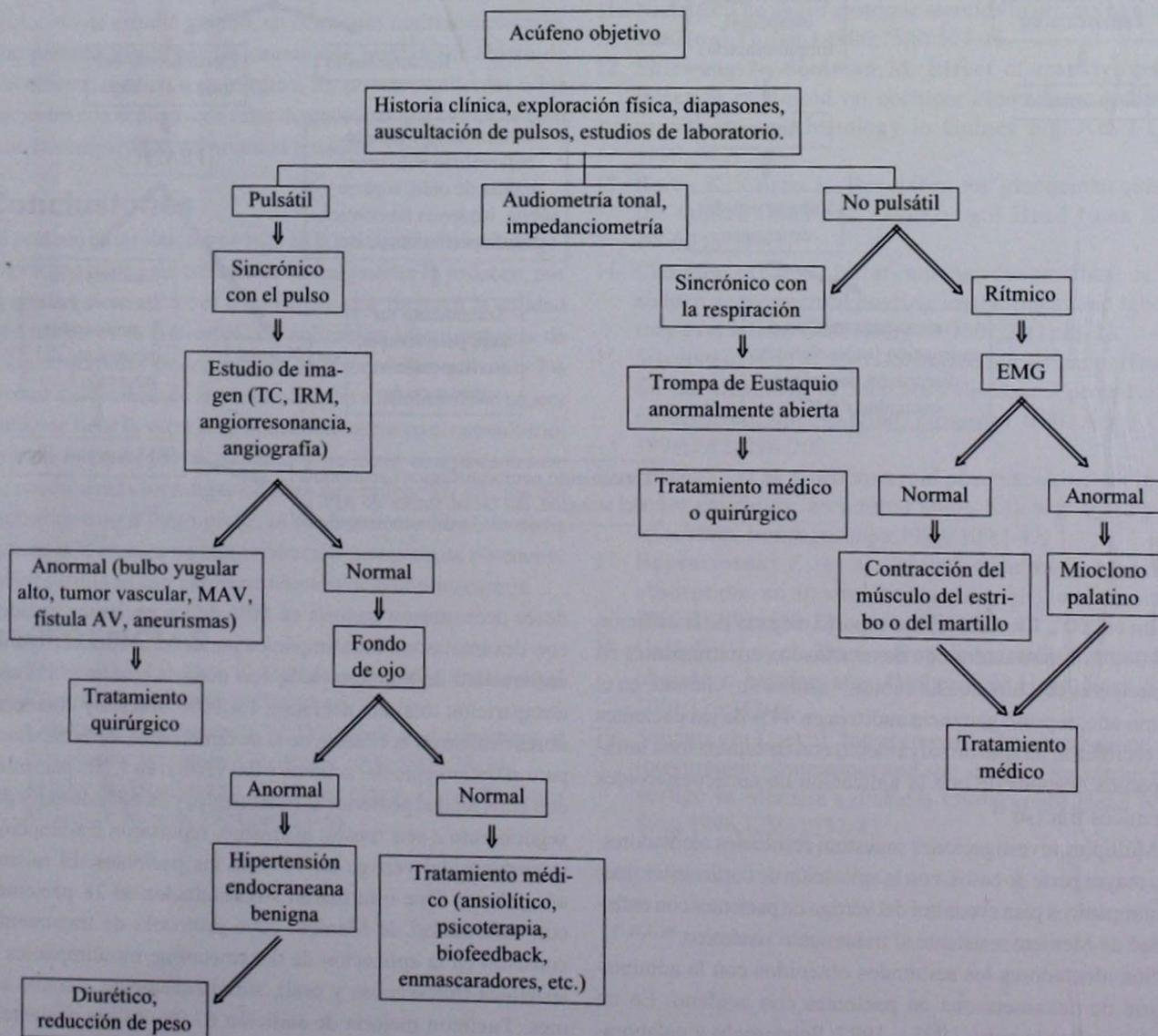


Figura 7. Resultado por medicamento (mejoría y no mejoría).

Cuadro 5. Protocolo para el acúfeno objetivo

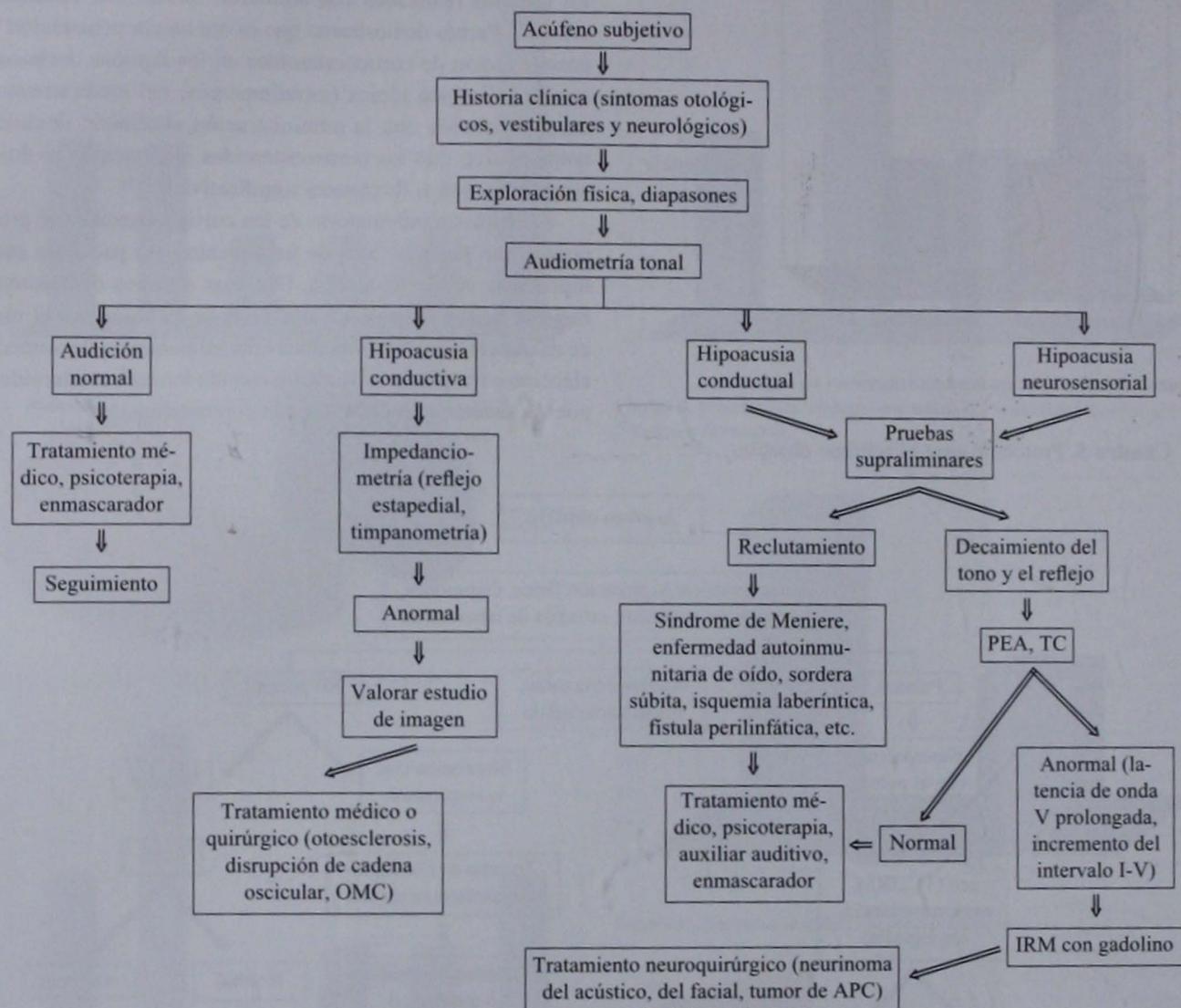


## Discusión

En estudios realizados con animales, Silverstein, Chandrasekhar y Parnes demostraron que existe mayor penetración y concentración de corticoesteroides en los líquidos cocleares con la aplicación tópica (intratimpánica) del medicamento, en comparación con la administración sistémica; también comprobaron que los corticoesteroides incrementan el flujo sanguíneo coclear de manera significativa.<sup>6,8,14,16</sup>

El efecto antiinflamatorio de los corticoesteroides se propone como primera línea de tratamiento para pacientes con hipoacusia súbita idiopática. Diversos estudios demuestran mejoría significativa en los umbrales de audición con el uso de dexametasona intratimpánica como tratamiento de primera elección o terapia de salvamento cuando los corticoesteroides por vía sistémica fracasan o están contraindicados.<sup>6,14,16,18</sup>

Cuadro 6. Protocolo para el acúfeno subjetivo



En el 2001, Chandrasekhar reportó mejoría de la audición en 8 de 11 oídos tratados con dexametasona intratimpánica en 10 pacientes con hipoacusia súbita;<sup>14</sup> asimismo, Gianoli, en el mismo año, reportó ganancia auditiva en 44% de los pacientes que recibieron terapia de salvamento con dexametasona intratimpánica después de que la aplicación de corticoesteroides sistémicos fracasó.<sup>18</sup>

Múltiples investigaciones muestran resultados alentadores, en la mayor parte de casos, con la aplicación de corticoesteroides intratimpánicos para el control del vértigo en pacientes con enfermedad de Meniere resistente al tratamiento sistémico.<sup>10,15,16,19</sup>

Son alentadores los resultados obtenidos con la administración de dexametasona en pacientes con acúfeno. En un estudio realizado entre 1995 y 1997, Sennaroglu y colabora-

dores demostraron mejoría en 50% de los pacientes tratados con dexametasona intratimpánica para control del vértigo en enfermedad de Meniere (42% con mejoría parcial y 8% con desaparición total del acúfeno). En 1996, Sakata y colaboradores evaluaron la eficacia de la dexametasona intratimpánica para el tratamiento del acúfeno y del vértigo en 1,266 pacientes con enfermedad posterior al tratamiento, y en 68% después del seguimiento a seis meses; asimismo, reportaron disminución importante del vértigo en 78% de los pacientes. El mismo año, Shea y Gee informaron sus resultados en 28 pacientes con enfermedad de Meniere cuyo protocolo de tratamiento consistió en la aplicación de dexametasona intratimpánica y sistémica (intravenosa y oral), simultáneamente, durante un mes. Tuvieron mejoría de audición 67.9% de sus pacientes,

en 96.4% disminuyó el vértigo, en 89.3% se redujo la plenitud aural y 82.1% sintió menores molestias por el acúfeno. Silverstein reportó mejoría del acúfeno en 15 de 32 pacientes (47%) que recibieron dexametasona intratimpánica como tratamiento para padecimiento del oído interno (enfermedad de Meniere, hipoacusia súbita, enfermedad autoinmunitaria del oído interno y acúfeno idiopático). Mejoraron durante el seguimiento (promedio: 4.7 meses) 13 de los 15 pacientes.<sup>6,8,10,14,15,18,19</sup>

Los resultados de nuestro estudio coinciden con los reportes de la bibliografía: 77.1% de los pacientes tratados con corticoesteroide trastimpánico mejoraron el acúfeno; en ninguno desapareció el síntoma. Al igual que en otras investigaciones en que se han aplicado corticoesteroides trastimpánicamente para tratamiento de diversos padecimientos del oído interno, los pacientes no tuvieron complicaciones o reacciones secundarias de consideración.

El acúfeno requiere, en la mayor parte de los casos, un protocolo de estudio amplio, en ocasiones multidisciplinario, que permita identificar las causas que pueden ser objeto de tratamiento médico o quirúrgico. Proponemos abordar a los pacientes con acúfeno con rutas diagnósticas que sirvan de guía ante la complejidad del síntoma (cuadros 5 y 6).

## Conclusiones

El acúfeno es un síntoma común en la práctica otorrinolaringológica que tiene gran trascendencia en quienes lo padecen, por lo que requiere opciones terapéuticas que mejoren la calidad de vida de estos pacientes. La aplicación intratimpánica de corticoesteroides es una opción de tratamiento que evita los efectos indeseables de la administración sistémica. Este procedimiento tiene la ventaja de poder efectuarse en el consultorio, es bien tolerado por el paciente y no tiene complicaciones. Se necesita más investigación para determinar los efectos del procedimiento a largo plazo, el medicamento ideal, la dosis óptima y la técnica de administración que permita obtener el mejor resultado con el menor número de complicaciones.

## REFERENCIAS

- Seidman M, Jacobson G. Update on tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29(3):455-65.
- Courtney N, Meyerhoff W. Diagnosis and treatment of this elusive symptom. *Geriatrics* 2003;58(2):28-34.
- Jackler R, Brackmann D. *Neurotology*. 1<sup>st</sup> ed. St Louis Missouri: Mosby, 1994;pp:153-66.
- Lockwood A, et al. Current concepts: tinnitus. *NEJM* 2002;347(12):904-10.
- Dobie R. A review of randomized clinical trials in tinnitus. *Laryngoscope* 1999;109:1202-9.
- Silverstein H, et al. Intratympanic steroid treatment of inner ear disease and tinnitus (preliminary report). *Ear Nose Throat J* 1996;75(8):468-88.
- Nordang L, Linder B. Morphologic changes in round window membrane after topical hydrocortisone and dexamethasone treatment. *Otol Neurotol* 2003;24(2):339-43.
- Doyle K, et al. Intratympanic steroid treatment: a review. *Otol Neurotol* 2004;25(6):1034-9.
- Silverstein H, et al. Inner ear perfusion and the role of round window patency. *Am J Otol* 1997;18(5):586-9.
- Barrs D, et al. Intratympanic steroid injections for intractable Meniere's disease. *Laryngoscope* 2001;111(12):2100-4.
- Nadel D. The use of systemic steroids in otolaryngology. *Ear Nose Throat J* 1996;75(8):504-16.
- Shirwany N, Seidman M. Effect of transtympanic injection of steroid on cochlear blood flow. Auditory sensitivity, and histology in Guinea pig. *Am J Otol* 1998;19(2):230-5.
- Rarey K, Curtis L. Receptors for glucocorticoids in the human inner ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;115:38-41.
- Chandrasekhar S. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otol Neurotol* 2001;22(1):18-23.
- Silverstein H, et al. Dexamethasone inner ear perfusion for the treatment of Meniere's disease: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *Am J Otol* 1998;19(2):196-201.
- Parnes L, et al. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999, 109:1-17.
- Becvariovski Z, et al. Round window gentamicin absorption: an in vivo human model. *Laryngoscope* 2002;112(9):1610-13.
- Gianoli G, et al. Transtympanic steroid for treatment of sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:142-6.
- Sennaroglu L, et al. Intratympanic dexamethasone, intratympanic gentamicin and sac surgery for intractable vertigo in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;125(5):537-43.

## Enfermedades de herencia mitocondrial que cursan con sordera (segunda parte)

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

### Resumen

El mundo y el conocimiento de las enfermedades de herencia mitocondrial son cada vez más completos. Los hallazgos seguirán haciendo que la medicina y la genética se transformen y evolucionen hasta límites insospechados. En esta revisión se analizan los factores mitocondriales relacionados con las sorderas, desde las puras de herencia mitocondrial hasta la ototoxicidad. Esperamos que el compendio ayude a entender este complejo proceso.

#### Palabras clave:

enfermedades de herencia mitocondrial,  
sordera.

### Abstract

Mitochondrial hereditary diseases world and knowledge are more and more complete. Findings will continue transforming and evolving medicine and genetics till unsuspected frontiers. This review analyzes mitochondrial factors associated with deafness, since pure hereditary mitochondrial till ototoxicity. We hope this synopsis help to understand this complex process.

#### Key words:

mitochondrial hereditary diseases,  
deafness.

### Introducción

Las enfermedades de herencia mitocondrial comprenden un grupo heterogéneo de padecimientos, cuyas manifestaciones clínicas son muy variadas. Éstas pueden aparecer al nacimiento o en la edad adulta y la disfunción mitocondrial primaria se comprueba mediante exámenes morfológicos, bioquímicos y genéticos. El inicio de los síntomas ocurre desde la embriogénesis y produce malformaciones congénitas. Las enfermedades suelen ser neurológicas y más específicamente neuromusculares.

Las manifestaciones de dichos padecimientos son muy variadas, ya que pueden afectar varios órganos y tejidos (esta es una de sus principales características). La explicación es lógica porque la síntesis de ATP se produce en todos los órganos y tejidos y a lo largo de la vida.

Un signo característico en la mayor parte de los síndromes es la coexistencia de fibras rojas-rasgadas en la biopsia muscular. Estas fibras musculares, al teñirse con colorante tricrómico

de Gomori, aparecen de color rojo en la periferia debido a la acumulación de mitocondrias y lípidos en dicha zona. Desde el punto de vista bioquímico, los pacientes manifiestan acidosis metabólica en forma crónica, hiperlactecemia (en reposo o con pruebas de estimulación) y elevadas concentraciones de ácido láctico-pirúvico.<sup>41</sup>

La mayor parte de los padecimientos mitocondriales involucran varios síntomas, los cuales se clasifican en dos grupos:

1) Alteraciones primarias del ADNmt: implica mutaciones que afectan algunos componentes de la cadena respiratoria o de los ARN de transferencia; esto altera la producción de energía en varios órganos, como el corazón, el cerebro y los músculos.

2) Enfermedades relacionadas con alguna alteración del ADN transmitida por herencia mendeliana; estas se subdividen en:

- a) Alteración de las proteínas mitocondriales.
- b) Alteración de la comunicación entre los dos genomas.

\* Laboratorio de genética. División de investigación, subdirección de enseñanza e investigación, Instituto de la Comunicación Humana. Centro Nacional de Rehabilitación, SS, México.

**Correspondencia:** Dr. Juan E. Domínguez-Aburto López. Laboratorio de Genética. División de Investigación, Subdirección de Enseñanza e Investigación, Instituto Nacional de Rehabilitación. Calzada México-Xochimilco núm. 289, colonia Arenal de Guadalupe, CP 14389, México, DF. Tel. 5599-1000, ext. 19215. E-mail: jedal@salud.gob.mx

c) Alteraciones en la transferencia de proteínas mitocondriales.<sup>42</sup>

A partir de 1988 se describieron las enfermedades que alteran el ADNmt; desde entonces se han detectado 150 mutaciones, más de 100 deleciones y cerca de 50 mutaciones puntuales.<sup>43</sup>

Esta revisión analiza las enfermedades hereditarias que cursan con sordera o sorderas puras de herencia mitocondrial.

### Enfermedades que cursan con sordera o hipoacusia

Es frecuente que la hipoacusia se manifieste como síntoma adicional en algunas miopatías sindrómicas originadas por defectos en el ADNmt. Por lo general, las mutaciones mitocondriales expresan diferentes cuadros clínicos o fenotipos en diferentes familias o pacientes. El ejemplo más impresionante de esta pleiotropía genética es la mutación del nucleótido 3243 A->G. Este sustituye una adenina por una guanina y produce las siguientes enfermedades, según diferentes factores: 1) MELAS: miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios de accidentes cerebrovasculares; 2) MERRF: epilepsia mioclónica relacionada con fibras rojas rasgadas; 3) MIDD: diabetes y sordera heredada por la madre; y 4) PEO: oftalmoplejía externa progresiva (sin sordera).

### Síndrome MELAS: miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios de accidentes cerebrovasculares

El pronóstico es malo en los pacientes con el síndrome completo (cuadro 1). En la biopsia muscular se observan, generalmente,

las características "fibras rojas rasgadas", que son de gran ayuda para establecer el diagnóstico. La tomografía axial computada muestra áreas hipodensas en los hemisferios cerebrales (episodios agudos) y calcificaciones en los ganglios basales. Los estudios posmortem han demostrado encefalomalacia, licuefacción cortical microquística y calcificaciones de los ganglios basales.<sup>44</sup> Los eventos apoplejiformes y los vómitos lo diferencian del MERRF y del síndrome de Kearns-Sayre. El MELAS es un trastorno progresivo que se ha descrito en hermanos. Los estudios bioquímicos del músculo demuestran defectos múltiples en la cadena respiratoria, donde los complejos afectados con mayor frecuencia son el I (80% de los pacientes), III y IV.<sup>42</sup>

### Síndrome MIDD: diabetes-sordera transmitida por la madre o síndrome de Ballinger-Wallace (diabetes mellitus tipo 2 con sordera)

Se han descrito varias familias con diabetes mellitus, donde las mutaciones mitocondriales se encuentran en el nucleótido 3243 A->G (cuadro 2).<sup>54</sup> Éste sustituye una adenina por una guanina en el gen ARNt leu (dicha mutación es también la más frecuente en el síndrome MELAS), el cual se ha detectado muy poco en los pacientes diabéticos.<sup>55,56</sup>

En 1992 se describió el caso de una familia donde la abuela, la madre con seis hijos y una nieta heredaron la diabetes y la sordera. El padecimiento se origina entre la segunda y tercera décadas de la vida. El tipo de sordera es neurosensorial, de inicio tardío y es secundaria a la diabetes.<sup>49</sup>

La diferencia entre los fenotipos MIDD y MELAS sigue discutiéndose. La mutación se ha detectado también en los

**Cuadro 1.** Sinopsis clínica de la miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios de accidentes cerebrovasculares o síndrome MELAS

	Datos clínicos	Referencias
Neurología	Episodios de isquemia cerebral transitoria (producen dolor de cabeza súbito); migraña intermitente; crisis convulsivas e ictus cerebrales que asemejan apoplejías y causan hemiparesias alternantes con lateralidad; demencia; encefalopatía.	41-44
Muscular	Miopatía	41-43
Gastrointestinal	Vómito esporádico	42, 43
Audición	Hipoacusia bilateral neurosensorial progresiva (30% de los casos).	45
Ojos	Catarata bilateral. Hemianopsia, ceguera cortical	41
Desarrollo	Pacientes con talla baja, masa muscular reducida.	44
Metabólicos	Acidosis láctica; diabetes (ocasional)	41, 43
Laboratorio	Elevados residuos de lactato sérico que se incrementan con el ejercicio. En la biopsia, fibras musculares de rojo-rasgadas.	43, 44
Evolución	Al nacimiento y en la infancia son normales; durante el desarrollo se detiene súbitamente entre los 5 y 15 años y reaparece a los 40 años de edad.	41-43, 46, 47
Genética	Herencia mitocondrial debida a la mutación 3243A->G en el gen ARNt Leu (80% de los casos). Se han detectado diez sitios de mutación en el mismo gen (ARNt Leu el 3256C->T; 3771T->C; 3291 T->C), en el gen CPIII (9957T->C) y en MTND6 (MTND5, 14453G->A).	42, 43, 47, 48

**Cuadro 2.** Sinopsis clínica del síndrome de diabetes-sordera, transmitido por la madre

Datos clínicos		Referencias
Metabólico	Diabetes mellitus (inicia en la cuarta década de la vida).	49-52
Audición	Sordera neurosensorial (inicia en la adolescencia; produce daño en la función vestibular).	42, 50, 52
Ojos	Degeneración retinopigmentaria. Agudeza visual normal. Estrechez concéntrica de los campos visuales. Oftalmoplejía externa.	50, 52
Laboratorio	Hiper glucemia.	50, 52
Neurología	Vértigo, marcha inestable, disartria, ataques.	53
Miscelánea	Mutaciones en la cadena L, cuyo resultado es el deterioro de la replicación del ADNmt.	50, 51
Genética	Herencia mitocondrial ocasionada por la mutación del gen ARNt (Leu-UUR), en el nucleótido 3243 A->G. Manifestaciones heterogéneas.	49, 50, 52

familiares asintomáticos de los pacientes afectados, en los que se hereda por la madre<sup>57</sup> y en los pacientes con otros fenotipos.<sup>58</sup> Además, se han encontrado otras mutaciones para MIDD en la posición 8334 y otros puntos de mutación.<sup>54</sup>

En un estudio compararon la concentración heteroplásmica y la cantidad de ADN sanguíneo colectado al momento del estudio y un año y medio a seis años después, de 18 individuos con la mutación. Los resultados demostraron cambios en el porcentaje de heteroplasmia de 17 pacientes.<sup>59</sup>

### MERRF: epilepsia mioclónica relacionada con fibras rojas-rasgadas

La mutación más frecuente se expresa en el gen ARNt lys (90% de los casos), donde el nucleótido 8344 A->C sustituye una adenina por una citocina. Parece que el umbral auditivo de la enfermedad es de 85%, pues la mutación se expresa en todas las moléculas del ADNmt para que se manifiesten los síntomas (cuadro 3).<sup>65,66</sup>

Aun cuando el defecto genético se transmite por la madre, suele ser grande la variación clínica en el árbol genealógico (incluidos los tipos heteroplásmicos del DNAm, algunos naturales y otros mutantes). Las alteraciones bioquímicas son

frecuentes en el músculo esquelético; éstas sugieren una distribución no casual de los tipos natural y mutante de ADNmt en una célula muscular.

### Síndrome de Kearns-Sayre (KSS)

También se denomina oftalmoplejía, degeneración pigmentaria de la retina, cardiomiopatía o síndrome oculocraniosomático, y síndrome de oftalmoplejía plus (cuadro 4).

No existe una clara relación entre el fenotipo y el tamaño o porcentaje del ADNmt suprimido, pues la misma pérdida origina fenotipos diferentes. La mayor parte de las pérdidas se flanquean por repeticiones directas de longitud variable (3 a 13 nucleótidos). Esto sugiere que la pérdida se produce por errores durante el proceso de replicación, los cuales son dependientes de las repeticiones. La pérdida de genes, especialmente los ARNt, hace que el ADNmt no se traduzca; por lo tanto, dependen de la complementación de las moléculas normales de ADNmt.

### Atrofia óptica de Leber (LHON)

Sus nombres alternativos son neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON) o distonía y atrofia hereditaria de Leber (cuadro 5).

**Cuadro 3.** Sinopsis clínica de la epilepsia miocrónica relacionada con las fibras rojo-rasgadas

Datos clínicos		Referencias
Neurología	Epilepsia <i>mioclonus</i> , ataxia cerebelar, espasticidad, convulsiones generalizadas o focales; crisis de ausencia, atónicas, tónico-clónicas. Demencia ocasional; neuropatía periférica.	42, 60
Muscular	Debilidad muscular, miopatías, cardiomiopatía.	42, 60
Cardiología	Cardiomiopatía, hipertrofia septal asimétrica relacionada con anomalías de la motilidad.	41, 42, 61
Audiología	Hipoacusia sensorineural	42, 62
Laboratorio	En la biopsia, fibras musculares rojo-rasgadas y fibras de tinción negativas al citocromo C; concentraciones elevadas de piruvato y lactato. Defectos en la traducción de los genes del ADNmt.	42, 60, 63
Desarrollo	Pacientes de talla baja. Inicia entre la niñez y la vida adulta (20 años de edad), es progresiva.	41, 42, 62
Miscelánea	Los complejos respiratorios afectados con mayor frecuencia son el I, III y IV.	60
Genética	Herencia mitocondrial, la mutación ocurre en el gen ARNt lys, en el nucleótido 8344 A->C. Se ha reportado otra mutación en el nucleótido 8356 T->C del mismo gen.	62, 64

**Cuadro 4.** Sinopsis clínica del síndrome de Kearns-Sayre

Datos clínicos		Referencia
Crecimiento	Estatura pequeña.	67
Ojos	Oftalmoplejía progresiva externa crónica, inicia a los 15 años de edad (es el primer síntoma que se manifiesta). Retinopatía pigmentaria, pérdida visual.	43, 67-69
Audición	Hipoacusia neurosensorial.	43, 67, 68
Cardiología	cardiomiopatía con bloqueos de tipo variable (conducción intraventricular prolongada, de rama o atrioventricular completa; síncope, paros cardíacos e insuficiencia cardíaca).	43, 67, 68
Neurología	Síndrome cerebeloso, degeneración cerebral esponjosa, ataxia y demencia.	68, 70
Músculos	Talla baja, debilidad de los músculos faciales, faríngeos, tronco y extremidades.	67, 70
Laboratorio	Marcado incremento de las proteínas del fluido cerebroespinal (mayor a 100 mg/dL); acidosis láctica, fibras rojo-rasgadas.	43, 68
Genética	Pérdida única de 5-kB en el ADNmt y el gen MMML2, incluidas las secuencias para cuatro subunidades del complejo I y para dos de los complejos IV y V. El umbral de acción de las moléculas de ADNmt es de 75%.	7, 43, 70

**Cuadro 5.** Sinopsis clínica de la atrofia óptica de Leber

Ojos	Atrofia óptica, pérdida visual central súbita; al inicio: inflamación del disco óptico, defecto del campo visual central largo.
Cabeza	Al inicio, dolores de cabeza.
Neurología	Atonía de inicio temprano; lesiones bilaterales de los ganglios basales.
Cardiología	Arritmia cardíaca.
Miscelánea	Inicia entre la segunda y tercera décadas de la vida.
Genética	Herencia mitocondrial más la acción de múltiples loci.

La LHON produce pérdida indolora de la visión central entre los 12 y 30 años de edad. Ambos ojos se afectan al mismo tiempo. Los hombres no transmiten el gen a ninguno de sus hijos, pero las mujeres lo transmiten, con la mutación, a toda su descendencia, independientemente del sexo.

Este padecimiento se manifiesta a media vida, se distingue por pérdida aguda o subaguda de la visión central, subsiguiente con escotoma central y ceguera. La enfermedad se relaciona con varias mutaciones en el ADNmt. Éste funciona de forma independiente o en concomitancia con alguna de las enfermedades anteriores. Las 19 variantes alélicas se muestran en el cuadro 6.

Las mutaciones del ADNmt, identificadas en las familias con LHON, suelen confundirse con su patogenia. Se ha demostrado que existen tres mutaciones primarias en los pares de bases 11778, 3460 y 14484 de 90% de las familias. La mutación en el sitio 14484 se relaciona con pronóstico visual satisfactorio para los pacientes afectados, además de utilizarse en futuras investigaciones para la patogénesis de LHON.<sup>71</sup>

**Cuadro 6.** Variantes alélicas del DNAm

MTATP6\*LHON9101C  
 MTCOI\*LHON7444A  
 MTND1\*LHON3394C  
 MTND1\*LHON4160C  
 MTND2\*LHON5244A  
 MTND5\*LHON13708A  
 MTND6\*LHON14484A  
 MTCO3\*LHON9438A  
 MTCYB\*LHON15257A  
 MTND1\*LHON3460A  
 MTND1\*LHON4216C  
 MTND4\*LHON11778A  
 MTND5\*LHON13730A  
 MTCO3\*LHON9804A  
 MTCYB\*LHON15812A  
 MTND1\*LHON4136G  
 MTND2\*LHON4917G  
 MTND4L\*LHON10663C  
 MTND6\*LDYT14459A

Todas las mutaciones asociadas con LHON han sido sin sentido en el complejo I, III y IV. Esto sugiere que dichas enfermedades resultan de un defecto en la cadena respiratoria. El análisis del complejo I de pacientes con la mutación MTND4\*LHON11778A indica que el defecto ocurre durante la interacción de las enzimas que generan NADH. En los estudios polarográficos que usaron sustratos afines con NADH se redujo 55% la tasa de respiración de las mitocondrias musculares<sup>72</sup> y 77% las linfoblásticas.<sup>73</sup> Los ensayos directos con NADH-ubiquinona-oxidoreductasa (músculos esquelético) y mitocondria linfoblástica fallaron para detectar la deficiencia.<sup>72</sup>

Al analizar el complejo I de pacientes con MTND1\*LHON3460A se demostró marcada deficiencia en su actividad. La actividad de rotenona disminuyó en 80%

con NADH-ubiquinona-oxidoreductasa en las mitocondrias linfoblásticas y plaquetarias.<sup>73,74</sup>

También se identificó la deficiencia del mismo complejo en un árbol genealógico australiano, cuyo haplotipo de ADNmt fue MTND1\*LHON4160C + MTND6\*LHON14484A. El análisis de las mitocondrias plaquetarias demostró que cuatro miembros de la familia disminuyeron en 79% las concentraciones de NADH-coenzima Q-oxidoreductasa.<sup>75</sup>

### Tubulopatía renal, diabetes mellitus y ataxia cerebelar ocasionada por duplicación del ADNmt

En 1992 se reportó el caso de dos hermanas con hipodesarrollo durante su primer año de vida; en éstas se observó tubulopatía proximal grave, poliuria y deficiencia de potasio, sodio, calcio y cloro; pigmentación moteada en las áreas fotoexpuestas (antebrazos, piernas y mejillas) y episodios de eritrocianosis en los dedos y ortijos. Una hermana de mayor edad murió a causa de diarrea y deshidratación a la edad de cinco años. La segunda hermana tuvo un episodio grave de los mismos signos y síntomas a los tres años de edad. Después de sobrevivir a este cuadro manifestó parálisis muscular extraocular, ptosis y depósitos pigmentarios en la retina (electrorretinograma extinguido). Se detectó osteoporosis, raquitismo y hepatomegalia. A los cinco años de edad se diagnosticó diabetes mellitus. Gradualmente desarrolló ataxia cerebelar e hipotonía con sordera, ceguera, contracciones musculares súbitas y regresión psicomotora. Su muerte ocurrió a los ocho años de edad. En esta familia, la madre desarrolló paulatinamente parálisis de los músculos extraoculares, ptosis y degeneración tapetoretinal micropunteada en la madurez. Evolucionó a miopía, sordera y debilidad muscular después de su primer embarazo. En 1992 detectaron la duplicación de las moléculas de ADNmt mediante análisis de PCR. En la hermana identificaron deficiencia del complejo III en el músculo y en los linfocitos. Mediante análisis de Southern blot se comprobó la duplicación parcial heteroplásmica del ADNmt de 26 kilobases, incluidos un genoma mitocondrial completo y otro parcial con una sola alteración en la unión de los genes para ATPasa-6 y citocromo-b (cuadro 7).<sup>76</sup>

### DIDMOAD o síndrome de Wolfram (forma mitocondrial)

También se denomina diabetes mellitus e insípida con atrofia y sordera (forma mitocondrial) o DIDMOAD (cuadro 8).

Rotig demostró que los casos de DIDMOAD con inicio precoz de diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera tienen su base en una mutación mitocondrial. Describió el caso de un paciente con DIDMOAD concomitante con disminución heteroplásmica del ADNmt de 7.6 kb. La disminución se extendió desde el nucleótido 6466 hasta el 14134. El paciente manifestaba

**Cuadro 7.** Sinopsis clínica de la tubulopatía renal, diabetes mellitus y ataxia cerebelar ocasionada por la duplicación del ADN mitocondrial

Crecimiento	Alteración en el desarrollo
Urinario Piel	Tubulopatía proximal. Poliuria Pigmentación moteada en áreas fotoexpuestas. Eritrocianosis episódica en los dedos y ortijos.
Gastrointestinal Metabólicos	Diarrea, vómito; hepatomegalia. Deshidratación. Diabetes insulino-dependiente.
Ojos	Parálisis de los nervios extraoculares; ptosis, depósitos pigmentarios en la retina; ceguera; electrorretinograma extinguido.
Audición Esqueléticos Neurológicos	Sordera. Osteoporosis. Raquitismo. Ataxia, hipotonía, contracciones súbitas mioclónicas. Regresión psicomotora.
Laboratorio	Pérdida urinaria de sodio, potasio, calcio y cloro. Duplicación heteroplásmica parcial del ADNmt.
Herencia	Mitocondrial.

**Cuadro 8.** Sinopsis clínica del síndrome de Wolfram

Ojos	Atrofia óptica, ceguera.
Audición Neurología	Sordera sensorineural. Disfunción autonómica, nistagmo; retraso mental.
Endocrinología	Diabetes mellitus, diabetes insípida de inicio temprano.
Urología	Hidronefrosis; hidroureter; vejiga distendida.
Hematología	Anemia megaloblástica; anemia sideroblástica; neutropenia, trombocitopenia.
Laboratorio	Bajas concentraciones de vasopresina, tiamina pirofosfato eritrocítico, deficiente función de la tiamina pirofosfatocinasa. Disminución heteroplásmica del ADNmt. Hiperlactatemia media.
Herencia	Mitocondrial también autosómica recesiva.

hiperlactanemia que sugería algunas alteraciones en el DNAm y indicaba que el páncreas era el primer tejido blanco. Una de las sugerencias fue la creación de una proteína quimérica (mitad COX I y mitad ND5) que funcionara como anticuerpo anti-beta-islole.<sup>77</sup> Bunday y su grupo sugirieron que la inusual variedad

fonotípica, siempre entre la descendencia, y las manifestaciones se originaban por una enfermedad mitocondrial. Estos reportaron un paciente con DIDMOAD que tenía alteraciones bioquímicas y morfológicas en las mitocondrias; sin embargo, no encontraron anomalías en el ADNmt. En 1994 se describió el caso de un paciente de 19 años de edad con diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera neurosensorial unilateral. La mutación se identificó en el punto 11778 y el resultado más frecuente fue la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON).<sup>78</sup> Pilz y su grupo sugirieron que el fenotipo DIDMOAD pudo resultar de la mutación en el sitio 11778, heredada por la madre, o de alguna mutación, no detectada, en el mismo genoma mitocondrial u otra del genoma nuclear.<sup>79</sup>

En 1996 se comprobó que la mutación del gen localizado en la región 4p16 predispone múltiples alteraciones del ADNmt en las familias con el síndrome de Wolfram. Estos fueron los primeros hallazgos que implicaron ambos genomas en una enfermedad recesiva.<sup>80</sup>

En ocho pacientes se identificó el punto de mutación del ADNmt relacionado con MELAS, MERRF y LHON. También se buscó algún defecto adicional en el ADNmt, mediante el análisis de Southern blot, para detectar la longitud de las mutaciones, "rearreglos", PCR-SSCP, secuencia directa de los genes ND (complejo I de la cadena respiratoria), los 22 ARNt y una parte del gen *cyt b* para mutaciones desconocidas. En un estudio se compararon las variantes del ADNmt de los pacientes con DIDMOAD y LHON. Los hallazgos demostraron que en el grupo control se caracterizaron 29 sitios polimórficos en los genes ND y ARNt identificados en los principales haplotipos caucásicos. Esto indicó que la mayoría de los pacientes con DIDMOAD manifiesta las mutaciones secundarias de LHON y que ambos (DIDMOAD y LHON) se concentran en dos diferentes haplotipos mitocondriales definidos por polimorfismos genéticos (ND y ARNt). Las manifestaciones clínicas correspondieron a diferentes porciones de las variantes de ADNmt que funcionaban como haplotipos predisponentes, cuyo factor de riesgo era elevado para padecer la enfermedad.<sup>81,82</sup>

### Sorderas de herencia mitocondrial no sindrómicas

Las hipoacusias también pueden originarse por mutaciones mitocondriales. Esto se demostró por los hallazgos de varias mutaciones en el ADNmt de las familias con hipoacusia heredada maternalmente (no sindrómica) como único dato clínico.

### Sordera neurosensorial progresiva no sindrómica con queratoderma palmoplantar

En 1994 Reid y colaboradores reportaron un nuevo punto de mutación mitocondrial en una familia con sordera neurosensorial heredada maternalmente. La enfermedad era progresiva, poslin-

gual e implicaba altas frecuencias. La mutación se detectó en el nucleótido 7445 del gen *MTTS1*, donde una adenina se sustituye por una guanina.<sup>83</sup> Sevier y su grupo encontraron queratoderma relacionado con sordera en algunos familiares de los pacientes. Los estudios en Escocia, Nueva Zelanda y Japón no advirtieron este hecho, donde ocurría la mutación en el mismo punto. La penetración y expresión varía entre los individuos y sugiere la relación de factores genéticos o ambientales.<sup>84</sup>

En 1998 se identificó que la mutación afecta la subunidad COI del citocromo C oxidasa y se estableció que el umbral de la enfermedad era de 70%. Esto indicó que, en condición homoplásmica, se afectaban las subunidades de NADH deshidrogenada (complejo I); por lo tanto, puede tener función sinérgica para defectos ectodérmicos adicionales.<sup>84-86</sup>

### MDM1: sordera mitocondrial modificada en el gen I

Es una sordera neurosensorial progresiva que se inicia en la infancia. Su herencia implica un modelo de dos locus que funcionan al mismo tiempo: uno autosómico recesivo y una mutación mitocondrial.

Jaber y su grupo, reportaron el caso de una familia árabe-israelí con sordera hereditaria. El árbol genealógico comprendía 55 sujetos sordos (29 hombres y 26 mujeres), cuyo antepasado común era del sexo femenino. La sordera tenía periodo progresivo y, por lo general, aparecía al nacimiento o durante la niñez. La audiometría era compatible con sordera neurosensorial grave a profunda. El análisis de segregación formal sugirió que la sordera se relacionaba con el modelo 2-locus, distinguido por la mutación simultánea de un gen autosómico recesivo y un gen mitocondrial. El análisis del ADNmt no tuvo alguna pérdida o duplicación para que ocurriera heteroplasmia.<sup>87</sup> Prezant y col reportaron los estudios bioquímicos enfocados en la función mitocondrial. Posteriormente detectaron la mutación homoplásmica en la posición 1555A->G del gen *ded ARNr 12S* en los miembros de esta familia.<sup>88,89</sup> Los individuos con la mutación tenían fenotipos similares, su rango de sordera era profundo y la audición normal. Estudios subsecuentes demostraron los hallazgos genéticos y bioquímicos de la función del ADNn.<sup>90-92</sup> Bykhovskaya y su grupo, no encontraron regiones cromosómicas que contribuyeran con alguna variante a la expresión fenotípica de la mutación mitocondrial. Los autores sugirieron una mutación mitocondrial homoplásmica en una sola descendencia que vivió en un ambiente similar; sin embargo, la penetrancia de una mutación mitocondrial depende de la interacción de varios genes nucleares.<sup>93</sup>

En otra investigación obtuvieron 47 muestras de ADNn de los integrantes de cinco familias de España, una de Italia y otra de Finlandia con sordera no sindrómica matrilineal. Los

autores detectaron la región de marcadores D8S277, D8S561 y D8S1819. Esta fue la primera identificación de un locus modificante para una enfermedad de ADNmt que apoyó el concepto de padecimientos mitocondriales de herencia compleja. El gen modificante era de susceptibilidad y quizá no originaría la enfermedad en ausencia de homoplasmia para la mutación de 1555A-G.<sup>94</sup>

Nadeau analizó los genes modificantes de ratones y humanos, y comprobó sus funciones en la penetrancia.<sup>95,96</sup>

### Hipoacusia neurosensorial

Hutchin reportó una mutación heteroplásmica donde se sustituyó una timina por una citocina en el nucleótido 7510 del gen MTT51 que afectó a una familia con hipoacusia neurosensorial. El patrón de herencia lo transmitió la madre y la mutación afectó la base del tallo aceptor del ARNt (este fue el único reporte al respecto).<sup>86</sup>

### Otros aspectos relacionados

Un síndrome es una serie de características que siempre o casi siempre se encuentran en una enfermedad. Por ejemplo, cuando una sordera es hereditaria y no manifiesta otras particularidades adicionales se denomina sordera no sindrómica.

A continuación se mencionan algunos factores que predisponen las sorderas.

### Ototoxicidad de la estreptomina

Los aminoglucósidos, en particular la estreptomina, son capaces de producir sordera. Varios autores han demostrado que la estreptomina produce sordera con dosis mínimas. Los pacientes que tuvieron esta afección involucraban a la madre y los hijos, y se pensó que la transmisión hereditaria podía ser de origen multifactorial.<sup>97,98</sup> En 1989 Higashi revisó los árboles genealógicos de dichos pacientes y demostró la herencia mitocondrial, al notar que este rasgo lo transmitían exclusivamente las mujeres.<sup>99</sup>

El mecanismo de ototoxicidad de los aminoglucósidos se debe a la interferencia en la producción de ATP de las células pilosas de la cóclea. Los aminoglucósidos incluyen a la kanamicina, gentamicina, neomicina y estreptomina.<sup>100</sup>

El ribosoma mitocondrial bacteriano, en la cóclea, es el punto más probable de ototoxicidad de los aminoglucósidos, ya que es el "blanco natural" de estos antibióticos. Los estudios bacterianos muestran que las regiones pequeñas del ribosoma son importantes para realizar la traducción. Los genes ARNr mitocondriales, en especial ARNr 12R y MTRNR1, fueron los primeros en utilizarse para ocupar el sitio de mutación del ARNmt en la sordera inducida por los aminoglucósidos. Posteriormente detectaron una transición en el nucleótido 1555 del gen ARNr 12S.<sup>89</sup>

## Conclusión

El mundo y el conocimiento de las enfermedades de herencia mitocondrial es cada vez más completo. Los hallazgos seguirán haciendo que la medicina y la genética se transformen y evolucionen hasta límites insospechables. En esta revisión se mencionaron los factores mitocondriales relacionados con las sorderas, desde las sorderas puras de herencia mitocondrial hasta la ototoxicidad. Esperamos que el compendio ayude a entender este complejo proceso. Posteriormente se analizará el efecto de las mutaciones del ADNmt en las enfermedades de herencia clásica mendeliana relacionadas con la audición.

## Referencias

- De Coe IFM, Smeets HJM, Gabreels FJM, Arts N, van Oost BA. Isolated case of mental retardation and ataxia due to a de novo mitochondrial T8993G mutation. *Am J Hum Genet* 1996;58:636-8.
- Barrera-Ramírez CF, Barragán-Campos HM, Sánchez Guerrero J, García-Ramos G, y col. El otro genoma: el concepto clínico de las citopatías mitocondriales o enfermedades de la fosforilación oxidativa. *Rev Invest Clin* 1999;51:121-34.
- López de Monain A. Clasificación de las enfermedades mitocondriales. *Rev Neural* 1998;26(Supl 1):S9-S14.
- Solano A, Payán A, López-Pérez MJ, Montoya J. Enfermedades Genéticas del ADN Mitocondrial Humano. *Salud Pública Mex* 2001;43:151-61.
- Koo B. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes (MELAS): clinical radiological, pathological, and genetic observations. *Ann Neural* 1993;34(1):25-32.
- Willems PL. Genetic causes of hearing loss. *New Eng J Med* 2000;342(15):1101-9.
- De Toledo M, Díaz-Guzmán J, Pérez-Martínez DA, Saiz-Díaz RA, y col. Síndrome MELAS que se asemeja a una encefalitis por virus herpes: diagnóstico genético. *Rev Neural* 2001;33(2):148-50.
- Goto Y, Tsugane K, Tanabe Y, Nanaka I, Horai S. A new point mutation at nucleotide par 3291 of the mitochondrial tRNA (Leu [UUR]) gene in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Biochem Biophys Res Commun* 1994;202:1624-30.
- Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the RNAT (Leu) (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990;348(6302):651-3.
- Ballinger SW, Shoffner JM, Hedaya EV, Trounce I, et al. Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion. *Nature Genet* 1992;1(1):11-15.

51. Ballinger SW, Shoffner JM, Gebhart S, Koontz DA, Wallace DC. Mitochondrial diabetes revisited. *Nat Genet* 1994;7:458-9.
52. Maassen JA, Jansen JJ, Kadowaki T, Van den Ouweland JM, et al. The molecular basis and clinical characteristics of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) a recently recognized diabetic subtype. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104:205-11.
53. Velho G, Byrne MM, Clement K, Sturis J, et al. Clinical phenotypes, insulin secretion, and insulin sensitivity in kindreds with maternally inherited diabetes and deafness due to mitochondrial tRNA Leu (UUR) gene mutation. *Diabetes* 1996;45:478-87.
54. Van Camp G, Smith RJ. Maternally inherited hearing impairment. *Clin Genet* 2000;57(6):409-14.
55. van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, Sandkuijl LA, et al. Mutation in mitochondrial tRNA (leu) (UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1992;1:368-71.
56. Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, Tobe K, et al. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 1994;330(14):962-8.
57. Newkirk JE, Taylor RW, Howell N, Bindoff LA, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: prevalence in a hospital diabetic population. *Diabet Med* 1997;14(6):457-60.
58. Ciafaloni E, Ricci E, Shanske S, Moraes CT, et al. MELAS: clinical features, biochemistry and molecular genetics. *Ann Neural* 1992;31:391-8.
59. Rusanen H, Majamaa K, Tolonen U, Remes AM, et al. Demyelinating polyneuropathy in a patient with the tRNA Leu (UUR) mutation at base pair 3243 of the mitochondrial DNA. *Demyelinating polyneuropathy in a patient with the tRNA Leu (UUR) mutation at base pair 3243 of the mitochondrial DNA. Neurology* 1995;45:1188-92.
60. 't Hart LM, Jansen JJ, Lemkes HHPJ, de Knijff P, Maassen JA. Heteroplasmy levels of a mitochondrial gene mutation associated with diabetes mellitus decrease in leukocyte DNA upon aging. *Hum Mutat* 1996;7:193-7.
61. Montoya J, Payán A, Alcaine ML, Solano A, y col. Genética de las epilepsias mitocondriales. *Rev Neurol* 2000;30:330-2.
62. Anan R, Nakagawa M, Miyata M, Higuchi I, et al. Cardiac involvement in mitochondrial disease. Study on 17 patients documented mitochondrial DNA defects. *Circulation* 1995;95:955-61.
63. Mancuso M, Filosto M, Mootha VK, Rocchi A, et al. A novel mitochondrial tRNA-phe mutation causes MERRF syndrome. *Neurology* 2004;62:2119-21.
64. Cabello A, Navarro C, Ricoy JR. Alteraciones morfológicas de las miopatías mitocondriales. *Rev Neural* 1998;26(Supl 1):S44-S49.
65. Silvestri G, Morales CT, Shanske S, Oh SI, DiMauro S. A new mutation in the trans-RNA (lys) gene associated with myoclonic epilepsy and ragged-red fibres (MERRF). *Am J Hum Genet* 1992;51:1213-7.
66. Chomyn A. The myoclonic epilepsy and ragged-red fiber mutation provides new insights into human mitochondrial function and genetics. *Am J Hum Genet* 1998;62:745-51.
67. Yoneda M, Miyatake T, Attardi G. Heteroplasmic mitochondrial tRNA<sup>lys</sup> mutation and its complementation in MERRF patient-derived mitochondrial transformants. *Muscle Nerve* 1995;3:S95-S101.
68. Kearns TP. External ophthalmoplegia, pigmentary degeneration of the retina, and cardiomyopathy: a newly recognized syndrome. *Trans Ophthalmol Soc* 1965;63:559-625.
69. Shoubridge EA, Johns T, Karpati G. Complete restoration of a wild-type mtDNA genotype in regenerating muscle fibres in a patient with a tRNA point mutation and mitochondrial encephalomyopathy. *Hum Molec Genet* 1997;6:2239-42.
70. Varón-Munar DT, Ramírez-Ortiz MA, Cano-Hidalgo RA, Salazar-León JA. Enfermedades congénitas y anomalías del desarrollo. Síndrome de Kearns-Sayre. Reporte de un caso. *Rev Mex Oftalmol* 1994;68(2):81-84.
71. Lestienne P, Ponsot G. Kearns-Sayre syndrome with muscle mitochondrial DNA deletion. *Lancet* 1988;1:885.
72. Riordan-Eva P, Harding AE. Leber's hereditary optic neuropathy: the clinical relevance of different mitochondrial DNA mutations. *J Med Genet* 1995;32:81-87.
73. Larsson NG, Andersen O, Holme E, Oldfors A, Wahlsstrom J. Leber's hereditary optic neuropathy and complex I deficiency in muscle. *Ann Neural* 1991;30:701-8.
74. Majander A, Huoponen K, Savontaus ML, Nikoskelainen E, Wikstrom M. Electron transfer properties of NADH: ubiquinone reductase in the ND1/3460 and the ND4/11778 mutations of the Leber hereditary optic neuropathy (LHON). *FEBS Lett* 1991;292:289-92.
75. Howell N, Bindoff LA, McCullough DA, Kubacka I, et al. Leber hereditary optic neuropathy: identification of the same mitochondrial ND1 mutation in six pedigrees. *Am J Hum Genet* 1991;49:939-50.
76. Parker WD, Oley CA, Parks JA. A defect in mitochondrial electron-transport activity (NADH-Coenzyme Q oxidoreductase) in Leber's hereditary optic neuropathy. *New Eng J Med* 1989;320:1331-3.
77. Rotig A, Bessis JL, Romero N, Cormier V, et al. Maternally inherited duplication of the mitochondrial genome in a syndrome of proximal tubulopathy, diabetes mellitus, and cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 1992;50:364-70.
78. Rotig A, Cormier V, Chatelain P, Francois R, et al. Deletion of mitochondrial DNA in a case of early-onset diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness (Wolfram syndrome, MIM 222300). *J Clin Invest* 1993;91:1095-8.
79. Bunday S, Poulton K, Whitwell H, Curtis E, et al. Mito-

- chondrial abnormalities in the DIDMOAD syndrome. *J Inher Metab Dis* 1992;15:315-9.
80. Pilz D, Quarrell OWJ, Jones EW. Mitochondrial mutation commonly associated with Leber's hereditary optic neuropathy observed in a patient with Wolfram syndrome (DIDMOAD). *J Med Genet* 1994;31:328-30.
  81. Barrientos A, Volpini V, Casademont J, Genis D, et al. A nuclear defect in the 4p16 region predisposes to multiple mitochondrial DNA deletions in families with Wolfram syndrome. *J Clin Invest* 1996;97:1570-6.
  82. Hofmann S, Bezold R, Jaksch M, Obermaier-Kusser B, et al. Wolfram (DIDMAOD) syndrome and Leber hereditary optic neuropathy (LHON) are associated with distinct mitochondrial DNA haplotypes. *Genomics* 1997;39:8-18.
  83. Reid FM, Vernham GA, Jacobs HT. A novel mitochondrial point mutation in a maternal pedigree with sensorineural deafness. *Hum Mutat* 1994;3:243-7.
  84. Seviour KB, Hatamochi A, Stewart IA, Bykhovskaya Y, et al. Mitochondrial A7445G mutation in two pedigrees with palmoplantar keratoderma and deafness. *Am J Med Genet* 1998;75:179-85.
  85. Guan MX, Enriquez JA, Fischel-Ghodsian N, Puranam RS, et al. The deafness-associated mitochondrial DNA mutation at position 7445, which effects tRNA-ser (UCN) precursor processing, has long-range effects on NADH dehydrogenase subunit ND6 gene expression. *Mol Cell Biol* 1998;18:5868-79.
  86. Martin L, Toutain A, Guillen C, Haftek M, et al. Inherited palmoplantar keratoderma and sensorineural deafness associated with A7445G point mutation in the mitochondrial genome. *Br J Derm* 2000;143:876-83.
  87. Hutchin TP, Parker MJ, Young ID, Davis AC, et al. A novel mutation in the mitochondrial tRNA Ser (UCN) gene in a family with non-syndromic sensorineural hearing impairment. *J Med Genet* 2000;37:692-4.
  88. Jaber L, Shohat M, Bu X, Fischel-Ghodsian N, et al. Sensorineural deafness inherited as a tissue specific mitochondrial disorder. *J Med Genet* 1992;29: 86-90.
  89. Prezant TR, Shohat M, Jaber L, Pressman S, Fischel-Ghodsian N. Biochemical characterization of a pedigree with mitochondrially inherited deafness. *Am J Med Genet* 1992;44:465-72.
  90. Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, Bu X, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 1993;4:289-94.
  91. Bu X, Yang HY, Shohat M, Rotter JI. Two-locus mitochondrial and nuclear gene models for mitochondrial disorders. *Genet Epidemiol* 1992;9:27-44.
  92. Guan MX, Fischel-Ghodsian N, Attardi G. Biochemical evidence for nuclear gene involvement in phenotype of non-syndromic deafness associated with mitochondrial 12S rRNA mutation. *Hum Mol Genet* 1996;5:963-71.
  93. Bykhovskaya Y, Shohat M, Ehrenman K, Johnson D, et al. Evidence for complex nuclear inheritance in a pedigree with nonsyndromic deafness due to a homoplasmic mitochondrial mutation. *Am J Med Genet* 1998;77:421-6.
  94. Bykhovskaya Y, Yang H, Taylor K, Hang T, et al. Modifier locus for mitochondrial DNA disease: linkage and linkage disequilibrium mapping of a nuclear modifier gene for maternally inherited deafness. *Genet Med* 2001;3:177-80.
  95. Nadeau JH. Modifier genes in mice and humans. *Nature Rev Genet* 2001;2:165-74.
  96. Bykhovskaya Y, Estivill X, Taylor K, Hang T, et al. Candidate locus for a nuclear modifier gene for maternally inherited deafness. *Am J Hum Genet* 2000;66:1905-10.
  97. Johnsonbaugh RE, Drexel HG, Light IJ, Sutherland JM. Familial occurrence of drug-induced hearing loss. *Am J Dis Child* 1974;127:245-7.
  98. Prazic M, Salaj B. Ototoxicity with children caused by streptomycin. *Audiology* 1975;14:173-6.
  99. Higashi K. Unique inheritance of streptomycin-induced deafness. *Clin Genet* 1989;35:433-6.
  100. Hu DN, Qiu WQ, Wu BT, Fang LZ, et al. Genetic aspects of antibiotic induced deafness: mitochondrial inheritance. *J Med Genet* 1991;28:79-83.

## Lipoma del espacio parafaríngeo

Mauricio Morales Cadena,\* Amelia Acosta Domínguez,\*\* Joaquín Archibaldo Hope Guerreo\*\*\*

### Resumen

Se comunica el caso de un paciente de 46 años de edad, con un lipoma parafaríngeo que se extendía hacia la base del cráneo, espacios parotídeos y submandibulares. Se revisa la bibliografía y se discuten las características clínicas, radiográficas e histopatológicas de la enfermedad. Los lipomas son la neoplasia mesenquimatosa más frecuente. Cerca de 13% de los tumores lipomatosos aparecen en la cabeza o el cuello y son los tumores benignos más comunes en esta zona. Los tumores del espacio parafaríngeo son muy raros, representan del 1 al 2% de los tumores y sólo se han reportado ocho casos en todo el mundo. La tomografía axial computada y la resonancia magnética permiten una valoración precisa y el tratamiento adecuado.

### Abstract

The parapharyngeal space tumors are rare. Almost 13% of lipomatous tumors exist in head and neck, the majority are benign. It's a rare cases of the tumors of parapharyngeal space, wich can occur in 1 to 2%. Only eighth cases are reported in literature. The method for assessing these tumors, recently included axial computed tomography, and magnetic resonance imaging, its to proveed an assessment more rational approach to their management. We reported a patient of 46-year-old male, with a large parapharyngeal lipoma that extended to the skull base, and to the parotid and submandibular space. The literature is reviewed and the characteristics of the disease are discussed.

#### Palabras clave:

lipoma, parafaríngeo, abordaje quirúrgico.

#### Key words:

lipoma, parapharyngeal space, surgical approach.

### Introducción

Los lipomas son la neoplasia mesenquimatosa más frecuente.<sup>1</sup> Cerca de 13% de los tumores lipomatosos aparecen en la cabeza o el cuello y son los tumores benignos más comunes en esta zona.<sup>1-3</sup> Fugemann subclasificó los tumores lipomatosos benignos de esta región en: lipomas solitarios o múltiples, lipomas infiltrados o intramusculares, hibernomas, lipoblastomas (lipomas fetales) y lipomas difusos en niños.<sup>3</sup>

La mayor parte de estas neoplasias se encuentra en el tejido subcutáneo de la cara posterior del cuello.<sup>2,3</sup> Son raros los casos en que afectan la cavidad oral, las fosas infratemporales, la región amigdalina, parotídea, hipofaringe, laringe, nasofaringe y el espacio parafaríngeo.<sup>1-3</sup> Estos últimos son muy raros, representan del 1 al 2% de los tumores y sólo se han reportado ocho casos en todo el mundo.<sup>1,4</sup>

Desde el punto de vista histopatológico, los lipomas consisten en una proliferación lobular de células adiposas univacuolares maduras, separadas por trabéculas fibrosas y circunscritas por una cápsula fibrosa delgada.<sup>2,3,5</sup> La principal característica celular es la coexistencia de vacuolas con contenido graso localizado centralmente.<sup>5</sup> El tumor se denomina "fibrolipoma" si contiene demasiado tejido fibroso.<sup>2</sup>

Los síntomas más frecuentes son: disnea, apnea del sueño y disfagia;<sup>1,2</sup> plenitud ótica, acúfeno, otalgia, disfonía, globus faríngeo y síndrome de Horner.<sup>4,6,7</sup> Clínicamente es difícil valorar el espacio parafaríngeo; por lo tanto, los estudios de imagen son de gran utilidad para su evaluación. Estos exámenes consisten en tomografía computada simple y contrastada, y resonancia magnética nuclear.<sup>2,4</sup>

\* Médico adscrito y coordinador del curso de postgrado en otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello del Hospital Español de México. Profesor adjunto de otorrinolaringología de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad la Salle.

\*\* Médico adscrito del servicio de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello.

\*\*\* Residente de segundo año de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello, Hospital Español de México.

Correspondencia: Dr. Mauricio Morales Cadena. Calderón de la Barca núm. 359-103, colonia Polanco, CP 11560, delegación Miguel Hidalgo, México, DF. Tel. y Fax: 5531-3230 al 32. E-mail: drmorales@infosel.com y moralescadena@gmail.com

El tratamiento de elección es quirúrgico y se han descrito diferentes abordajes, según su localización exacta y el grado de extensión.

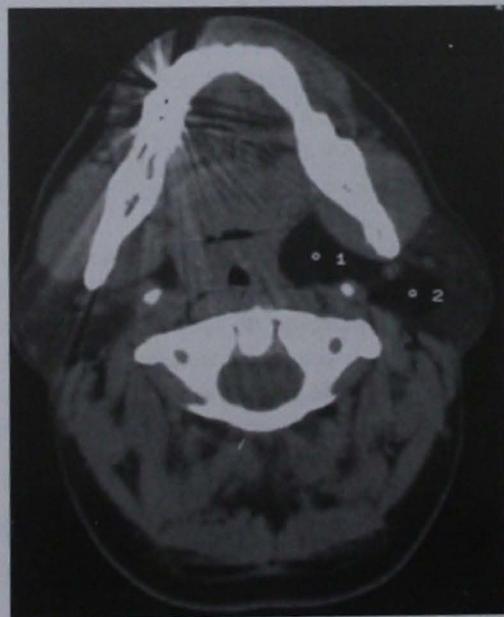
## Objetivo

Describir un caso de lipoma parafaríngeo; estudiar sus características clínicas, radiográficas e histopatológicas y establecer el tratamiento quirúrgico de las tumoraciones del espacio parafaríngeo.

## Comunicación del caso

Paciente masculino de 46 años de edad que acudió al servicio de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello (Hospital Español de México) con aumento progresivo (volumen), no doloroso, en la región submandibular y parotídea izquierda. El aumento de volumen se inició tres años antes en la región parotídea y dos años después en la submandibular. El paciente refirió plenitud ótica izquierda intermitente y no expresó alteraciones en la deglución o dificultad respiratoria.

Tres años atrás se realizó una resección de la tumoración parotídea izquierda, cuyo diagnóstico histopatológico fue parotiditis. Se desconocen las características de dicha tumoración y el tipo de intervención quirúrgica realizada. El paciente proporcionó los estudios de imagen previos al procedimiento actual. La tomografía computada de cuello simple revelaba una lesión hipodensa que abarcaba el espacio parotídeo y parafaríngeo izquierdo (figura 1); la sialografía parotídea izquierda estuvo dentro de límites normales (figura 2).



**Figura 1.** Tomografía computada simple del cuello en cortes axiales, previa al primer procedimiento quirúrgico. Se observa una lesión hipodensa que abarca el espacio parotídeo y parafaríngeo izquierdo.



**Figura 2.** Sialografía parotídea izquierda, previa al primer procedimiento quirúrgico, dentro de los límites normales.

En la exploración física actual se apreció, en la orofaringe, desplazamiento del paladar blando y pilar anterior izquierdo hacia la línea media, la úvula estaba desviada a la derecha. A nivel cervical, espacio parotídeo y submandibular izquierdo con aumento de volumen, de consistencia blanda, móvil, no dolorosa y sin cambios cutáneos (figura 3); no se observaron alteraciones en los pares craneales.



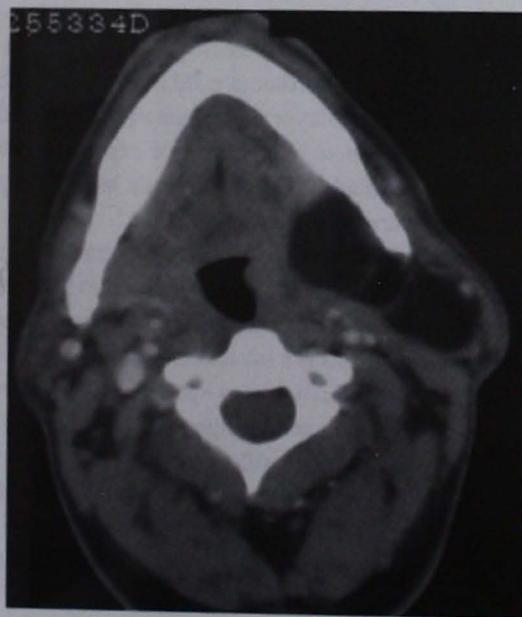
**Figura 3.** A nivel cervical: aumento de volumen del espacio parotídeo y submandibular izquierdo, de consistencia blanda, móvil, no dolorosa y sin cambios cutáneos.

Se practicaron estudios generales de laboratorio, los cuales resultaron dentro de parámetros normales. La tomografía computada de cuello (simple y contrastada) demostró una masa hipodensa, septada, en el espacio parafaríngeo izquierdo que se

extendía superiormente hacia la base de cráneo, inferiormente hacia el espacio submandibular y lateralmente hacia el espacio parotídeo ipsilateral (figuras 4 y 5).



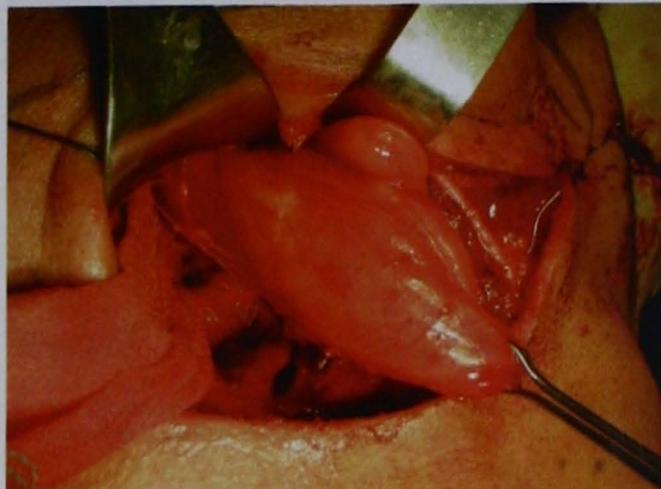
**Figura 4.** Tomografía computada simple del cuello en cortes axiales. Se observa una masa hipodensa, septada, en el espacio parafaríngeo izquierdo, que se extiende hacia el espacio parotídeo ipsilateral.



**Figura 5.** Tomografía computada contrastada del cuello en cortes axiales. Se observa una masa hipodensa, septada, en el espacio submandibular izquierdo.

La resección de la masa parafaríngea se realizó por vía transcervical. Se encontró un tumor de tejido graso (16 cm) que ocupaba todo el espacio preestiloideo y se extendía hasta la base

del cráneo. Se resecó la extensión de dicha tumoración y se logró la resección completa en una sola pieza. No hubo complicaciones con las estructuras vasculares y nerviosas (figuras 6 y 7).



**Figura 6.** Resección de la masa parafaríngea por vía transcervical. Tumoración de tejido graso de (16 cm, aprox.) en el espacio preestiloideo, se extendía hasta la base del cráneo.



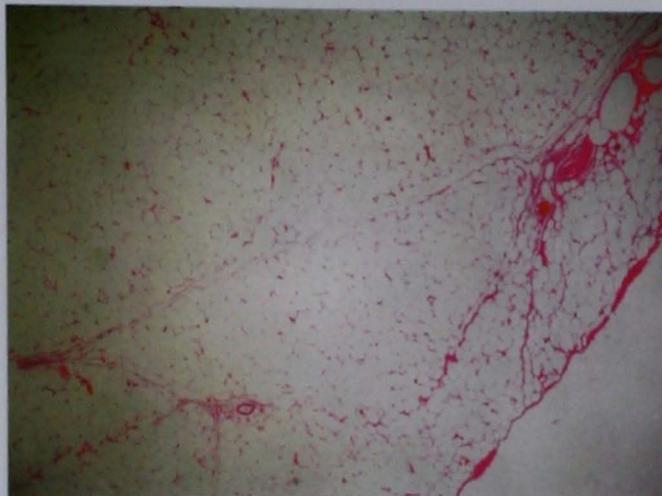
**Figura 7.** Pieza quirúrgica.

El resultado histopatológico reveló una masa de 12 x 4 x 1 cm y 62 g, color amarillo oro y superficie lisa; estaba envuelta en una capa delgada de tejido conectivo de 1 mm de grosor, color amarillo oro, de aspecto sólido y consistencia blanda, compatible con el lipoma (figura 8).

La evolución posoperatoria del paciente transcurrió sin complicaciones.

## Discusión

El espacio parafaríngeo es una pirámide invertida fijada en la base del cráneo y su ápice se sitúa en el cuerno mayor del



**Figura 8.** Neoplasia benigna mesenquimatosa, encapsulada, constituida por abundantes adipocitos uniloculares, agrupados en lóbulos (hematoxilina-eosina, 40x).

hueso hioides.<sup>6</sup> El proceso estiloideo y sus músculos lo dividen en dos compartimientos, un espacio preestiloideo y un espacio posestiloideo. El primero comprende tejido adiposo, lóbulo profundo de la glándula parótida, músculos pterigoideos, la mandíbula, la arteria maxilar interna y los nervios alveolar inferior, lingual y auriculotemporal.<sup>4,6</sup> El segundo compartimiento se conforma por la vena yugular interna, arteria carótida interna, nervios craneales IX, X, XI y XII, la cadena cervical simpática y los ganglios linfáticos.<sup>6</sup>

Las neoplasias del espacio parafaríngeo representan 0.5% de los tumores de la cabeza y el cuello.<sup>2,4,7</sup> El 80% los tumores son benignos y el resto (20%) malignos.<sup>6,7</sup> Entre 40 y 50% de los tumores del espacio parafaríngeo se producen en las glándulas salivales; 30% son de origen neurogénico y 20% son tumores misceláneos (linfomas, hemangiomas, teratomas, lipomas, quistes branquiales, sarcomas, malformaciones arteriovenosas y aneurismas de la arteria carótida).<sup>2,4,6</sup>

Las características de estos tumores coinciden en su forma (son similares), sin importar el origen.<sup>4</sup> La mayor parte de las lesiones son de crecimiento lento e insidioso y clínicamente asintomáticas.<sup>2</sup> Para detectar o palpar la masa, como abultamiento sobre la pared lateral faríngea, se requiere que sea de 2.5 a 3.0 cm de tamaño.<sup>2,4,6</sup> Los síntomas más frecuentes son: disnea, apnea del sueño, disfagia, plenitud ótica, acúfeno, otalgia, disfonía, *globus* faríngeo y síndrome de Horner.<sup>1,4,6,7</sup> El dolor, *trismus* o déficit neurológico sugieren malignidad.<sup>4</sup> En estos casos, la aspiración con aguja fina puede ser útil, pero debe realizarse después de efectuar los estudios de imagen para descartar una lesión vascular.<sup>6</sup>

El espacio parafaríngeo es difícil de valorar en forma clínica, por lo que se requieren estudios de imagen. La finalidad es determinar la extensión de la lesión y su vínculo con las estructuras

adyacentes (arterias carótidas y la base de cráneo). Los estudios de imagen incluyen: tomografía computada simple y contrastada, resonancia magnética nuclear y angiografía.<sup>6</sup> La sensibilidad de la tomografía computada es de 75 a 90%.<sup>4</sup> La mayoría de los autores recomiendan la resonancia magnética, como estudio de elección, ya que su sensibilidad es de 95% y permite delimitar la masa en el espacio parafaríngeo.<sup>4</sup> Anatómicamente, los lipomas se observan como áreas homogéneas de baja densidad con un valor de -60 a -120 unidades Hounsfield.<sup>2</sup> En la resonancia magnética se observa una señal hiperdensa en T1. Con las técnicas para saturación de grasa, la señal se suprime y origina una intensidad muy baja; ésta confirma el diagnóstico de lipoma.<sup>2,5</sup> La angiografía se recomienda para el diagnóstico y tratamiento de los tumores del espacio parafaríngeo con sospecha de daño en la arteria carótida.<sup>4</sup>

El tratamiento de elección para los tumores del espacio parafaríngeo es quirúrgico<sup>8</sup> y se han descrito diferentes abordajes para los mismos. El objetivo de la intervención consiste en una adecuada visualización del tumor, para realizar la resección completa, preservar los nervios y vasos adyacentes, y controlar cualquier sangrado. Se tienen cinco técnicas (abordajes) para tratar los tumores del espacio parafaríngeo (transoral, transcervical, transparotideo, transcervical-transmandibular y abordajes laterales para la base del cráneo)<sup>2,4,6,8</sup> y su decisión depende de la localización, tamaño, vasculatura y malignidad.

La mayoría de los autores recomienda el abordaje transcervical.<sup>4,6</sup> Éste proporciona el acceso directo y la adecuada exposición de las estructuras neurovasculares. Dicha técnica puede utilizarse para la resección de tumores de hasta 8 cm. Cuando el tumor es mayor a este tamaño, se extiende hacia la base del cráneo o se requiere mejor exposición de las estructuras neurovasculares, se recomienda la combinación del abordaje transcervical y transmandibular.<sup>4</sup>

La mayor parte de los lipomas se encuentra bien encapsulada y es fácil de disecar de los tejidos adyacentes. Su recurrencia local es de 5% y el diagnóstico diferencial se realiza con el liposarcoma (si se observa invasión durante la disección).<sup>4</sup>

Es importante diferenciar los lipomas del lóbulo profundo de la parótida (espacio parafaríngeo preestiloideo) de los que aparecen en el espacio posestiloideo. Si el tumor se origina en el lóbulo profundo de la parótida, se recomienda el abordaje transparotideo.<sup>4</sup> El abordaje transcervical proporciona adecuada exposición de las estructuras y una resección más segura para los tumores posestiloideos.<sup>4</sup>

La radioterapia posoperatoria no tiene utilidad, pues los lipomas recurren solamente en 5% de los casos y la resección es suficiente para éstos.<sup>1,5</sup>

## REFERENCIAS

1. Singhal D, Bansal R, Agarwal AK, Singhal N. Lipoma of the parapharyngeal space. *Int J Otorhinolaryngol*.

- ryngol 2005;3(2):<<http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ijorl/vol3n2/lipoma.xml>>
- Erkan AN, Yavuz H, Yilmazer C, Ozlüoğlu L, Bolat FA. Radiology quiz case 2. Diagnosis: parapharyngeal lipoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:997-9.
  - Baumann I, Dammann F, Horhy HP, Plnkert PK. Spindle cell lipoma of the parapharyngeal space: first report of a case. Ear Nose and Throat J 2001;80:247-50.
  - Han Ulku C, Uyar Y. Parapharyngeal lipoma extending to skull base: a case report and review of the literature. Skull Base 2004;14:121-5.
  - Geurts TW, Lohuis PJFM, Pameijer FA, van den Brekel MWM. Radiology quiz case 2. Nasopharyngeal lipoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:1331-3.
  - Quinn FB, Ryan MW. Parapharyngeal space tumors. Grand rounds presentation [en línea], UTMB, Dept. of Otolaryngology. 2002. Dirección URL: <<http://www.utmb.edu/otoref/grnds/Parapharyngeal-021009/M-Parapharyngeal-021009.htm>>
  - Chung AT, Beasley MS, Scher RL. Radiology quiz case 2. Prestyloid parapharyngeal space pleomorphic adenoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005;131:535-8.
  - Panda NK, Ghosh S, Jain A, Vashishta RK. Unusual malignant tumours of the parapharyngeal space. A diagnostic dilemma. Int J Otorhinolaryngol 2005;4(1):<<http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ijorl/vol4n1/squamous.xml>>

## Rinosinusitis fúngica alérgica e inmunocompetencia. Reporte de un caso

Ricardo Vides Lemus,\* Héctor Eduardo Moreira,\*\* Francisco Alonso Serpas,\*\*\* Hermann A. Méndez,\*\*\*\* Manuel Antonio Guandique<sup>1</sup>

### Resumen

Está demostrada la estrecha relación entre aspergilosis alérgica de los senos paranasales (rinosinusitis fúngica alérgica) y los tipos de aspergilosis broncopulmonar alérgica. Hasta hoy se tienen pocos reportes que informen los casos de infección micótica en personas sanas e inmunocompetentes. Se comunica el caso de un paciente masculino (15 años de edad) con rinorrea mucóide y obstrucción nasal progresiva en los últimos cinco años; sólo respiraba por la boca y expulsaba abundante moco espeso acompañado de costras gruesas semisólidas de la fosa nasal izquierda. El paciente se sometió a cirugía endoscópica de los senos paranasales. En la intervención se extirparon dos pólipos grandes del etmoides anterior. Al acceder al etmoides posterior se encontró un compartimiento lleno de material espeso (semisólido) de color marrón oscuro, rodeado de un marcado engrosamiento de la mucosa que conservaba su integridad y desplazaba la lámina papirácea del etmoides en forma lateral. Posteriormente se abrió la pared anterior del seno esfenoidal y se encontró un nuevo compartimiento, mayor al anterior, lleno del mismo material, éste rodeaba el nervio óptico y la arteria carótida interna. Mediante el examen histopatológico se comprobó la coexistencia de *Aspergillus* sp. El tratamiento médico consistió en voriconazol 400 mg/día/vía oral durante tres meses con resultados satisfactorios.

#### Palabras clave:

aspergilosis alérgica de los senos paranasales, *Aspergillus* sp., rinosinusitis

### Abstract

Previously confirmed the correlation with allergic sinusitis aspergillosis (allergic fungal rhinosinusitis) and types of allergic broncho-pulmonary aspergillosis. Recently exist a reports when notify fungal infections in normal and immunocompetent patients. We informed a children's case with rhinorrhea and nasal obstruction in the last year. He to breathe by the mouth and to expel snot secretion with semisolid scabs provenients to nose left. The patient was put under endoscopic surgery of the paranasal sinuses. In the intervention two great polyps of the ethmoides extirpated themselves previous. When acceding to the ethmoides later was a full compartment of thick material (semisolid) of dark brown color, surrounded by a noticeable thickening of the mucosa that conserved its integrity and moved the papiracea lamina of the ethmoides in lateral form. Later the previous wall of the esfenoidal sine was opened and identified a new compartment, greater to previous, the full one of the same material, this one surrounded the optical nerve and the artery internal carotid. By means of the histopatologic examination the existence of *Aspergillus* sp was verified. The medical treatment was voriconazole 400 mg/dia/via oral during three months with satisfactory results.

#### Key words:

allergic fungal sinusitis, paranasal sinus fungus, *Aspergillus* sp, rhinosinusitis.

### Introducción

En 1981 Millar y colaboradores demostraron la estrecha relación entre aspergilosis alérgica de los senos paranasales (RSFA) y los tipos de aspergilosis broncopulmonar alérgica

(ABPA). Las características de las expectoraciones bronquiales y del material expulsado de los senos paranasales eran de aspecto similar y se relacionaban con las biopsias.<sup>1</sup> En 1983 Katzenstein definió el término rinosinusitis alérgica por *As-*

\* Médico otorrinolaringólogo del Hospital de Ojos y Otorrino, San Salvador, El Salvador (S.S./E.S.)

\*\* Médico radiólogo encargado de resonancia magnética clínica Brito-Mejía del Hospital de Diagnóstico Escalón (S.S./E.S.)

\*\*\* Médico patólogo asesor del departamento de patología del Hospital Militar (S.S./E.S.)

\*\*\*\* Professor of Clinical Pediatrics (Visiting) SUNY Downstate, Brooklyn, NY, USA.

<sup>1</sup> Médico ex jefe del servicio de neurocirugía del Hospital Benjamin Bloom (S.S./E.S.)

**Correspondencia:** Dr. Ricardo Vides Lemus. Hospital de Ojos y Otorrino. Av. Dr. Max Bloch y Av. Dr. Emilio Álvarez, colonia Médica, San Salvador, El Salvador. Tels. 264-4151, 264-5241, 225-3220, 225-0122.

*pergillus* y posteriormente se identificaron otras especies de hongos, como: *Alternaria*, *Exserohilum*, *Curvularia*, *Dreschlera* y bipolares.<sup>2</sup>

En la actualidad el término utilizado con mayor frecuencia es el de sinusitis fúngica alérgica, que incluye todas las especies de hongos.<sup>3</sup>

Las infecciones micóticas de la nariz y los senos paranasales son poco frecuentes; sin embargo, son de gran importancia para obtener un diagnóstico certero. La sospecha clínica y las investigaciones cuidadosas permiten establecer el diagnóstico oportuno, principalmente en los casos de poliposis nasal y rinosinusitis crónica.<sup>4</sup>

Las técnicas de imagenología permiten estudiar mejor los casos debido a los avances en la tomografía axial computada y la resonancia magnética nuclear.

En los estudios micológicos se utilizan diferentes medios de cultivo, como agar de Sabouraud sin ciclo heximida (para inhibir el crecimiento bacteriano) o agar con extracto de malta, para permitir el crecimiento de los hongos.

En los estudios histopatológicos se utiliza la tinción de Grocott, Gomori-Metenamina, ácido periódico de Schiff y la tinción de Ponikau (como la más sensible) para determinar la coexistencia de quitinasa (elemento fúngico ausente en el humano, pero con alta sensibilidad para la prueba).<sup>4</sup>

Las causas multifactoriales que predisponen a la colonización por hongos y desarrollo de enfermedades micóticas incluyen: diabetes, disminución de los mecanismos de defensa corporal, radiación o quimioterapia, terapias de inmunodepresión ocasionadas por enfermedades autoinmunitarias o trasplante de órganos, tratamientos prolongados con antibióticos o corticoesteroides, inmunodeficiencia (SIDA), leucemia o linfomas, desnutrición e insuficiencia renal.<sup>3</sup>

Hoy en día se tienen pocos reportes que informen los casos de infección micótica en personas sanas e inmunocompetentes, como el caso que presentamos a continuación.

Algunos casos con invasión grave resultan en complicaciones intraorbitales, craneanas o procesos de osteítis en la base del cráneo, cuyo desenlace puede ser mortal.<sup>5</sup>

## Patogenia

La aspergilosis alérgica de los senos paranasales produce una reacción inflamatoria, que se torna crónica, mediada por la IgE. La respuesta inflamatoria de las mucosas estimula la producción abundante de moco con elevadas concentraciones de eosinófilos; este material se conoce como "mucina alérgica". Con la acumulación progresiva de la mucina alérgica en el interior del seno afectado, se eleva su contenido proteico y disminuye la cantidad de agua, lo que resulta en secreciones muy espesas. Los eosinófilos atacan a las hifas y la mucina alérgica es tóxica para los hongos, pero al elevarse la proteína

básica mayor se induce un fenómeno alérgico-inflamatorio, mediado por la IgE, específico contra el hongo.

Los eosinófilos atrapados en el moco se degeneran y eliminan gránulos enzimáticos en conjunto con los mediadores químicos de la inflamación; éstos hacen que el moco alcance un alto contenido proteico que se expande al seno afectado.<sup>4</sup>

La proteína básica mayor es tóxica para los tejidos y es la responsable de la remodelación ósea; sus cambios expansivos son característicos del padecimiento a largo plazo.

La mucosa del seno se estimula antigénicamente, produce inflamación y pólipos. La enfermedad evoluciona sin invadir la mucosa; al concentrarse las secreciones intracavitarias y desecarse con elevado contenido proteico, origina un material denso conocido como "mantequilla de maní (cacahuete)".

## Paciente y métodos

Paciente masculino (15 años de edad) con rinorrea mucoides y obstrucción nasal progresiva en los últimos cinco años.

Debido a las molestias visitaba con regularidad a su pediatra y a varios alergólogos. Estos prescribieron antihistamínicos, antibióticos y corticoesteroides intranasales. En diciembre del 2004, un año antes de su consulta, empeoraron considerablemente los síntomas y produjeron obstrucción nasal completa; sólo respiraba por la boca y expulsaba abundante moco espeso acompañado de costras gruesas, semisólidas, de la fosa nasal izquierda.

Al realizar la endoscopia nasal se encontraron edema en el estroma y numerosos pólipos en la fosa izquierda, éstos se rodeaban de moco viscoso y espeso de color amarillo blanquecino. Se observaba marcada desviación septal hacia el lado opuesto (lado derecho) y asimetría de las fosas nasales. En la nasofaringe se observaron algunos pólipos dirigidos hacia las coanas. Los estudios oftalmológicos fueron negativos a defectos visuales o alteración en los movimientos de los músculos extraoculares.

Las características comunes de la rinosinusitis fúngica alérgica son: 1) abundante producción de mucina eosinofílica alérgica (contiene hifas fúngicas y esporas no invasoras), 2) poliposis nasal, 3) hallazgos radiológicos característicos, 4) inmunocompetencia, y 5) alergia al hongo que ocasiona la enfermedad.

También se observó dimorfismo facial unilateral completo; la enfermedad se estableció de manera reservada.

En la biometría hemática se determinó eosinofilia periférica de 4 a 6%. Las pruebas hepáticas fueron normales, pero hubo considerable aumento de la IgE total de 842 UI/mL (parámetro normal 0 a 200 UI/mL); la IgE específica para *Aspergillus*, mediante RAST, fue de 2.64 kU/L con 394% de respuesta (concentración elevada de anticuerpos) (cuadro 1).

**Cuadro 1.** Resultados de las pruebas hepáticas

Prueba	Resultado	Rango normal
IgA	233.99	70-400
IgG	848	700-1600
IgM	132.52	40-230
CD4	41	33-53
CD4 absoluto	970	50-1450
CD8	26	17-36
CD8 absoluto	608	240-890
Prueba de VIH (SIDA)	Negativo	-

### Estudios histopatológicos

Las pruebas de tinción específica para hongos (Gomori-Methenamina plata y PAS) demostraron abundante mucina con elevada cantidad de eosinófilos; se observaron hifas septadas que se ramificaban a 45° y esporas de hongos compatibles con *Aspergillus* sp. (figuras 1, 2 y 3). Las biopsias se enviaron al Centro Médico Sunny Downstate (New York) para confirmar los hallazgos mencionados.



Figura 1. Abundantes hifas en la mucina alérgica.

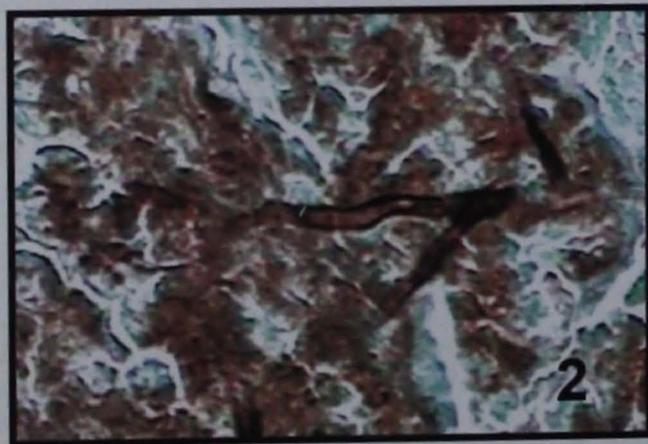


Figura 2. Hifas ramificadas (45°) rodeadas de abundantes eosinófilos (septos en las hifas).

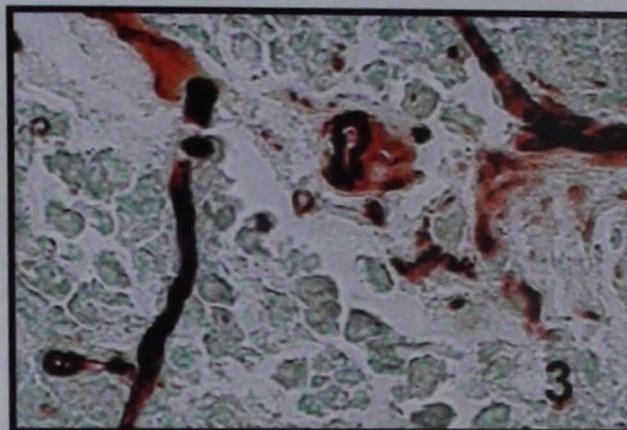


Figura 3. Esporas e hifas magnificadas.

### Técnica quirúrgica

El paciente se sometió a cirugía endoscópica de los senos paranasales el 5 de diciembre del 2005. Se utilizaron endoscopios rígidos tipo Hopkins de 4 mm a 0 y 30 grados, filmación simultánea con cámara y un microdebridador *essential* de *Smith a Nephew* con turbo *trimmer ESS* de 4 mm.

En la intervención se extirparon dos pólipos grandes del etmoides anterior. Al acceder al etmoides posterior se encontró un compartimiento lleno de material espeso (semisólido) de color marrón oscuro, rodeado de un marcado engrosamiento de la mucosa que conservaba su integridad y desplazaba la lámina papirácea del etmoides en forma lateral. Posteriormente se abrió la pared anterior del seno esfenoidal y se encontró un nuevo compartimiento, mayor al anterior, lleno del mismo material, éste rodeaba el nervio óptico y la arteria carótida interna. Después de debridar cuidadosamente el seno esfenoidal, se dejó un empaque con gasas embebidas en miconazol y se retiraron al sexto día.

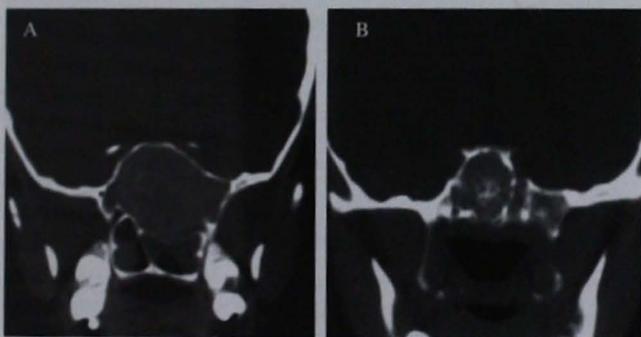
### Tratamiento posoperatorio

El tratamiento consistió en lavados nasales con suero fisiológico y miconazol en solución. En el día 15 del periodo posoperatorio se inició la administración oral de V-Fend® (voriconazol 200 mg/dos veces al día) (dosis total diaria 400 mg) hasta completar tres meses de tratamiento. En este periodo se realizaron pruebas de función hepática (transaminasa, bilirrubina, fosfatasa alcalina), las cuales permanecieron inalteradas. Se le recomendó al paciente abstenerse de la exposición directa a luz solar para evitar fotosensibilidad.

### Hallazgos con la tomografía axial computada y resonancia magnética nuclear

Los estudios de imagen comprenden la tomografía axial computada (TAC) y la resonancia magnética (RM). Los hallazgos

más frecuentes en la TAC son una masa de tejido blando expansiva, la cual remodela el hueso y lo erosiona (principalmente el de la lámina papirácea) (figura 4A y B). En la mayoría de los casos se observan calcificaciones en su interior.<sup>6,7</sup> En nuestro paciente encontramos la pseudomasa expansiva, en el interior del seno esfenoidal, que remodelaba las paredes óseas y afectaba la lámina papirácea, además de calcificaciones internas centrales en forma de "aros de cebolla". El análisis densitométrico de estas calcificaciones sugiere que los pacientes con aspergilosis tienen densidades más altas (medidas en unidades Hounsfield [UH]), cuyo promedio es de 2868 UH, mientras que en las calcificaciones no producidas por *Aspergillus* es de 778 UH.<sup>8</sup> Otra característica relacionada es su posición dentro de la lesión. Yoon y sus colaboradores revisaron 39 pacientes con calcificaciones y demostraron que cuando el origen de la enfermedad es fúngica tiene posición central (95%) y cuando se debe a otras causas es periférica (81%).<sup>9</sup>



**Figura 4.** A) tomografía coronal sin contraste. Se aprecia la pseudomasa en el seno esfenoidal. B) Remodelación ósea con calcificaciones centrales.

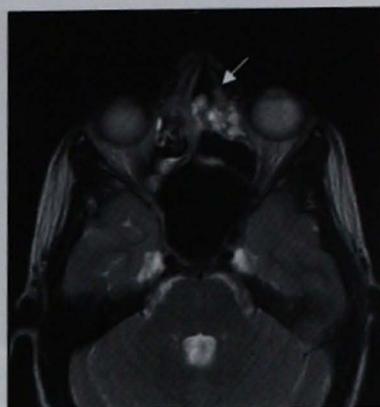
Otro dato característico de las infecciones fúngicas es la coexistencia de pólipos nasales;<sup>7,10,11</sup> éstos fueron un signo inequívoco que llevó a la sospecha clínica en nuestro paciente.

Los hallazgos en la resonancia magnética corresponden a lo descrito en la TAC: una masa hipointensa en las secuencias ponderadas en T1, que progresó a vacío de señal en las ponderadas en T2, producida por lo compacto de las secreciones y las calcificaciones (figuras 5 y 6).<sup>12</sup>

En este paciente se observaron vacíos de señal interna que correspondieron a las calcificaciones, además de un mínimo reforzamiento periférico con sinusitis maxilar y esfenoidal grave.

Por lo general, la masa tiene poco refuerzo en su zona periférica y siempre persiste el vacío de señal central ocasionado por las calcificaciones.

El diagnóstico se establece con base en las imágenes de la TAC, que es una técnica más sensible (sin contraste) que la radiografía convencional.<sup>13</sup> En la tomografía se detectan las áreas focales de calcificación observadas en las masas de tejido fúngico. La resonancia magnética muestra hallazgos



**Figura 5.** Imagen axial de la resonancia magnética ponderada en T2. Señal de vacío en el seno esfenoidal debido a las secreciones espesas y poliposis nasal (flecha).



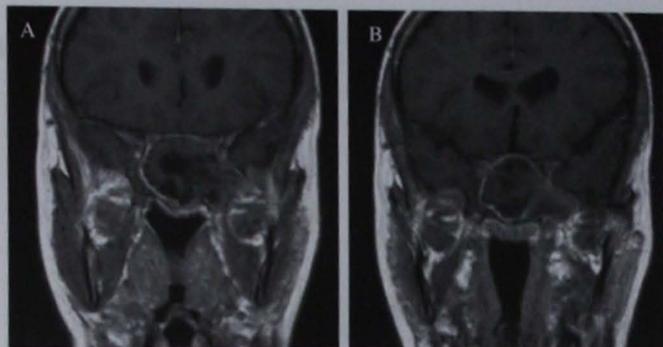
**Figura 6.** Imagen axial de la resonancia magnética ponderada en T1 sin contraste. Se observan concreciones centrales, vistas como señal de vacío, con la mucosa periférica edematizada que ocupa todo el seno esfenoidal y remodela sus paredes expandiéndolo.

característicos; sin embargo, se reserva para situaciones en las que se sospeche invasión intracraneal o los resultados de la tomografía sean inconclusos (figura 7). Algunos autores recomiendan inicialmente la resonancia magnética para los pacientes con rinosinusitis fulminante, ya que la TAC puede resultar inespecífica, retrasar el diagnóstico y complicar, eventualmente, el cuadro; por lo tanto, cuando la sospecha de una infección fúngica aguda es alta en la rinoscopia, debe indicarse la resonancia magnética desde el inicio (cuadro 2).<sup>14</sup>

## Discusión

En la historia clínica se señala que el paciente padece obstrucción nasal unilateral, que evoluciona lentamente hasta ser completa y se acompaña de poliposis. Cuando se realizan los estudios tomográficos y de resonancia magnética se observa densidad heterogénea en el interior del seno afectado, asimetría facial y unilateralidad con expansión del seno dañado.

Si la enfermedad se diagnosticó demasiado tarde, puede observarse el adelgazamiento óseo y la remodelación.



**Figura 7.** A) Resonancia magnética ponderada en T1 que corresponde a la figura 4 A y B, donde se demuestran las concreciones internas centrales. B) Secreciones periféricas menos espesas del seno esfenoidal expandido.

Los tratamientos antimicóticos que se prescribían anteriormente consistían en anfotericina B e itraconazol (Sporanox®). Hoy en día contamos con voriconazol (V-Fend®) como nueva opción terapéutica para las micosis.

## Conclusión

El paciente de este estudio permanece sin síntomas de la enfermedad, gracias al trabajo en equipo del personal médico. Las imágenes tomográficas posoperatorias (figura 8 A y B) son maravillosas y muestran la ausencia del padecimiento; sin embargo, debemos dar seguimiento a largo plazo para evitar recidivas.

### Cuadro 2. Hallazgos radiográficos en la rinosinusitis fúngica alérgica.

#### Hallazgos en la TAC

1. Un seno paranasal opacificado totalmente.
2. Expansión del seno afectado.
3. Atenuación-erosión de los márgenes óseos afectados (comprobación con el algoritmo para tejidos óseos).
4. Señales de heterogeneidad dentro del seno dañado (comprobar con el algoritmo para tejido blando).
5. Distribución asimétrica o unilateral de la enfermedad (78%).
6. Desplazamiento de los compartimientos anatómicos adyacentes

#### Hallazgos en la resonancia magnética

1. Daño mínimo de un seno paranasal
  2. Expansión del seno afectado
  3. Desplazamiento de los compartimientos anatómicos adyacentes:
- T1:
- a) Realzamiento periférico del seno dañado (indica el edema de la mucosa)
  - b) Intensidad variable de la señal del seno afectado.
- T2:
- a) Realzamiento periférico del seno afectado (indica el edema de la mucosa)
  - b) Señal de hipointensidad dentro del seno paranasal afectado con secuestro de la imagen central (alto contenido proteico y baja concentración de agua en la mucina alérgica)

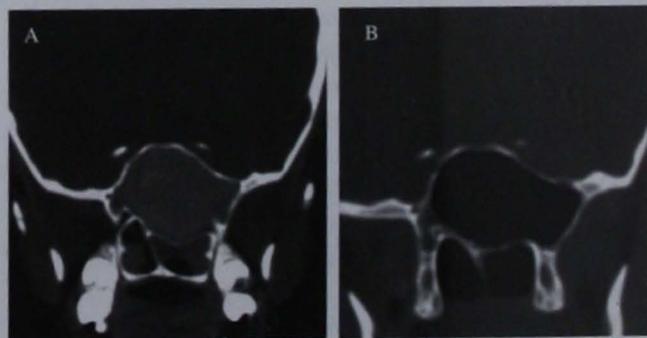
Fuente: Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clinical Immunol* 2004;114(Suppl 6):155-212.

Cuando hay ausencia de señal en T2 (secuestro de la imagen), mediante resonancia magnética, suele haber hiperintensidad ocasionada por los pólipos en el tejido periférico del seno afectado.<sup>15</sup>

El diagnóstico se establece al aislar el hongo causal, pero los estudios histopatológicos son decisivos para confirmarlo.<sup>3,5,15,16</sup>

Los avances tecnológicos en imagenología facilitan la técnica quirúrgica, especialmente cuando se asiste con un microdebridador.<sup>3,5,15</sup> Las intervenciones quirúrgicas asistidas por computadora permiten utilizar instrumentos calibrados por medios ópticos o electromagnéticos. Su finalidad es acceder en el sitio preciso de interacción y establecer un modelo tridimensional.<sup>3,16</sup>

En los estudios histopatológicos se han utilizado las siguientes tinciones para identificar hongos: Gomori-Methenamina, Grocott, PAS y la tinción para revelar quitinasa.<sup>3,4,15</sup>



**Figura 8.** En las imágenes de tomografía computada posteriores a la cirugía hay ausencia de tejido fúngico del seno esfenoidal, el cual está neumatizado y sin signos de la enfermedad. (A) periodo preoperatorio y (B) posoperatorio.

## Referencias

1. Millar JW, Johnston A, Lamb B. Allergic aspergillosis of the maxillary sinuses. *Thorax* 1981;36:710.

2. Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA. Allergic Aspergillus Sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:89-93.
3. Kennedy DW, Bolger WE, Zimreich SJ. Diseases of the sinuses. Diagnosis and management. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: BC Decker, 2001.
4. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clinic Proc* 1999;74(9):877-84.
5. Stammberger H, Kopp W, Dekornfeld TJ, et al. Functional Endoscopic sinus surgery. Philadelphia: BC Decker, 1991;pp:398-427.
6. Mukherji SK, Figueroa RE, Ginsberg LE, Zeifer BA, et al. Allergic fungal sinusitis: CT findings. *Radiology* 1998;207(2):417-22.
7. Liu JK, Schaefer SD, moscatello AL, Couldwell WT. Neurosurgical implications of allergic fungal sinusitis. *J Neurosurg* 2004;100(5):833-90.
8. Lenglinger FX, Krennmair G, Muller-Schelken H, Artmann W. Radiodense concretions in maxillary sinus aspergillosis: pathogenesis and role of CT densitometry. *Eur Radiol* 1996;6(3):375-9.
9. Yoon JH, Na DG, Byun HS, Koh YH, et al. Calcification in chronic maxillary sinusitis: comparison of CT findings with histopathologic results. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:571-74.
10. Li Y, Li Y, Zhang G, Liu X, Ye J. Computer tomography characteristics of chronic invasive fungal rhinosinusitis in early stage. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2004;18(5):282-4.
11. Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of Allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111(5):580-8.
12. Roithmann R, Shankar L, Hawke M, Chapnik J, et al. Diagnostic imaging of fungal sinusitis: eleven new cases and literature review. *Rhinology* 1995;33(2):104-10.
13. Buffe P, Nottet JB, Poncet JL. Maxillary Aspergillus sinusitis. Comments apropos of 20 cases. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 1992;113(3):197-200.
14. Howells RC, Ramadan HH. Usefulness of computed tomography and magnetic resonance in fulminant invasive fungal rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2001;15(4):255-61.
15. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clinical Immunol* 2004;114(Suppl 6):155-212.
16. Lusk R. Computer-assisted functional endoscopic sinus surgery en children. *Otolaryngol Clin North Am* 2005;35(3):505-13.

# Osteosarcoma de cabeza y cuello relacionado con embarazo. Reporte de dos casos

Federico Gerzso Núñez,\* Gabriela Castro Hernández,\*\* Luis Landeros Anguiano,\*\* Beatriz Castillo Ventura\*\*\*

## Resumen

El osteosarcoma de cabeza y cuello es un padecimiento raro: aproximadamente 6% de los casos se dan en este sitio. Su relación con el embarazo se desconoce. Aquí se describen dos casos recibidos en la consulta externa del Hospital Dr. Manuel Gea González. El primero es de una paciente de 32 años de edad, con embarazo normoevolutivo de 35.1 SDG, a quien se detectó por imagen afectación de la mandíbula; se tomó una biopsia intraoral con reporte de osteosarcoma condroblástico de alto grado. Se interrumpió el embarazo y se envió a la paciente al Instituto de Cancerología, donde se le realizó mandibulectomía anterolateral derecha con preservación del cóndilo y reconstrucción con cresta iliaca. Recibió tratamiento con radio y quimioterapia. Falleció cinco meses después, con recidiva local. El segundo caso es el de una paciente de 24 años de edad con embarazo normoevolutivo que en el último mes padeció obstrucción nasal izquierda progresiva, hipoestesia malar, exoftalmos y epistaxis. La tomografía computada mostró una tumoración que abarcaba la fosa nasal izquierda, etmoides anterior y posterior y seno maxilar. La biopsia incisional diagnosticó osteosarcoma sin especificar el subtipo. Se envió a la paciente al Instituto de Cancerología, donde recibió radioterapia y quimioterapia; se desconoce el esquema y la evolución. Estos casos muestran la manifestación de esta neoplasia en el embarazo. No existen reportes de la relación, pero con información documentada por tratamientos en la cabeza y el cuello, además del cáncer durante el embarazo, se pueden registrar más casos para determinar el tratamiento y pronóstico de esta rara alteración.

## Abstract

Head and neck osteosarcoma is a rare disease, it has been reported in 6% of the cases, and its relationship to pregnancy is unknown. We received two cases in the department of otolaryngology which would be presented. The first is a thirty-two-year-old patient with an uncomplicated pregnancy of 35.1 gestational weeks, whom is detected through a CT scan with a neoplasia involving the mandible. An open biopsy reports a high grade chondroblastic subtype osteosarcoma. Pregnancy is interrupted and the patient is referred to the Instituto de Cancerología, where it's performed a right anterolateral mandibulectomy, with condyle preservation and iliac crest reconstruction. The patient dies five months after a locoregional recidive, and a course of radio and chemotherapy. The second case is a female twenty-four-year-old patient with an uncomplicated pregnancy which in the last month begins with progressive nasal obstruction, cheek hypoesthesia, exophthalmia and epistaxis. A CT scan reveals a mass on the left nasal passage, involving the anterior and posterior ethmoid and ipsilateral maxillary sinus with erosion of the orbit floor. An incisional biopsy reports an osteosarcoma without indicating subtype. The patient is referred to the Instituto de Cancerología, where is being treated with chemo and radiotherapy. There was no subsequent following because she didn't assist to the scheduled visits. These two cases show the infrequent presentation of the osteosarcoma associated to pregnancy. To date there are no reports of this coexistence, but the literature revision of the management of cancer during pregnancy, and of the head and neck presentation, helps to understand the logic of treatment and prognostic of this rare disease.

### Palabras clave:

osteosarcoma, osteosarcoma condroblástico, embarazo.

### Key words:

osteosarcoma, chondroblastic subtype osteosarcoma, pregnancy.

\* Otorrinolaringólogo. Hospital Médica Sur.

\*\* Otorrinolaringólogos, miembros de la Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

\*\*\* Otorrinolaringólogo adscrito al Hospital General Manuel Gea González.

**Correspondencia:** Dr. Federico Gerzso Núñez. Hospital Médica Sur. Puente de Piedra 150, consultorio 308, torre II, colonia Toriello Guerra, CP 14500, México, DF. Tels.: 5666-8290, 5424-7200, exts. 4288 y 4306, celular: 04455-2563-5005. E-mail: ggerzso@hotmail.com

## Introducción

El osteosarcoma es una neoplasia maligna mesenquimatosa que se distingue por producción de hueso inmaduro u osteoide. Es la primera neoplasia maligna que se origina en esta estructura. Su sitio de manifestación más frecuente es la porción distal del fémur y proximal de la tibia; su pico etario son los 20 años de edad, sin predominio de sexo, e incidencia de uno en 100 mil habitantes por año. En la cabeza y el cuello es un trastorno raro: entre 6 y 13% de los casos, con rango de edad entre 26 y 40 años.<sup>1</sup>

Entre los factores predisponentes se conocen: la radiación previa, enfermedad de Paget, retinoblastoma, síndrome de Li-Fraumeni, entre otros. Implica la mutación en los genes RB1 y TP53.

Se manifiesta habitualmente con aumento de volumen local, 71.4% en la mandíbula (cuerpo y rama ascendente) y 28.6% en el maxilar (área canina-premolar),<sup>2,3</sup> aunque estadísticas como la de Ha mencionan 29.6% en la mandíbula, 33.3% en el maxilar y senos paranasales, y 37% en otros lugares, como el hueso temporal, occipital y la órbita. Se acompaña de parestesias, disestesias y dolor. Tiene como antecedente la extracción dentaria en 50% de los casos, e incluso administración de antibiótico, pues se le confunde frecuentemente con infección local. Desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico histológico transcurren, en promedio, 6.5 meses.<sup>4,5,6</sup>

Para el diagnóstico histopatológico se requiere la observación de células malignas mesenquimatosas productoras de material osteoide, condroide o fibroso (los tres subtipos histológicos). En la cabeza y el cuello el subtipo más frecuentemente observado es el condroblástico, con alto grado de malignidad en 79.6%.

No se conoce su relación con el embarazo, aunque en una revisión de sesenta mil casos entre 1983 y 2003 se hallaron 17 mujeres con tumor maligno en el tejido blando y óseo. El osteosarcoma fue la variedad más frecuente, seguido de condrosarcoma y tumor de células gigantes. Predominó la ubicación en las extremidades inferiores; no hay reporte de manifestación en la cabeza y el cuello.<sup>7</sup>

## Métodos

Se recibieron en la consulta externa del servicio de otorrinolaringología del Hospital Dr. Manuel Gea González dos casos de osteosarcoma de cabeza y cuello relacionado con embarazo, los cuales fueron diagnosticados y referidos a un centro hospitalario de tercer nivel.

### Caso uno

Paciente femenina de 32 años de edad, sin antecedentes de importancia, con embarazo de evolución normal de 35.1 semanas y control prenatal mensual regular. Cinco meses antes de llegar

al hospital percibió parestesia en el labio inferior derecho, con dolor en el tercer molar inferior derecho y aumento de volumen. Un odontólogo le extrajo la pieza dental referida y le prescribió antibióticos. El aumento de volumen continuó, desde el ángulo de la mandíbula hasta la sínfisis anterior.

Clínicamente, se observó ausencia de segundo y tercer molares, aumento de volumen en la encía inferior derecha de consistencia pétreo, palpable también en el ángulo de la mandíbula y rama ascendente (figura 1). La tomografía computada mostró densidad ósea en el ángulo de la mandíbula y rama ascendente, con reacción perióstica e infiltración de tejidos blandos adyacentes (figuras 2 y 3).

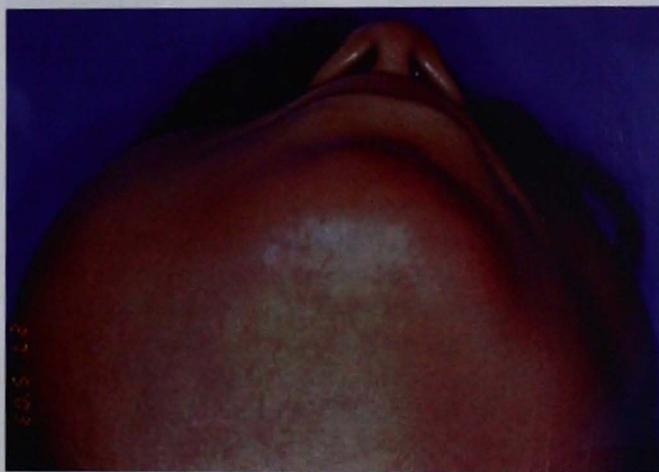


Figura 1. Aumento de volumen en el lado derecho de la mandíbula (imagen clínica).

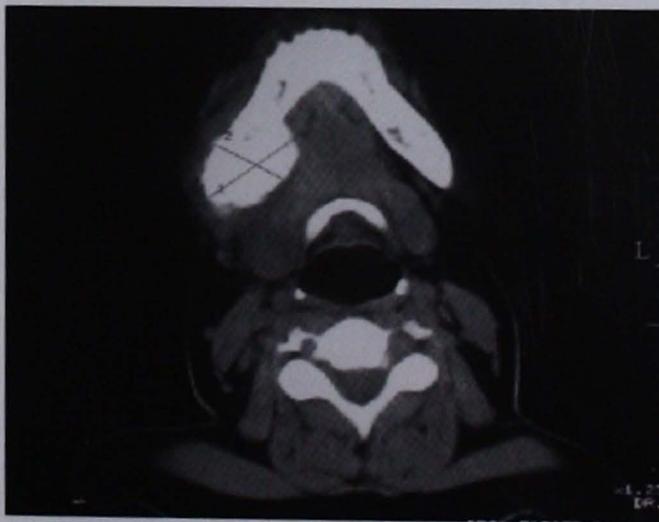


Figura 2. Aumento de volumen en el lado derecho de la mandíbula, con infiltración de los tejidos blandos circundantes (tomografía computada axial simple de cuello, con técnica para tejidos blandos).

Se tomó una biopsia intraoral que reportó osteosarcoma condroblástico de alto grado. Una semana después, el volumen había aumentado 100% (figura 4). Se interrumpió el



**Figura 3.** Masa de la figura 2 con reacción perióstica (tomografía computada de cuello en cortes axiales con técnica ósea).

embarazo mediante inducción del trabajo de parto. Se obtuvo un feto masculino sano de 37 semanas de gestación, 2,250g de peso, Apgar 8-9, talla de 47 cm.

Se envió a la paciente al Instituto de Cancerología, donde le realizaron mandibulectomía anterolateral derecha con preservación del cóndilo y reconstrucción con cresta iliaca. Recibió radioterapia con dosis total de 70 Gy y curso de quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona. Dos meses después tuvo recidiva contralateral. Falleció a los tres meses por edema agudo pulmonar.



**Figura 4.** Aumento de volumen intraoral en el surco alveolar inferior derecho.

### Caso dos

Paciente femenina de 24 años de edad sin antecedentes de importancia para el caso. Tuvo un embarazo de evolución normal y producto de término mediante cesárea iterativa (dos embarazos y una cesárea). El último mes del embarazo sintió obstrucción nasal izquierda progresiva; quince días

después manifestó hipoestesia en la región maxilar izquierda y exoftalmos progresivo acompañado de cinco cuadros de epistaxis ipsilateral de alivio espontáneo; posteriormente, percibió disminución de la agudeza visual. Clínicamente se observó una masa rojiza que abarcaba el área III de la fosa nasal izquierda; no se percibía el sitio de implantación. El ojo izquierdo mostraba proptosis y quemosis, aunque con buena movilidad ocular y sin alteración en los reflejos pupilares. Además, tenía hipoestesia maxilar izquierda, cavidad oral con paladar íntegro y piezas dentales desplazables a la manipulación en la arcada superior ipsilateral.

La tomografía computada mostró una masa con captación homogénea discreta del contraste, que abarcaba la fosa nasal izquierda en el área III, etmoides anterior y posterior; además, se detectó un seno maxilar que estaba erosionando el piso de la órbita y pared posterior del seno maxilar con engrosamiento del músculo recto inferior y proptosis. La valoración oftalmológica reportó nervio óptico íntegro y agudeza visual 40/20.

Mediante operación de Caldwell-Luc se observó erosión de 2 cm de pared anterior. Se tomó una biopsia incisional que produjo abundante sangrado, el cual se redujo con empaquetamiento. Hubo aumento de volumen ocular progresivo, por lo cual se aplicó masaje ocular y cantotomía externa izquierda.

La biopsia mostró osteosarcoma (no se especificó el subtipo), por lo cual la paciente fue enviada al Instituto de Cancerología, donde recibió radioterapia y quimioterapia (se desconoce el esquema). La paciente no acudió a sus citas en consulta externa ni fue localizada posteriormente, por lo cual se desconoce el curso de la enfermedad.

### Discusión

La incidencia reportada de neoplasias malignas durante el embarazo es de uno por cada mil. El tipo de neoplasia se relaciona con la edad reproductiva de la mujer. Por su frecuencia, los más frecuentes son: cáncer de mama (26%), de cuello uterino (26%), leucemia (15%), linfoma (10%), melanoma (8%), de tiroides (4%) y otras neoplasias (11%).<sup>6</sup>

En cuanto a tumores malignos de tejidos óseo y blandos, una revisión de sesenta mil embarazos hecha entre 1983 y 2003 reportó 17 casos, donde el osteosarcoma fue el más frecuente, seguido de condrosarcoma y tumor de células gigantes. La ubicación más frecuente fueron las extremidades inferiores; no hay reporte de osteosarcoma en la cabeza o el cuello.<sup>7,8,9</sup> En los dos casos anteriores observamos la relación con el embarazo en dos sitios diferentes pero que concuerdan con los sitios más frecuentemente afectados.

Entre los factores que predisponen a este padecimiento se menciona como hipótesis el alto recambio óseo, como en la enfermedad de Paget y displasia fibrosa, que se asemejan al embarazo por el intenso trabajo anabólico.

El diagnóstico inicial debe realizarse con estudio radiográfico, idealmente de tomografía computada. En la manifestación craneofacial la característica más frecuente es ser osteolítica en dos terceras partes de los casos, con predominio osteoblástico en tumores mandibulares (46%), reacción perióstica observada raramente y sólo en lesiones mandibulares. Esto, aunado a calcificaciones osteoides en 75%.<sup>10</sup> La invasión a los tejidos blandos adyacentes es frecuente, y la resonancia magnética delimita con mayor detalle este aspecto. En el caso 1 puede verse la imagen clásica osteoblástica con reacción perióstica, mientras que en el caso 2 la manifestación es osteolítica, con mayor infiltración de tejidos blandos. Yee y colaboradores mencionan que el ultrasonido, como estudio inicial, permite detectar el adelgazamiento de la cortical o el aumento de volumen y así decidir la toma de tomografía computada.<sup>11</sup>

El tratamiento inicial debe basarse en la resección quirúrgica completa, ya que es el factor pronóstico más importante.<sup>12</sup> La supervivencia a cinco años, reportada con tratamiento quirúrgico, es de sólo 15%, pero con adición de quimioterapia aumenta hasta 80%. Smeele, al revisar la bibliografía respectiva, menciona que la quimioterapia coadyuvante o neoadyuvante mejora el pronóstico, aunque no hay esquemas estandarizados o estudios controlados que apoyen esta aseveración.<sup>13</sup> La radioterapia se recomienda en pacientes con resección completa, donde ha demostrado efectividad con dosis total entre 10 mil y 16 mil cGy.<sup>14</sup>

Las metástasis se reportan en 21.4%; el sitio más frecuente es el pulmón, con 10% en casos con buen control locorregional y 27.8% con márgenes positivos.<sup>15</sup>

En caso de manifestarse durante el embarazo, no se sugiere la interrupción de éste después del primer trimestre; pero se sugiere la extirpación quirúrgica al momento del diagnóstico, y dejar para después del alumbramiento el inicio de quimio y radioterapia, pues el uso de hormonales o coexistencia con embarazo no cambia el pronóstico de la enfermedad.<sup>16</sup>

En cuanto a la incidencia de metástasis de neoplasia maligna hacia la placenta o el feto, se reporta como rara la trasmisión vertical. Se menciona la hipótesis de diseminación hematogena, sobre todo en casos de melanoma, con afectación placentaria en 83% de los casos, pero únicamente con metástasis fetales concomitantes en 6%; lo anterior, por la protección dada por el trofoblasto placentario.<sup>17-19</sup> Se cree que esto se ha subdiagnosticado, pues cuando hay neoplasia maligna materna no todas las placentas se revisan histológicamente (en el caso 1 hubiera sido interesante ese estudio).<sup>20-22</sup>

Este reporte expone dos cuadros clínicos diferentes de la misma enfermedad. No existen registros en la bibliografía acerca de osteosarcoma de cabeza y cuello relacionado con embarazo, pero la información del tratamiento de cabeza y cuello, y de cáncer durante el embarazo, puede documentar

más casos y ayudar a determinar el tratamiento y pronóstico de este raro trastorno.

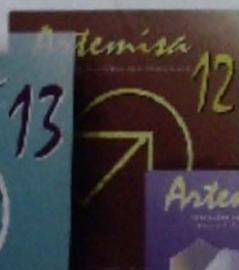
## Referencias

1. Ha PK, Eisele DW, Frassica FJ, Zahurak ML, McCarthy EF. Osteosarcoma of the head and neck: a review of the John Hopkins experience. *Laryngoscope* 1999;109:964-69.
2. Bennett JH, Thomas G, Evans AW, Speight PM. Osteosarcoma of the jaws: a 30-year retrospective review. *Oral Maxillofac Pathol* 2000;90(3):323-33.
3. Bertoni F, Dalleria P, Bacchini P, Marchetti C, Campobassi A. The Instituto Rizzoli-Beretta experience with osteosarcoma of the jaw. *Cancer* 1991;68(7):1555-63.
4. Lindqvist C, Teppo L, Sane J. Osteosarcoma of the mandible: analysis of nine cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1986;44:759-64.
5. Ruiz-Godoy RL, Meneses-García A, Mosqueda-Taylor A, De la Garza-Salazar J. Well-differentiated intraosseous osteosarcoma of the jaws: experience of two cases from the Instituto Nacional de Cancerología, México. *Oral Oncol* 1999;35:530-6.
6. Gorsky M, Epstein JB. Craniofacial osseous and chondromatous in British Columbia—a review of 34 cases. *Oral Oncology* 2000;36:27-31.
7. Maxwell C, Barzilay B, Shah V, Wunder JS, Bell R, Farine D. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by bone and soft tissue tumors. *Obstet Gynecol* 2004;104(2):344-8.
8. Gorsky M, Epstein JB. Head and neck and intra-oral soft tissue sarcomas. *Oral Oncology* 1998;34:292-6.
9. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy malignancy. *Oncologist* 2002;7:279-87.
10. Lee Y, Van Tassel P, Nauert C, Raymond AK, Edeiken J. Craniofacial osteosarcomas: plain film, CT and MR findings in 46 cases. *AJR* 1988;150:1397-402.
11. Yee S, Songra A, Ali N. Ultrasound features of osteosarcoma of the mandible—a first report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2001;92(5):582-6.
12. Patel SG, Meyers P, Huvos AG, Wolden S, Singh B, et al. Improved outcomes in patients with osteogenic sarcoma of the head and neck. *Cancer* 2002;95(7):1495-503.
13. Smeele LE, Kostense PJ, Van der Waal I. Effect of chemotherapy on survival of craniofacial osteosarcoma: a systematic review of 201 patients. *J Clin Oncol* 1997;15(1):363-7.
14. Mardinger O, Givol N, Talmi YP. Osteosarcoma of the jaw. The Chaim Sheba Medical Center experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2001;91(4):445-51.
15. Okinaka Y, Masahiro T. Osteosarcoma of the maxilla: report of a case and review of the literature concerning metastasis. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:1177-81.
16. Schwartz JL, Mozurkewich EL, Johnson TM. Current management of patients with melanoma who are pregnant,

- want to get pregnant, or do not want to get pregnant. *Cancer* 1997;(9):2130-3.
17. Alexander A, Samlowski WE, Grossman CS. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 2003;21(11):2179-86.
  18. Honore LH, Brown LB. Intervillous placental metastasis with maternal myeloid leukemia. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:450.
  19. Baerge RN, Johnson D, Moore T. Maternal melanoma metastasis to the placenta. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:508-11.
  20. Berghella V, Broth RE, Chapman AE. Metastatic unknown primary tumor presenting in pregnancy as multiple cerebral infarcts. *Obstet Gynecol* 2003;101:1060-2.
  21. Potter JF, Schoeneman M. Metastasis of maternal cancer to the placenta and fetus. *Cancer* 1970;25(2):380-8.
  22. Catlin EA, Roberts JD, Erana R, et al. Transplacental transmission of natural-killer-cell lymphoma. *New Engl J Med* 1999;341(2):85-91.

# Artemisa en línea

Artículos Editados en México sobre Información en Salud



Índice editado desde 1982

53 Títulos de revistas editadas en 2005

2 783 Artículos en texto completo

Índice de citas ligado con la base de datos

de Medigraphic Literatura Biomédica

Acta Médica Grupo Ángeles @ Acta Ortopédica Mexicana @ Acta Pediátrica de México @ Anales de Otorrinolaringología Mexicana @ Anales de Radiología de México @ Anales Médicos @ Archivos de Cardiología de México @ Archivos de Neurociencias @ Archivos en Medicina Familiar @ Biología @ Boletín Clínico Hospital Infantil del Estado de Sonora @ Boletín Médico del Hospital Infantil de México @ Cirugía Plástica @ Cirugía y Cirujanos @ Cirujanos General @ Dermatología Revista Mexicana @ Gaceta Médica de México @ Ginecología y Obstetricia de México @ Investigaciones en Salud @ Medicina Interna de México @ Perinatología y Reproducción Humana @ Revista Alergia México @ Revista Biomédica @ Revista de Endocrinología y Nutrición @ Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría @ Revista de Enfermería del Instituto Mexicano del Seguro Social @ Revista de Gastroenterología de México @ Revista de Investigaciones Clínicas @ Revista de la Asociación Dental Mexicana @ Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva @ Revista de la Facultad de Medicina @ Revista de Sociedad Militar @ Revista del Hospital Juárez de México @ Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias @ Revista Médica del Hospital General de México @ Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social @ Revista Mexicana de Anestesiología @ Revista Mexicana de Angiología @ Revista Mexicana de Cardiología @ Revista Mexicana de Cirugía Pediátrica @ Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica @ Revista Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación @ Revista Mexicana de Neurociencia @ Revista Mexicana de Oftalmología @ Revista Mexicana de Patología Clínica @ Revista Mexicana de Pediatría @ Revista Mexicana de Urología @ Revista Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría @ Revista Salud Pública y Nutrición @ Salud Mental @ Salud Pública de México @ TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas @ Veterinaria México



Centro de Información para Decisiones en Salud Pública

artemisa@insp.mx • cuida@insp.mx

<http://artemisa.org.mx>

# Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

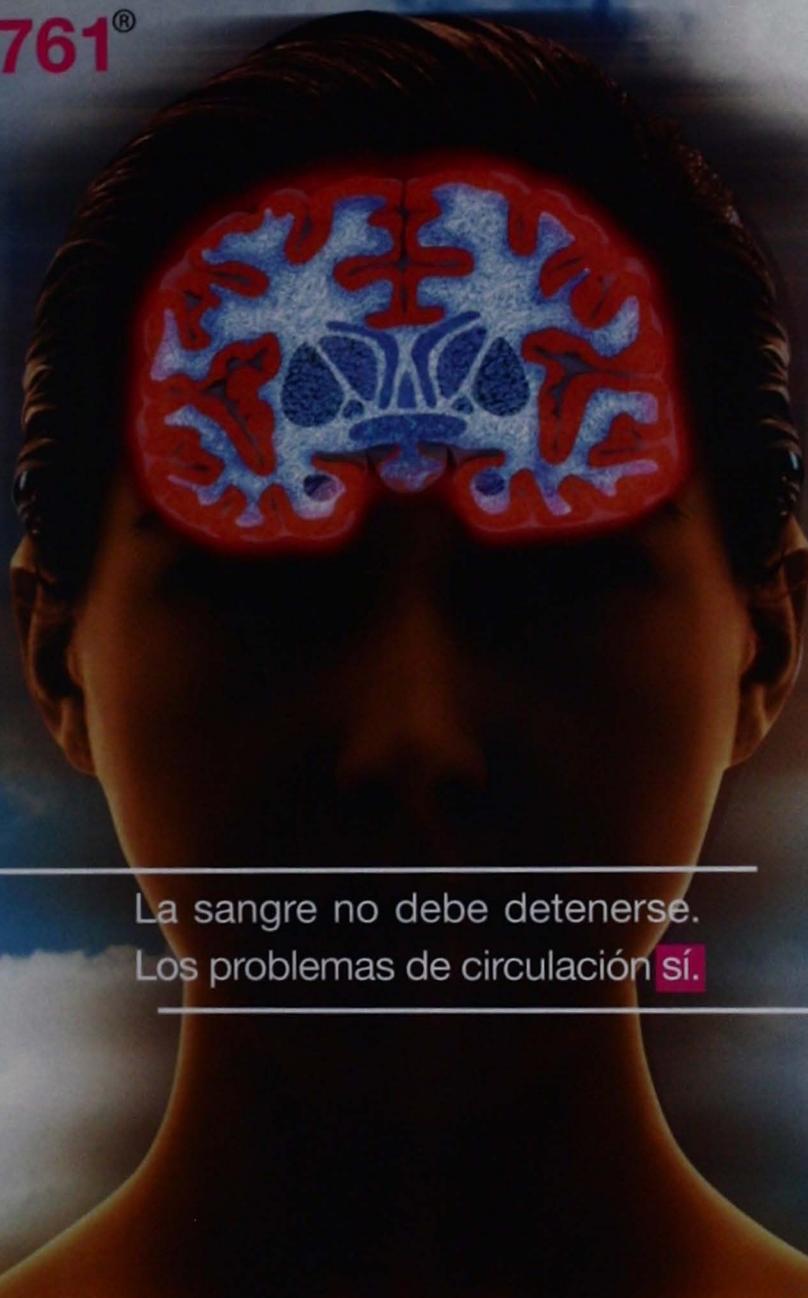
1. El texto deberá entregarse impreso, por cuadruplicado, en hojas tamaño carta (21 x 27 cm), a doble espacio, acompañado del disquete con la captura correspondiente e indicando en la etiqueta el título del artículo, el nombre del autor principal y el programa de cómputo con el número de versión. (Ejemplo: Estrógenos en el climaterio. Guillermo Martínez. Word 6.0).
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, abstract, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los *casos clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán de 15 hojas.  
En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a que pertenece (n) y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con uno hasta cuatro asteriscos (\*, \*\*, \*\*\*, \*\*\*\*); si son más autores utilice números en superíndice.
4. Para fines de identificación cada hoja del manuscrito deberá llevar, en el ángulo superior izquierdo, la inicial del nombre y el apellido paterno del primer autor y en el ángulo derecho el número progresivo de hojas.
5. Todo material gráfico deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor.
6. **Las gráficas**, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo disquete del texto señalando en la etiqueta el programa utilizado.
7. **Los cuadros** (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
8. **Tipo de artículos:** la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
9. **Resumen.** La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
10. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
11. **Texto.** Deberá contener introducción, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
  - a) **Introducción.** Expresa brevemente el propósito del artículo. 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.

- b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los 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 productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
  - c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
  - d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
  - e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Si se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y *col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará *Suppl X* entre el volumen y la página inicial. La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:  
Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-9.  
Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:  
Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;pp:120-9.  
Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.
12. **Transmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Dermatología Revista Mexicana se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: [articulos@nietoeditores.com.mx](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)

# Tebonin 761<sup>®</sup>

Ginkgo biloba (EGb 761)



La sangre no debe detenerse.  
Los problemas de circulación **sí.**

- Normaliza la irrigación tisular y la microcirculación.<sup>1</sup>
- Captador de radicales libres.<sup>1</sup>
- Ofrece beneficios como neuroprotector y medicamento vasoactivo.<sup>2</sup>
- Eficaz en Vértigo y Tinnitus.<sup>2</sup>



**Farmasa Schwabe**  
[www.schwabe.com.mx](http://www.schwabe.com.mx)

IPP Tebonin 761, 2. Sierpina VS, Wollschlaeger B, Blumenthal M. Ginkgo biloba. Am Fam Physician. 2003 Sep 1;68(5):923-6.

NOMBRE COMERCIAL Y GÉNÉRICO: TEBONIN 761<sup>®</sup> Extracto de Ginkgo biloba (EGb 761) 2. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Grageas. Fórmula: Cada gragea contiene: Extracto de Ginkgo biloba (EGb 761) 40 mg (estandarizado a 9.6 mg de glicósidos flavónicos calculados como quercetina y canferol). Excipiente cbp. 3. INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Tebonin 761 está indicado en: Insuficiencia circulatoria cerebral y sus manifestaciones funcionales (vértigo, cefaleas, pérdida de memoria, disminución de las facultades intelectuales, trastornos de la motricidad, perturbaciones afectivas y del carácter). Secuelas de accidentes vasculares cerebrales y traumatismos craneoencefálicos. Trastornos vasculares periféricos: Arteriopatías de los miembros inferiores y sus complicaciones tróficas, trastornos vasomotores periféricos y afectación de la microcirculación (Enfermedad de Reynaud, acroparestias, acrocianosis, fragilidad capilar). Trastornos neurosensoriales de causa vascular (vértigo y tinnitus) y en oftalmología en casos de retinopatía diabética. 4. CONTRAINDICACIONES: Hipertensión arterial, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, trastornos hemorrágicos, sensibilidad al principio activo, hemorragia cerebral reciente, hemorragias uterinas, infarto del miocardio, hipotensión arterial severa. 5. PRECAUCIONES GENERALES: No debe utilizarse en el primer trimestre del embarazo. 6. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA: No se han demostrado efectos teratológicos a la fecha. No obstante, no se aconseja la utilización durante el embarazo y lactancia. 7. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: No se han observado para las indicaciones y modo de administración recomendadas. 8. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: No se conocen hasta el momento. 9. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: No se han reportado manifestaciones de sobredosificación. 10. PRESENTACIÓN: Caja con 20, 24 y 40 grageas. 11. LEYENDAS DE PROTECCIÓN: No se administre durante el 1er trimestre de embarazo. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Literatura exclusiva para médicos. 12. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN: Hecho en México por: Schwabe México, S.A. de C.V. Aguacate N° 4 Col. El Estudiante C.P. 62790 Xochitepec, Morelos. Distribuido por: Laboratorios Farmasa, S.A. de C.V. Búfalo N° 2, Col. Del Valle, 03100, México, D.F. Tel. 52002680 15. NUMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO: REG. No. 06350110481121 SSA IV. Marca Registrada.

Aviso: SSA06350110481121

# Trifamox<sup>MR</sup> IBL-12H

AMOXICILINA • PIV SULBACTAM

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA TRIFAMOX IBL-12H<sup>MR</sup> AMOXICILINA / SULBACTAM

### SUSPENSIÓN

#### FÓRMULA:

Hecho la mezcla cada 100 ml contienen:	
Amoxicilina trihidratada equivalente a	20 g
de Amoxicilina	
Pivaxil Sulbactam equivalente a	5 g
de Sulbactam	
Vehículo c. b. p.	100 ml

**INDICACIÓN (ES) TERAPÉUTICA (S):** TRIFAMOX IBL-12H<sup>MR</sup> es un antibiótico de amplio espectro, el cual está indicado en el tratamiento de:

Infecciones de vías respiratorias altas y bajas.  
Infecciones otorrinolaringológicas (sinusitis, otitis).  
Infecciones de las vías (vías) urinarias.

Infecciones ginecológicas y obstruivas.  
Infecciones de piel y tejidos blandos.  
Infecciones del tracto digestivo.

**PROPIEDADES:** El Sulbactam es un inhibidor competitivo irreversible (suicida) de las betalactamasa. Su combinación con derivados sintéticos de la Penicilina, principalmente Amoxicilina, permite que estos antibióticos betalactámicos resistan y/o amplíen su espectro antibacteriano frente a microorganismos resistentes, el Sulbactam tiene por su actividad directa sobre Acinetobacter. Trifamox IBL<sup>MR</sup> tiene actividad sobre gram + y gram - incluyendo: *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Haemophilus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* spp. y *Neisseria gonorrhoeae*. Presenta pobre actividad frente a las betalactamasa cromosómicas de *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*.

**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:** La Amoxicilina es estable en el ácido gástrico y entre el 75 y 90 % de la dosis oral es absorbida en el tracto gastrointestinal. Una dosis de 500 mg, presenta un nivel sérico de 6 a 8 mcg/ml después de una o dos horas. La presencia de comida en el tracto gastrointestinal no disminuye la absorción en forma aparente, por lo que se prefiere el uso de esta aminopenicilina para administración oral, frente a otras aminopenicilinas, incluyendo la Ampicilina. Aproximadamente el 20% de la Amoxicilina circulante está ligada a proteínas plasmáticas. Como otras penicilinas, la Amoxicilina se distribuye en primer término en el líquido extracelular. Altas concentraciones son encontradas en bilis y en orina. No llega a cerebro ni a líquido cefalorraquídeo a menos que se encuentren inflamadas las meninges. En la que se refiere a su fase de eliminación es rápidamente eliminada por el riñón renal. La fase beta de eliminación de la vida media en pacientes con función renal normales de aproximadamente una hora. La vida media es prolongada en pacientes con daño renal y es conveniente el ajuste de dosis. El Sulbactam se comporta como un inhibidor suicida de las betalactamasa producidas por: *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Haemophilus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* spp. y *Neisseria gonorrhoeae*. Presenta pobre actividad frente a las betalactamasa cromosómicas de *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*. Las concentraciones séricas que se logran en varios tejidos después de la administración de sulbactam, en combinación con betalactámicos, dan por resultado niveles que superan la concentración de sulbactam mínima inhibitoria, lo que significa que se logra un buen poder antibacteriano *in vivo*. La distribución y penetración tisular de Sulbactam con respecto a las aminopenicilinas, está en relación a la vía de administración. En forma de sal sódica el Sulbactam observa una mala absorción por vía oral, por lo que se han desarrollado ésteres de Sulbactam para obtener una buena absorción oral como PIV Sulbactam (éster pivaloicimética) presente en nuestra formulación. Después de la administración oral de 750 mg de PIV Sulbactam se alcanzan picos séricos de 6.4 - 8.9 mg/l de Sulbactam y después de administrar 250 mg por vía oral de PIV Sulbactam se observa una concentración máxima de 4.50 mg/l a las 1.5 hrs. El sulbactam tiene buena excreción urinaria, no se descompone en medio ácido y tiene buena penetración renal a diferencia del ácido clavulánico que solo se excreta en un 40 - 50% por la orina y se descompone a productos inactivos en medio ácido. La vida media del Sulbactam calculada a partir de la constante de eliminación, corresponde aproximadamente a 3 hrs, siendo su eliminación prácticamente casi total al cabo de 6 hrs. Las adecuadas concentraciones de amoxicilina que se alcanzan con la administración de 200 mg/ 50 mg/ml son leucoroides o incluso el crecimiento hasta cuatro a seis horas después de la administración de la suspensión, lo que justifica su uso clínico cada 12 horas. Mientras que la vida media de la amoxicilina es similar a la de la ampicilina (el evento prototipo del grupo), las concentraciones efectivas de la amoxicilina administrada en forma oral, son detectables en el plasma durante un tiempo mayor que para la ampicilina debido a una absorción más completa. Adicionalmente, las concentraciones pico para Amoxicilina en plasma son dos a dos y media veces mayores para Amoxicilina que para ampicilina después de la administración oral de la misma dosis.

**PRECAUCIONES GENERALES:** No existe en el mercado penicilina o cefalosporina que no ofrezca peligros. La sensibilidad de cada persona al medicamento es el factor desencadenante de reacciones alérgicas leves a graves. Las penicilinas y las cefalosporinas, siendo inofensivos para la mayoría de los pacientes, en otros su uso resulta altamente perjudicial, por lo que solamente el médico basándose en su experiencia y en reacciones anteriores de las personas, por el uso del medicamento, determinará si deben o no ser utilizadas. Las penicilinas y las cefalosporinas son medicamentos (dentro de la terapéutica actual, su prescripción y uso quedará bajo la estricta responsabilidad del médico. En el caso de que se presenten accidentes por el uso de penicilinas o cefalosporinas se recomienda la administración inmediata de adrenalina al milésimo por vía intramuscular. Podrán utilizarse también otros recursos cuando el médico así lo estime pertinente, como antihistamínicos, esteroides y otros.

**CONTRAINDICACIONES:** El uso de Trifamox IBL-12H<sup>MR</sup> al igual que otros derivados de las penicilinas está contraindicado en aquellos pacientes que tengan antecedentes de alergia a las penicilinas y/o las cefalosporinas.

**RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** No se recomienda el uso del producto durante el embarazo y la lactancia hasta demostrar su total inocuidad sobre tales estados. Durante la lactancia, concentraciones bajas del antibiótico son excretadas en la leche; por lo tanto, se deberá tener precaución cuando se administre a la mujer en etapa de lactancia.

**REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** A dosis terapéuticas recomendadas, la medicación es generalmente bien tolerada. En raras ocasiones y solo en sujetos alérgicos a las penicilinas pueden presentarse reacciones anafilácticas. En pacientes hipersensibles pueden llegar a presentarse leves trastornos dérmicos (lesiones eritematosas y maculopapulosas, rash cutáneo), o gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea, colitis pseudomembranosa), tales manifestaciones son reversibles y desaparecen en forma espontánea o al suspender el tratamiento.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:** Trifamox IBL-12H<sup>MR</sup> al igual que otros antibióticos, interfiere con los anticonceptivos en la circulación enterohepática de los estrógenos. El uso de diazepam o hiperuricemias puede predisponer la aparición de alguna reacción exantemática (erupción) cuando se utilizan conjuntamente con Trifamox IBL-12H<sup>MR</sup>.

**ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO:** Se recomienda durante tratamientos prolongados evaluar periódicamente la función renal y hepática. Se ha observado un incremento en los niveles de TGO y TGP en aquellos pacientes tratados con antibióticos tipo Ampicilina, pero el significado clínico de estos hallazgos es desconocido. El uso prolongado de algunas penicilinas se ha asociado con resultados falsos positivos de reacciones de proteínas en prima (pseudo-proteinuria).

**PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Múltiples estudios efectuados en varias especies animales no demostraron efectos de carcinógenesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad.

**DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN:** Vía de administración: Oral. Niños: La dosis ponderal es de 25 a 50 mg/Kg/día cada 12 horas; en procesos severos puede incrementarse ésta, hasta los 100 mg/Kg/día, dividido en 12 horas. Las dosis anteriores se mantienen en base a amoxicilina, debiendo administrarse durante 5 a 10 días.

**SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIÓN Y MANEJO (ANTIDOTOS)** Una sobredosis considerable provoca altas concentraciones en orina. Es poco probable que exista alguna complicación siempre y cuando se mantenga una ingestión de líquidos y una diuresis adecuada. En pacientes con insuficiencia renal el antibiótico puede administrarse por medio de hemodiálisis.

**PRESENTACIÓN (ES):** Caja con un frasco con 30 ml y 60 ml.

**RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Conservarse a temperatura ambiente o no más de 30°C. Hecho la mezcla el producto se conserva 7 días en refrigeración.

### LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Literatura exclusiva para médicos.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Su uso durante el embarazo y la lactancia, cuando bajo la responsabilidad del médico.

MR - Marca Registrada Reg. N° 383M2001 SSA IPP-A N° HEAR 406195/R2001

No. de Entrada: 06330010480166

HECHO EN ARGENTINA POR:

Laboratorios Biogé S.A. Ciudad del Mar de Plata y Ciudad de Necochea del Parque Industrial de la Provincia de la Rioja, Argentina C.P. 5300

PARA:

ARMSTRONG LABORATORIOS DE MÉXICO S.A. DE C.V.

Avenida División del Norte No. 3311, Col. Condesarío Coyacoacán 04380 México D.F.

Para mayor información comuníquese sin costo al 01-800-0058400

E-mail: marco@lab-armstrong.com.mx

### REFERENCIAS:

1. Mac Dougal R., Vitor M., Castro B., Casillas J.R. Reportes incidentales de colonización en hospitales (colonización) de vagin de enterobacter cloacae productores de ampc desintegrables y diferencias en el efecto inductor de sulbactam y ácido clavulánico. Reportes de microbiología & vacunas, 2001; 1(1): 1-4.

Todo para el diagnóstico y tratamiento de apnea de sueño

Terapia respiratoria

Poligrafía Respiratoria



CPAP



Distribuimos en todo México  
Importadores directos

Tel: (656) 623.54.79 Fax: (656) 62.74.53

e-mail: [sumadivisionmedica@prodigy.net.mx](mailto:sumadivisionmedica@prodigy.net.mx)

Cd. Juárez, Chih.

**AVELOX®** Tablets/Solución inyectable. Maximoxifloxacino, antimicrobiano bactericida de amplio espectro **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN. AVELOX® SOLUCIÓN INYECTABLE** El frasco ampola contiene: Clorhidrato de maximoxifloxacino equivalente a 400 mg de maximoxifloxacino Vehículo c/bp 250 mL. **AVELOX® TABLETAS** Cada tableta contiene: Clorhidrato de maximoxifloxacino equivalente a 400 mg de Maximoxifloxacino Excipiente c/bp una tableta **INDICACIONES TERAPÉUTICAS. AVELOX® IV Y AVELOX® Tabletas** están indicados para el tratamiento de las siguientes infecciones ocasionadas por microorganismos susceptibles: Neumonía adquirida en la comunidad, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad ocasionada por *Streptococcus pneumoniae* resistente a varios medicamentos\* (MR, multi-resistente) • Rinosinusitis aguda bacteriana • Exacerbación de bronquitis crónica • Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos • Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (incluyendo tratamiento de infecciones en el pie diabético) • Infecciones intra-abdominales complicadas (incluyendo infecciones polimicrobianas tales como abscesos) • Enfermedad inflamatoria pélvica no complicada (p.e. infecciones del tracto genital femenino superior, incluyendo salpingitis y endometritis)\* • El *Streptococcus pneumoniae* (MR multi-resistente), incluye aislamientos conocidos como PRSP (*Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina) y algunas cepas resistentes a dos o más de los siguientes antibióticos: penicilina CIM >2µg/mL, cefalosporinas de 2ª generación (p.e. Cefuroxime), macrólidos, tetraciclinas así como trimetoprim/sulfametoxazol. **PROPIEDADES** Maximoxifloxacino es un agente antibacteriano de la clase de las fluoroquinolonas, de amplio espectro y acción bactericida. Maximoxifloxacino 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* spp., *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella*. Maximoxifloxacino es eficaz contra bacterias resistentes a β-lactámicos y macrólidos, y en estudios en animales infectados, ha demostrado tener gran actividad antimicrobiana *in vivo*. Maximoxifloxacino ha demostrado su actividad frente a la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como *in vivo*: **MICROORGANISMOS Gram positivos** *Staphylococcus aureus* (incluidas algunas cepas sensibles a metilicina), *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo cepas de *Streptococcus pneumoniae* multi-resistentes), *Streptococcus pyogenes* (grupo A), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus agalactiae*\*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus anginosus*\*, *Streptococcus constellatus*\*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus epidermidis* (incluyendo cepas sensibles a metilicina), *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus simulans*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis*\* (solo cepas susceptibles a vancomicina y gentamicina) **Gram negativos** *Haemophilus influenzae* (incluidas cepas β-lactamas negativas y positivas), *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (incluidas cepas β-lactamas negativas y positivas), *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus* spp., *Citrobacter freundii*, *Bordetella pertussis*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter intermedius*, *Enterobacter sakazakii*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*\*, **Anaerobios** *Bacteroides distans*, *Bacteroides eggertii*, *Bacteroides fragilis*\*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*\*, *Bacteroides uniformis*, *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp.\*, *Porphyromonas* spp., *Porphyromonas anaerobius*, *Porphyromonas asaccharolyticus*, *Porphyromonas magnus* *Prevotella* spp., *Propionibacterium* spp., *Clasitridium perfringens*\*, *Clasitridium ramosum* **Atípicos** *Chlamydia pneumoniae*\*, *Chlamydia trachomatis*\*, *Mycoplasma pneumoniae*\*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*. \* Se ha demostrado la eficacia clínica para cepas aisladas susceptibles en indicaciones clínicas aprobadas. La acción bactericida de **AVELOX®** resulta de su interferencia con las girasas y topoisomerasas IV bacterianas. Las topoisomerasas son enzimas esenciales que controlan la topología del ADN bacteriano y ayudan a la replicación, reparación y transcripción del mismo. Maximoxifloxacino exhibe acción bactericida dependiente de concentración. Las concentraciones bactericidas mínimas son generalmente similares a las concentraciones inhibitorias mínimas. Los mecanismos de resistencia que inactivan penicilinas, cefalosporinas, aminoglicósidos, macrólidos y tetraciclinas, no interfieren en la actividad antibacteriana de maximoxifloxacino. No hay resistencia cruzada entre maximoxifloxacino y estos agentes. Hasta la fecha, no se ha observado resistencia mediada por plásmidos. Los estudios *in vitro* han demostrado que la resistencia a maximoxifloxacino se desarrolla lentamente, mediante mutaciones de pasos múltiples. Se ha demostrado una frecuencia de resistencia muy baja (10<sup>-7</sup> a 10<sup>-10</sup>). Las exposiciones en serie de microorganismos a concentraciones sub-CIM de maximoxifloxacino, 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 maximoxifloxacino. **CONTRAINDICACIONES. AVELOX®** está contraindicado en hipersensibilidad conocida a maximoxifloxacino u otras quinolonas y/o a cualquier componente de la formulación. Así mismo, su uso está contraindicado en el embarazo y lactancia, en niños y adolescentes menores de 18 años. **PRECAUCIONES GENERALES.** Maximoxifloxacino, al igual que otras quinolonas, ha demostrado prolongar el intervalo QTc del electrocardiograma. Maximoxifloxacino debe evitarse en pacientes con síndromes congénitos o adquiridos de prolongación del QTc y en pacientes con hipokalemia o bajo medicación concomitante que prolongue el intervalo QTc (antiarrítmicos de clases I y III); en el caso de valor riesgo-beneficio, la responsabilidad en la decisión será médica y deberá utilizarse con precaución. Un efecto aditivo de maximoxifloxacino y otros fármacos que prolongan el intervalo QTc, como cisaprida, eritromicina, antipsicóticos y antidepressivos tricíclicos, no puede excluirse; por lo tanto, maximoxifloxacino debe utilizarse con precaución cuando se administra junto con éstos. Maximoxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes con condiciones proarrítmicas, como bradicardia significativa o isquemia miocárdica aguda. Debido a que la magnitud de la prolongación del QTc puede aumentar con concentraciones mayores del fármaco, no se deberá exceder la dosis recomendada y el período de infusión de **AVELOX® IV (400 mg en un período no menor de 60 minutos)**. La prolongación del intervalo 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 maximoxifloxacino en más de 9,000 pacientes estudiados (administración oral e intravenosa); sin embargo, ciertas condiciones predisponentes pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares. Se sabe que las quinolonas pueden provocar crisis convulsivas, por lo que maximoxifloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes con alteraciones del SNC que puedan predisponer a crisis convulsivas o disminuir el umbral convulsivo. En pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) no se recomienda el uso de maximoxifloxacino. Pueden ocurrir inflamación y lesiones tendinosas durante el tratamiento con 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 lesiones tendinosas durante o después de los estudios clínicos con maximoxifloxacino. Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antimicrobianos de amplio espectro; por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea severa durante o después del uso de antibióticos. Fotossensibilización: con otras quinolonas se han registrado casos de fototoxicidad. Sin embargo, en un estudio en voluntarios se llegó a la conclusión de que maximoxifloxacino no tiene potencial fototóxico medible. No obstante, debe advertirse a los pacientes que se encuentren en tratamiento con quinolonas, el evitar la exposición prolongada a radiación ultravioleta o a la luz solar. En algunos casos, la hipersensibilidad y las reacciones alérgicas pueden presentarse después de la primera administración y deberá informarse inmediatamente al médico. Las reacciones anafilácticas en muy raras situaciones pueden progresar hacia estado de choque con amenaza para la vida, aún después de la primera administración; en estos casos, maximoxifloxacino debe discontinuarse, requiriéndose de tratamiento médico para el estado de choque. Para las pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p.e. asociada con la tuba ovaria o con un absceso pélvico), se considera necesario seguir el tratamiento intravenoso, no se recomienda el tratamiento con tabletas de 400 mg de maximoxifloxacino. En los pacientes en los que la ingesta o administración de sodio pueda resultar problemática por motivos médicos (pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, falla renal, síndrome nefrótico, etc.) deberá tenerse en cuenta la carga adicional de sodio. La solución para infusión (250 mL) contiene 34 mmol de sodio. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO EN EL EMBARAZO O LA LACTANCIA. Embarazo:** No se ha establecido la seguridad del uso de maximoxifloxacino en mujeres embarazadas. En algunos niños que han recibido quinolonas se han descrito daños articulares reversibles, sin embargo, este efecto no se ha reportado en fetos expuestos a quinolonas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para humanos es desconocido. Consecuentemente, está contraindicado el uso de maximoxifloxacino durante el embarazo. **Lactancia:** Como con otras quinolonas, maximoxifloxacino ha demostrado estar relacionado a lesiones en el cartilago de las articulaciones que soportan peso de animales inmaduros. La evidencia preclínica indica que una cantidad pequeña de maximoxifloxacino puede secretarse en la leche humana. No hay datos disponibles sobre su uso durante la lactancia. Por lo tanto, el uso de maximoxifloxacino en mujeres en período de lactancia está contraindicado. **EFFECTOS EN LA CAPACIDAD PARA MANEJAR U OPERAR MAQUINARIA.** En estudios clínicos se ha observado baja incidencia de reacciones en el Sistema Nervioso Central. Sin embargo, los pacientes deben ser advertidos para observar sus reacciones antes de manejar u operar maquinaria. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Las reacciones adversas y secundarias enlistadas como "común" fueron observadas con una frecuencia inferior al 3% con excepción de náusea y diarrea. Se enlistan aquellas derivadas de reportes post-comercialización estas están impresas con letra itálica. Listado según frecuencias de presentación. **Común:** **Frecuencia >1% a <10% • Sistema gastrointestinal:** anorexia, constipación, dispepsia, flatulencia, **Desórdenes hepatobiliares:** incremento transitorio de los valores de las transaminasas. • **Sistema Nervioso Central:** cefalea y mareo. • **Sistema cardiovascular:** prolongación del intervalo QT en pacientes con hipokalemia. • **Reacciones generales o en el sitio de administración:** candidiasis; reacciones en el sitio de administración no específicas. **Poco común:** **Frecuencia >0.1% a <1.0% • Tracto gastrointestinal:** anorexia, constipación, dispepsia, flatulencia, gastroenteritis; incremento de la amilasa. • **Desórdenes hepatobiliares:** alteración transitoria de la función hepática (incluso incremento del colesterol LDL), incremento de la bilirrubina, incremento de la GGT, incremento transitorio de la fosfatasa alcalina (FA) • **Sistema nervioso central:** Parestias/Disestesias, alteración del sentido del gusto (Inclu. en casos muy raros agusia); Confusión y desorientación, trastornos del sueño, temblores, vértigo, somnolencia. • **Desórdenes psiquiátricos:** reacciones de ansiedad, hiperactividad psicómotora. • **Sistema cardiovascular:** prolongación del intervalo QT, palpitaciones, arritmias cardíacas (no especificadas). • **Reacciones generales:** astenia,

malestar general, rubicundez; tromboflebitis en el sitio de infusión. • **Sistema linfático y hematopoyético:** anemia, leucopenia(s), neutropenia, trombocitopenia, trombocitemia. • **Sistema inmunológico:** reacción alérgica, prurito, rash, urticaria, eosinofilia. • **Sistema músculo-esquelético y tejido conjuntivo:** artralgia, mialgia. • **Desórdenes nutricionales y metabólicos:** dislipidemia. • **Sistema urinario y renal:** deshidratación (relacionada a diarrea o a ingesta insuficiente de líquidos) • **Sistema respiratorio:** disnea (incluyendo condición asmática) • **Sistema Auditivo y Laberíntico:** vértigo. • **Sistema ocular:** alteraciones visuales (especialmente en curso de reacciones del SNC) **Raras:** **Frecuencia >0.01% a <0.1% • Tracto gastrointestinal:** disfgia; colitis pseudomembranosa (en casos muy raros relacionados con compromiso vital). • **Desórdenes hepatobiliares:** ictericia, hepatitis (principalmente colestásica). • **Sistema nervioso central:** hipostesia; Desórdenes olfatorios (inclu. Anosmia); sueño normal, alteraciones en la coordinación (inclu. alteración en la marcha espontánea debido a mareo o a vértigo, en casos muy raros pudiendo ocasionar lesiones por caída espontánea en adultos mayores); convulsiones de diferentes manifestaciones clínicas (incluyendo tónico clónicas generalizadas); alteraciones en la atención, alteración en el habla, amnesia. • **Desórdenes psiquiátricos:** labilidad emocional, depresión (en casos muy raros con auto-agresión). Alucinaciones. • **Sistema cardiovascular:** taquiarritmias ventriculares; síncope, hipertensión, hipotensión, vasodilatación. • **Sistema linfático y hematopoyético:** nivel anormal de tromboplastina, prolongación del tiempo de protrombina, incremento en el INR (índice normalizado internacional). • **Sistema inmunológico:** reacción anafiláctica/anafilactoide, edema periférico, angioedema (inclu. edema laríngeo que requiera manejo de urgencia). • **Sistema músculo-esquelético y tejido conjuntivo:** tendinitis; contractura muscular. • **Desórdenes nutricionales y metabólicos:** hiperglucemia, hipercalcemia. • **Sistema urinario y renal:** alteración en la función renal (en la mayoría de los casos por deshidratación con progresión a falla renal, particularmente en adultos mayores con daño renal pre-existente o subyacente). • **Sistema auditivo y del laberinto:** tinnitus. **Muy raras:** **Frecuencia <0.01% • Sistema nervioso central:** hiperestesia. • **Desórdenes psiquiátricos:** despersonalización, reacción psicótica (con potencial auto agresión). • **Sistema cardiovascular:** Torsade de Pointes, paro cardíaco, (especialmente en pacientes con condiciones pro-arrítmicas severas pre-existentes o subyacentes, como lo es la bradicardia clínicamente significativa o la isquemia aguda de miocardio). • **Sistema linfático y hematopoyético:** incremento del nivel de protrombina, disminución en el INR (índice normalizado internacional); INR anormal. • **Sistema inmunológico:** choque anafiláctico/anafilactoide (que potencialmente requiera manejo de urgencia). • **Desórdenes de la piel y tejidos blandos:** Síndrome de Stevens-Johnson. • **Sistema músculo-esquelético y tejido conjuntivo:** lesiones tendinosas; artritis, alteraciones en la marcha (causada por síntomas musculares, tendinosos o articulares). **DATOS DE SEGURIDAD PRE-CLÍNICA.** Al igual que para otras quinolonas los principales órganos blanco de maximoxifloxacino, desde el punto de vista toxicológico son el sistema hematopoyético, el sistema nervioso central y el hígado. Estudios desarrollados en ratas, conejos y monos indican que puede ocurrir transferencia placentaria de maximoxifloxacino al producto. Se observaron malformaciones esqueléticas en conejos que fueron tratados con una dosis intravenosa de 20 mg/kg. Estos resultados son consistentes con los efectos conocidos de clase para las quinolonas en el desarrollo esquelético. Se encontró aumento en la incidencia de abortos en monos y conejos a concentraciones terapéuticas para humanos. En ratas, se observó disminución del peso fetal, incremento de la pérdida prenatal, ligero aumento en la duración del embarazo y un incremento de la actividad espontánea en la descendencia de algunas hembras y machos. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN.** La administración concomitante de **AVELOX®** tabletas y antiácidos, complejos minerales y/o multivitaminicos puede reducir la absorción de maximoxifloxacino después de la administración oral debido a la formación de compuestos quelados con los cationes multivalentes en estas preparaciones. Esto puede conducir a concentraciones considerablemente menores a las deseadas. Por lo tanto, los antiácidos, los anti-retrovirales y otras preparaciones que contienen magnesio o aluminio sucralfato y los agentes que contienen hierro o zinc, deberán administrarse, por lo menos, 4 horas antes ó 2 horas después de la administración oral de **AVELOX®** tabletas. Las siguientes sustancias no tienen interacción clínicamente relevante con maximoxifloxacino: atenolol, ranitidina, suplementos de calcio, teofilina anticonceptivos orales, glibenclámda, itraconazol, digoxina, morfina, probenecid. Para la indicación concomitante con estos fármacos no es necesario el ajuste de dosis. De acuerdo con los datos *in vitro*, maximoxifloxacino no influye en la farmacocinética de la teofilina y viceversa; además se detecta estado estable en humanos, lo que indica que maximoxifloxacino no interfiere con los subtipos 1A2 de las enzimas del citocromo P450. Se han reportado casos aislados en el INR (índice Normalizado Internacional) de aumento de la actividad anticoagulante en pacientes que reciben anticoagulantes orales concomitantemente con diversos antibióticos, incluyendo maximoxifloxacino. Aunque no se ha demostrado una interacción entre maximoxifloxacino y warfarina en los estudios clínicos de la farmacocinética, el tiempo de protrombina y otros parámetros de coagulación, debe monitorizarse el INR y, de ser necesario, debe ajustarse la dosis del anticoagulante a criterio del médico tratante. La farmacocinética de digoxina no es significativamente influenciada por maximoxifloxacino y viceversa. Después de la dosificación repetida en voluntarios sanos, maximoxifloxacino aumentó la Cmax de digoxina en aproximadamente 30% en estado estable sin afectar el ABC o niveles circulantes. La farmacocinética de atenolol no es significativamente influenciada por maximoxifloxacino. Después de una administración única en voluntarios sanos, el ABC incremento (por aproximadamente 4%) y las concentraciones pico disminuyeron en 10%. La administración concomitante de carbón activado y 400 mg de maximoxifloxacino oral reducen la biodisponibilidad sistémica del fármaco en más de 80% al reducir la absorción *in vivo*. La administración de carbón activado en la fase primaria de absorción previene el aumento posterior de la exposición sistémica en casos de sobredosis. Contrariamente después de la administración intravenosa del fármaco, el carbón activado reduce sólo levemente la exposición sistémica (aproximadamente en un 20%) La absorción de maximoxifloxacino no se altera por el consumo de alimentos (incluyendo productos lácteos). **AVELOX®** Tabletts puede ser ingerido independientemente de los horarios de comida. No se han observado interacciones relevantes entre maximoxifloxacino y glibenclámda, anticonceptivos orales, probenecid, itraconazol y la administración parenteral de morfina. **PRECAUCIÓN Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.** No se ha observado evidencia de genotoxicidad o mutagenicidad. En estudios de iniciación/promoción en ratas, maximoxifloxacino no ha mostrado potencial carcinogénico. **DOSES Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.** La dosis habitual de **AVELOX®** es de 400 mg (por vía oral e intravenosa) cada 24 horas. La duración del tratamiento depende de la severidad de la infección y la respuesta clínica. Las siguientes recomendaciones generales para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores como en otros procesos pueden ser de utilidad:

	TABLETAS Duración del tratamiento	SOL. INYECTABLE* Duración del tratamiento
Neumonía adquirida en la comunidad	10 días	7-14 días
Rinosinusitis aguda bacteriana	7 días	7 días
Agudización de bronquitis crónica	5 días	5 días
Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos	7 días	7 días
Enfermedad inflamatoria pélvica no complicada	14 días	—
Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos*		7-21 días
Infecciones intra-abdominales aun las complicadas*		5-14 días

\*Duración total recomendada para el tratamiento con administración secuencial: intravenoso seguido de administración oral. La administración oral e intravenosa de **AVELOX®** se han probado en estudios clínicos durante más de 21 días de tratamiento. **Forma de administración.** Las tabletas de **AVELOX®** deberán ser ingeridas con suficiente líquido y pueden ser tomadas independientemente a las comidas. La solución inyectable de **AVELOX®**, deberá administrarse en un período no menor a 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%, Xilitol 20%, Ringer y Ringer lactato. Si la administración de **AVELOX®** se tiene que realizar simultáneamente con otro fármaco, la administración deberá realizarse por separado. La solución inyectable puede ser administrada directamente o a través de una llave de 3 vías con las soluciones de infusión compatibles. **Pacientes adultos mayores** No se requiere ajuste de dosis. **Niños:** No se ha establecido la eficacia y seguridad de maximoxifloxacino en niños y adolescentes. **Alteración hepática** La alteración hepática leve a moderada 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 m<sup>2</sup>), aún en aquellos pacientes en diálisis crónica, como hemodialisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria. **INCOMPATIBILIDADES** Las siguientes soluciones son incompatibles con **AVELOX®** solución inyectable: cloruro de sodio al 10 y 20 % y carbonato de sodio a concentraciones de 4.2 y 8.4 % **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS)** Se dispone de pocos datos acerca de la sobredosis. La administración de hasta 1,200 mg en dosis única diaria y de dosis múltiples de 600 mg por día durante 10 días en sujetos sanos, no demostró efectos indeseables significativos. En el caso de sobredosis, se recomienda instituir cuidados de apoyo apropiados, incluyendo mediciones del ECG, basándose en el estado clínico del paciente. El uso de carbón activado después de la administración oral de **AVELOX®** Tabletts puede ser útil para prevenir el incremento en exceso de la exposición sistémica de maximoxifloxacino en casos de sobredosis. **PRESENTACIONES.** Caja con frasco conteniendo 400mg/250 mL de **AVELOX®** solución inyectable. Caja con 5 y 7 tabletas de 400mg de **AVELOX®** en envase de burbuja. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN.** No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. No se use después de su fecha de caducidad y distribuido por: **Bayer de México S. A. de C. V.** Miguel de Cervantes Saavedra No. 259 CP. 11520 México D. F. **AVELOX® Solución Inyectable Reg. No. 174M2001 SSA AVELOX® Tabletts Reg. No. 590M98 SSA CLAVE DE IPP: JEAR-06330022070189/RM2006 Avelox IV: KEAR-05330020510527/RM2005 IPP Familiar: 06330010483905/2006** No. de entrada: 07330010480279/2007





**URQUIETA**  
**auditivos**



ADAPTACIÓN PROFESIONAL DE APARATOS DE SORDERA.  
AM SIEMENS, MAGNATONE, PHONAK

CONTAMOS CON TODOS LOS MODELOS DE AUXILIARES AUDITIVOS:  
(DIGITALES, OPENFIT, CURVETAS Y DIADEMAS OSEAS)

SERVICIOS DE REPARACIÓN, VENTA DE PILAS Y ACCESORIOS.

CONTAMOS CON EQUIPO ESPECIALIZADO PARA REALIZAR ESTUDIOS DE:

AUDIOMETRIAS  
LOGOAUDIOMETRIA  
POTENCIALES EVOCADOS  
TIMPANOMETRIA

<http://www.urquietaauditivos.com>

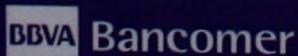
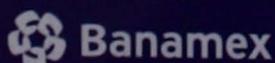
• Matriz Av. Canal de Miramontes 2761 local D, PB, Col. Jardines de Coyoacán, México D.F.  
Tel: 56 77 93 96 y 56 79 83 90

**Sucursales:**  
Azcapotzalco (DF) Y Cuernavaca

**Servicio en:**  
Córdoba, Oaxaca, Orizaba y Zumpango

La diferencia entre oír y no oír está **AQUI!**

Aceptamos Tarjetas De Crédito



En infecciones de vías respiratorias<sup>(1)</sup>

**Avelox**<sup>®</sup> **I.V.**  
**Oral**  
moxifloxacino

moxifloxacino  
Claves sector salud  
Oral → 4252  
IV → 4253



**el mejor  
inicio**

• **Alta eficacia clínica**

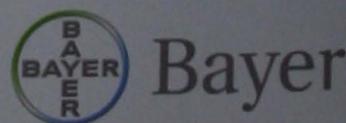
- Exacerbación de la bronquitis crónica<sup>1</sup> \_\_\_\_\_ **96%**
- Sinusitis bacteriana<sup>2</sup> \_\_\_\_\_ **97%**
- Neumonía adquirida en la comunidad<sup>3</sup> \_\_\_\_\_ **93%**

• **Rápido alivio de los síntomas<sup>4</sup>**

• **Favorable perfil de seguridad y tolerabilidad<sup>5</sup>**



1. Miravittles M., Moxifloxacin in Respiratory Tract Infections. Expert Opin. Pharmacother. (2005) 6(2):283-293 2. Siegert R, et al. A comparison of the safety and efficacy of Moxifloxacin and Cefuroxime axetil in acute bacterial sinusitis. Resp Med 2000; 94: 337-344 3. Anzueto A, et al. Community Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly: efficacy and safety of Moxifloxacin versus Levofloxacin. Clin Infect Dis 2006; 42(1): 73-81. 4. Rakkar, et al.: Int J Clin Pract 2001; 55:309-315 randomized double-blind clinical trial 5. Ball P, et al. Safety profile of oral and intravenous Moxifloxacin: cumulative data from clinical trials and postmarketing studies. Clin Therap (2004) 26(7):940-950 No. de entrada: 07330010480279/2007



Si es Bayer, es bueno