

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE

"MANEJO TOPICO DEL COLESTEATOMA

CON 5 FLUOROURACILO"

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN:

O T O R R I N O L A R I N G O L O G I A

P R E S E N T A

DR. LUIS ANTONIO GONZALEZ DIAZ

México, D.F.

1989

11236
(20)
15

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION

El colesteatoma es una patología del oído medio y mastoides preferentemente, consistente en un pseudotumor derivado de células epiteliales que invade por contiguidad desde la membrana timpánica o del conducto auditivo externo hacia la mucosa de la caja timpánica y cavidad mastoidea destruyendo preferentemente estructuras óseas.

El nombre más apropiado es el de Queratoma, en lugar de colesteatoma.¹ La piel del conducto auditivo normal tiene una fina epidermis superficial, consistente en epitelio pavimentoso estratificado queratinizante y una gruesa capa profunda, el córion. Dicha piel, desprende constantemente finas capas superficiales de queratina y cuando este tejido de descamación se acumula en un saco o zona de retracción de acceso limitado, estas se acumulan y forman un queratoma. Normalmente el tejido de descamación se irradia desde la membrana hacia la entrada del conducto auditivo, para eliminarse con el cerumen².

Existen tres variedades de colesteatoma que dependen de su etiopatogénesis. Así tenemos el primario adquirido, el congénito y el secundario adquirido.

El colesteatoma primario adquirido, se origina espontáneamente e insidiosamente, sin ser precedido de una otitis media aguda, la perforación suele confinarse a la parte flácida de la membrana timpánica, como un zona de retracción, en donde la capa epitelial forma una matriz que descama constantemente láminas de queratina, la queratina que se acumula en el espacio cerrado se llama queratoma (Colesteatoma). La Queratina se deposita en capas concéntricas a modo de piel de cebolla.

El colesteatoma congénito no se asocia con infección del oído, ni con retracciones de la membrana timpánica, éste deriva de restos celulares embrionarios del ectodermo de la notocorda primitiva. Pudiendo quedar en cualquiera de los huesos del cráneo. Cuando se alojan en el peñasco del hueso temporal, pueden introducirse hacia el laberinto y a su alrededor y llegar hasta el oído medio o a la cavidad craneal. Suelen presentarse con parálisis facial o ser asintomáticos, o permanecer inactivos durante años?

El queratoma secundario adquirido, por lo general es debido a otitis medias agudas con perforación de la membrana timpánica. Se reconoce desde 1889 por Habermann la migración del epitelio pavimentoso estratificado - desde la piel del meato a través de una perforación hacia el oído medio y la formación ulterior de un queratoma adquirido secundario.

Se han propuesto varias teorías de migración de las células epiteliales con la consiguiente formación de un colesteatoma. Una de ellas, propuesta por Besold⁴ habla de que el queratoma de retracción del ático ocurre por una obstrucción de la trompa de Eustaquio, produciendo retracción de la pars flácida dentro del espacio de Prussak primero y del ático después. La capa córnea del epitelio descama dentro del saco de retracción - con la consiguiente acumulación progresiva, hasta la formación del queratoma.

Wittmack⁵ demostró que la presencia de mucoperiostio embrionario - hiperplásico en el ático podría causar adherencias y originar así sacos - en diversas porciones del ático, surtiendo el mismo efecto que la oclusión de la trompa.

Otra teoría propuesta por Lange⁶, el cual demostró células espinosas que crecían dentro de la membrana de Sharpnell, la cual no estaba retraída ni perforada, causadas por estímulo inflamatorio. Estas células crecen dentro del tejido submucoso del espacio de Prussak constituyendo otro tipo de queratoma.

Tumarkin⁷ se refiere a la migración producida por colapso de una parte o de toda la membrana timpánica (atelectasia) ya sea en la pars flácida o en el cuadrante posterosuperior, planteándose la amenaza cuando el saco epidérmico acumula queratina y se activa por infección secundaria.

Mc-Gucking⁸ habla de que la enfermedad es un proceso destructivo maligno que empieza como una enfermedad hiperqueratósica silenciosa originada en la singular piel del conducto auditivo oseo profundo y en la capa - externa de la membrana timpánica, e invade posteriormente a la cavidad de el tímpano.

Al queratoma se le describen dos fases de crecimiento: La fase Activa y la fase pasiva.

La fase activa se presenta como respuesta a un estímulo inflamatorio, las células basales epidermoides se introducen en el tejido conectivo submucoso o en el tejido de granulación neoformado dentro del oído medio y al mismo tiempo se deposita hueso nuevo esclerosante en el tejido conectivo submucoso. La proliferación de células basales cesa cuando se agota el tejido conectivo, el tejido de granulación ó ambos.

La fase pasiva del crecimiento consiste en un agrandamiento del saco queratomatoso de acuerdo con el grado de descamación superficial de las laminillas corneas a partir de la matriz, a expensas de la destrucción osteoclástica del hueso.

Una vez instalada la patología, la progresión de la misma depende de su localización inicial, así, por ejemplo, los sacos retraídos en el espacio de Prussak o en el tímpano posterior pueden permanecer inactivos durante muchos años, si la queratina sale junto con la migración de la piel, pero si esta migración se compromete, la queratina se acumula y forma un tapón. Al humedecerse el tapón, éste se ingurjita y el queratoma inicia su fase de actividad expansiva, con la consiguiente erosión ósea y propagación hacia otros compartimentos.

La expansión o progresión del queratoma está dada por dos mecanismos básicos⁹: La expansión quística y la migración epitelial.

La primera está determinada por el espacio disponible, la presión negativa y la descamación interna. En cuanto al espacio disponible es muy importante el sitio de la perforación timpánica, por que de ésta depende el camino que tomará el queratoma siguiendo las áreas de menor resistencia, y siguiendo los pliegues que dividen el oído medio en compartimentos.

Al queratoma que se localiza en el epitímpano entra hacia el espacio de Prussak y puede tomar tres rutas:

Ruta posterior:.- Siendo la más común de progresión, el queratoma va lateralmente al cuerpo del yunque a través de una dehiscencia entre el espacio maleolar lateral y del espacio incaudal lateral y alrededor del espacio incaudal superior y dentro del aditus.

Ruta Inferior.- Progresa entre el espacio maleolar lateral y posterior dentro de la bolsa posterior de Von Troeltsch y dentro del mesotímpano.

Ruta anterior.- El queratoma pasa anterior al cuello del martillo a través de una dehiscencia en el espacio maleolar anterior hacia la bolsa anterior de Von Troeltsch y hacia el protímpano.

La presión negativa debida a disfunción de la Trompa de Eustaquio está usualmente entre los menos 100 y menos 400 mm de mercurio pero puede estar hasta menos de 600 mm Hg ocasionalmente siendo otro de los factores que determinan la expansión del colesteatoma. Así mismo, la descamación interna de tejido escamoso atrapado en una bolsa de retracción, sin evidencias de infección, es otro de los factores determinantes.

El segundo mecanismo básico es la migración epitelial, la cual se lleva a cabo a través de una perforación o una úlcera, en donde el epitelio sigue la ruta de menor resistencia, invadiendo espacios vasculares dentro de los huesecillos.

La necrosis osea derivada del Queratoma¹⁰, no se debe a la presión del queratoma en sí, si no a la presencia de bacterias y a posibles alteraciones enzimáticas y químicas.

La sintomatología principal de un paciente con colesteatoma es otorrea crónica maloliente, hipoacusia variable, sangrado, dolor, vértigo por invasión del laberinto, laberintitis serosa o fistula, cefalea crónica, etc..

El manejo de esta patología varía dependiendo del caso. En pacientes con un saco retraído, seco, que se evacúa mediante migración epitelial; se

le puede mantener en observación durante muchos años, con irrigaciones y aspiraciones del tejido descamado hasta limpiar el saco¹⁶ Se puede también hacer aplicaciones de Ac. Salicílico al 2% con alcohol al 95% para intentar secar el oído. También se ha utilizado la aplicación de acetil cisteína¹⁵ en forma tópica para romper los puentes de queratina y poder aspirar la misma con mayor facilidad, pero sin poder erradicar la matriz del queratoma. El manejo actual mundialmente aceptado es el quirúrgico, removiendo de ser posible todo tejido patológico, para evitar posibles complicaciones desde empeoramiento de la audición, hasta abscesos cerebrales.

El concepto actual del manejo del colesteatoma está dado por las modernas técnicas microquirúrgicas que ofrecen resultados excelentes en las etapas iniciales y crónicas de la enfermedad del oído medio., si es que se logra retirar todo el tejido queratomatoso mediante la cirugía.

En 1969 se introduce el uso del 5 Fluoro-uracilo como manejo tópico de las lesiones precancerosas, algunos tumores benignos y malignos y dermatosis ya que se corroboró que es eficaz y carece relativamente de efectos colaterales. En 1985¹¹ se publicó una serie de 76 pacientes ,manejados con 5FU (5 Fluorouracilo) en forma tópica, portadores de colesteatoma, encontrando un éxito en el 100% de los casos, erradicando el queratoma en los cuales había fallado otras medidas terapéuticas ya fueran médicas o quirúrgicas.

El 5FU es un compuesto que inhibe la síntesis de Acido desoxirribonucleico (DNA). Es un agente blanco, soluble en agua, cristalino, que permanece estable en solución a temperatura ambiente por varios meses y se precipita bajo refrigeración. Tiene una estructura análoga a la Timidina con reemplazo del grupo 5 metil por fluoruro, fluorouracilo compite por enzimas con metabolitos normales, por ejemplo Uracilo, compitiendo con la enzima uracilil desoxirribótido por el centro catalítico de la enzima timidilato sintetasa que cataliza la síntesis de timidina. Puesto que la timidina es esencial para la síntesis del DNA, el 5FU bloquea la síntesis del Acido desoxirribonucleico^{12 y 13}. Este bloqueo de la síntesis del DNA es considerada la respuesta primaria para el efecto terapéutico del Fluorouracilo.

El fluorouracilo induce inhibición de la síntesis del DNA y deficiencia del RNA normal, lo que dá como resultado un crecimiento celular desbalanceado, con la subsecuente muerte celular de las células tumorales, las cuales se reproducen rápidamente y requieren de más DNA y RNA que las células normales.¹⁴

Estudios de absorción indican que aproximadamente se absorbe . . . 6 % de SFU aplicado tópicamente, cantidad considerada muy pequeña para producir efectos sistémicos colaterales. No hay evidencias de que localmente sea ototóxica dadas sus bases biofarmacológicas por su mecanismo de acción. El organo coclear y vestibular no son tejidos que se multiplican rápidamente y los pacientes que han recibido gran cantidad de SFU sistémicamente no han demostrado ninguna evidencia de daño coclear o vestibular.¹⁴

El presente trabajo no tiene por objetivo el de pasar a segundo término el manejo quirúrgico del colesteatoma, que indudablemente es el manejo de elección y que mejores resultados ofrece, si no que el objetivo fundamental es manejar a pacientes portadores de colesteatoma adquirido primario o secundario, ya fueren intervenidos previamente o no, en los cuales - de alguna forma han fallado el manejo, ya sea médico o quirúrgico y no se ha erradicado la patología. Tomando en cuenta que la incidencia de dicha patología en nuestro medio aun es muy frecuente, se pretende que con el manejo del SFU tengan menos riesgo de posibles complicaciones antes de poder ser operados y en los casos ya operados en que reincide el queratoma en zonas específicas no llevarlos nuevamente a cirugía, si no, manejarlos localmente para quitar la matriz del colesteatoma. Otro tipo de pacientes que - dadas sus condiciones generales contraindiquen el manejo quirúrgico, siendo la elección del manejo tópico con 5 Fluorouracilo.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 30 pacientes portadores de colesteatoma manejados con 5 Fluorouracilo en forma tópicā aunando a las medidas usadas comunmente para pacientes operados de mastoidectomía radical y portadores de cavidad-colesteatomosa en el oido medio no operados. Incluyéndose dentro de dichas medidas: Cuidados generales de oido crónicamente infectado, aspiraciones - frecuentes, antibioticoterapia sistemática y local y ante la posibilidad de alguna complicación de la cirugía inmediata del paciente.

Doce pacientes tenían una cirugía radical previa de uno o ambos oidos con areas específicas dentro de la cavidad en donde existía tejido colesteatomatoso, en el espacio a nivel del receso del facial, sinus tímpani y hacia la punta de la mastoides. Los restantes 18 pacientes no tenían cirugía previa, pero sí oido medio abierto con colesteatoma infiltrante por la pars flácida y hacia la trompa de Eustaquio. El rango de edades varió de 5 a 67 años con una media de 30 años. Se incluyeron 3 pacientes con serios trastornos cardiovasculares, con alto riesgo quirúrgico y 2 pacientes que no aceptaron la cirugía.

Se aplicó el 5 FU en preparación oftálmica al 5% de los Laboratorios Roche (Efudex) en forma directa sobre las areas colesteatomosas y con jeringa hacia el ático, para hacerla llegar a todas las areas no visibles de dicha zona. Se realizó una aplicación semanal, con un total de 4 aplicaciones, seguidas por aspiración del material descamado. Se realizó manejo conjunto con la aplicación de 5FU de la infección y debridamiento en los casos que así lo requieran. En 6 pacientes con colesteatoma infiltrante hacia el ático, no operados, se tuvieron que realizar hasta más de seis aplicaciones.

Se valoraron la presencia del tejido colesteatomatoso, la erradicación local del mismo y los efectos tóxicos locales y sistemáticos, clínicamente de su uso local.

RESULTADOS

De los 30 pacientes que acudieron semanalmente para la aplicación del medicamento se obtuvieron los siguientes datos:

- Los 12 pacientes previamente operados (40%) respondieron favorablemente desde la primera aplicación, para que al completar las 4 durante 1 mes se logró erradicar por completo el colesteatoma de las zonas que se encontraban involucradas, permaneciendo sin evidencias de la lesión 30 días posteriores a la última aplicación. Ninguno de estos pacientes refirió datos de ototoxicidad cocleovestibular o de complicaciones locales secundarias a el uso local de 5FU.
- De los restantes 18 pacientes (60%) los cuales no tenían antecedentes de cirugía otológica, pero sí con historia de otorrea crónica con hallazgos clínicos y radiológicos compatibles con queratoma de oído medio y mastoides, se les realizaron las aplicaciones locales previa aspiración de material descamativo y purulento con jeringa y ligera presión hacia el ático, tratando de que la sustancia llegara a todas las áreas involucradas, obteniéndose que el 100% de estos pacientes - después de 4 aplicaciones se logró retirar el tejido colesteatomatoso visible, pero después de 1 mes había recidiva de la lesión, con salida nuevamente de tejido colesteatomatoso aunque en menor cantidad.

En una sola paciente de este grupo posterior a la primera aplicación se presentó vértigo con náuseas y vómito, con otros datos sugestivos de fístula laberíntica, por lo que se discontinuó el tratamiento y - fué llevado a cirugía, sin corroborar la misma durante el procedimiento quirúrgico.

- En el grupo de pacientes sin cirugía previa, no se obtuvieron datos - sugestivos de ototoxicidad cocleovestibular o reacción local secundaria al uso del medicamento. En este grupo después de la décima aplicación, se suspendieron las aplicaciones y se continuaron manejando - convencionalmente hasta su cirugía.

DISCUSION

El uso tópico del 5FU es útil en el manejo del colesteatoma, especialmente cuando han fallado otras técnicas usadas en forma estándar.

La principal indicación para su uso es en pacientes ya operados de mastoidectomía radical y que tienen una cavidad abierta y hay recidiva del colesteatoma en forma local, ya que en estos pacientes se tiene la ventaja de poder retirar toda la queratina acumulada y aplicar el medicamento directamente sobre las células epiteliales, hasta hacerlas desaparecer. Pudiendo se hablar entonces de hacer desaparecer la matriz del colesteatoma, sin tener que llevar al paciente de nuevo a cirugía, evitándole otras posibles complicaciones.

En pacientes no operados las ventajas que se obtienen son que el proceso se va limitando, consiguiéndose la disminución en el número de complicaciones y que al momento de llevarlo a cirugía el proceso se encuentre localizado y más fácil de erradicar.

En aquellos pacientes que rehusan la cirugía o que por riesgo quirúrgico muy elevado el manejo de elección es la aplicación de 5FU, ya que se les puede controlar el proceso descamativo y hasta erradicarlo dependiendo de la accesibilidad que se tenga para la limpieza y aplicación del medicamento. Consecuentemente obteniéndose una disminución de las complicaciones debido a la limitación de la patología.

Otro factor que interviene en apoyo al uso del medicamento es la carencia de efectos colaterales tanto locales como sistémicos, ya que la cantidad que se absorbe en forma sistémica es mínima¹⁴ (6%). Así como no se ha observado ototoxicidad cocleovestibular en forma tópica¹³. Aunque se han referido reacciones locales como dermatitis, dolor local, descamación, e hinchazón local debidas al uso tópico del 5FU¹⁷.

En cuanto a la presentación de complicaciones tales como fístulas laberínticas no se han reportado hasta la fecha, pero queda la posibilidad de que el queratoma ya había erosionado el conducto semicircular lateral y

al aplicar el medicamento se disolvió en esa area, permitiendo manifestarse clínicamente. A pesar de que no se corroboró en cirugía, las posibilidades son grandes de que si existiera el defecto en el conducto semicircular debido a erosión del colesteatoma, y que este defecto fuera muy pequeño para detectarlo. La paciente evolucionó favorablemente sin mostrar manifestaciones posteriores de fístula laberíntica.

Otros de sus posibles usos puede ser en el transoperatorio, ya que existen sitios en el oído medio y mastoides en donde es difícil decir que ya se retiró hasta la última célula epitelial, o está involucrando estructuras importantes que al retirarlo las lesionan, por lo que con la aplicación tópica se pueden evitar las recidivas y las posibilidades de lesionar estructuras como el nervio facial, alguna de las ventanas, conducto semicircular, etc... Por lo que el uso tópico en el transoperatorio puede ser de utilidad y debería de plantearse su posible aplicación.

En conclusión Considero que el principal uso del medicamento aplicado en forma local es para aquellos pacientes con cavidades abiertas, en los que sí se tiene acceso a todas las áreas involucradas, pudiéndose aplicar adecuadamente y en forma directa. Y en pacientes sin cirugía previa, la limitación es mayor dado la inaccesibilidad a la matriz del queratoma, quedando como paleativo en estos pacientes mientras llega su fecha quirúrgica, con la conveniencia de la posible localización del queratoma y la disminución en el número de complicaciones, facilitándose su erradicación durante la cirugía.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Schuknecht, H.F., Pathology of the ear. Cambridge Mas. Harvar University Press, 1974.
- 2.- Litton, W.B., Epidermal Migration in the ear. Acta Otolaryngol. (suppl) - 240, 1968.
- 3.- Cawthorne, T., Congenotal Cholesteatoma. Arch. Otolaryngol, 78:248-52, - 1963.
- 4.- Bezol, F., Textbook of Otology. Traslated by J. Holynger. Chicago, E. - Colgrove Company 1908, 189.
- 5.- Wittmack, K. Wie Entsteht ein genuines Cholesteatoma. Arch. Ohven, Nasen Kehlkop Fh. 137;306,1933
- 6.- Lange W. Uber die Entstehung Der Mittelohr - Cholesteatoma. Z. Hals Nasen Ohrenheilk 11;250.1925.
- 7.- Tumarking, A., Pre-epidermosis. J. Laringol. 75:487-500., 1961
- 8.- Mc. Gucking, F. Non Malignant destructive ear disease. Arc Otolaryngol, 78:358-363, 1963.
- 9.- Lee, K.J. MD. Essential Otolaryngology. Medical Examination Publishing Co. New York 3a ed. 1983, 1033-1035.
- 10.- Paparella M.M. and Shumrich, D.A., Otolaringology, 2a Ed. W.B. Saunders Co. Phyladelphia 1980. p. 1457-1464.
- 11.- Mansfield F.W., The topical use of 5 fluorouracilo in the ear in the - magnament of cholesteatoma and excessive mucus secretion. Laryngoscop 95 Oct 1202-1203, 1985
- 12.- Miller, E. The metabolism and pharmacology of 5 flourouracil. J. Sugery Oncol.3: 309-3125,1971.
- 13.- Eaglestein, W.H., Weinstein, G.D. and Frost, P. Fluorouracil; mechanism of action in human skin and actinic Keratosis, Ar. Dermatol. 101:132-139 1970.
- 14.- Goerre, D.K., Topical Chmoterapy whit 5 Fluorouracil, J. Am Acad. Derma- tol, 4: 633-649, 1981
- 15.- Kluyskens, E. First observations on the tratment of cholesteatoma whit - (N Acetyl) Cisteine. Acta Otolaryngol, 87: 362-365, 1979.
- 16.- Anthony W.P. Attic irrigation of the Cholesteatoma. Larynoscop 1982 Sep.
- 17.- Hutten R., Boniver, R. A new medical therapeutic aproach to cholesteatoma 5 Fluorouracil in local treatment. Acta Otolaryngol Bel. 1987:41 (3). 484-497.
- 18.- Physicans Desk Reference, Medical economic Compay, N.J. p. 1632, 1984.