



11236
2ej

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**Hospital General Centro Médico "LA RAZA"
SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA**

Tratamiento Comparativo con Tetraciclina,
Tetraciclina-Ciclofosfamida y Rifampicina en
Pacientes con Escleroma Respiratorio en el
Hospital General Centro Médico "LA RAZA"

Tesis de Postgrado

**PARA OBTENER EL GRADO:
ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGIA
DE LA**

Dra. Alma Vargas Velasco
ASESOR: DRA. LUZ ARCELI CAMPOS NAVARRO

MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

COLABORADORES

DRA. ALMA VARGAS VELASCO

RESIDENTE DE 3ER. AÑO DE

OTORRINOLARINGOLOGÍA

HOSPITAL GENERAL CENTRO

MEDICO "LA RAZA"

DR. ANTONIO YSITA MORALES

ANATOMOPATOLOGO, DEL HOSPITAL DE

ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO

"LA RAZA "

Q. B. P. JUSTINO VAZQUEZ FERNANDEZ

QUIMICO BIOLOGO PARASITOLOGO

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO

"LA RAZA"

DRA. GUADALUPE GARCIA ELORRIAGA

BACTERIOLOGA

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO

"LA RAZA"



ASESOR

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO

OTORRINOLARINGOLOGO

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO

"LA RAZA"

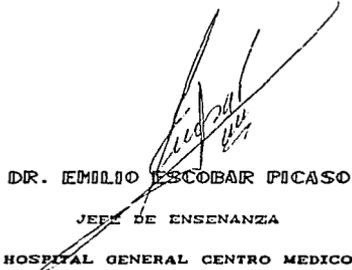


DR. MARIANO HERNANDEZ GORIBAR

JEFE DE SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO

"LA RAZA"



DR. EMILIO ESCOBAR PICASO

JEFE DE ENSEÑANZA

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO

"LA RAZA"

Mi afecto y gratitud al Dr Mariano Hernández Goribar por la gentileza con la que siempre atendió mis preocupaciones.

Gracias a todos los médicos del Servicio de Otorrinolaringología, a mis compañeros y amigos por las enseñanzas que me brindaron y los momentos gratos que compartimos juntos.

INDICE

OBJETIVO.....	7
ANTECEDENTES.....	8
JUSTIFICACION.....	13
HIPOTESIS.....	14
DISEÑO EXPERIMENTAL.....	15
TIPO DE ESTUDIO.....	15
CRITERIOS DE INCLUSION.....	16
CRITERIOS DE NO INCLUSION.....	17
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	19
MATERIAL Y METODO.....	20
ASPECTOS ETICOS.....	23
RESULTADOS.....	24
ANALISIS.....	28
CONCLUSIONES.....	30
BIBLIOGRAFIA.....	34

OBJETIVO

En el presente trabajo comparamos la respuesta clínica al tratamiento médico con tetraciclina, tetraciclina - ciclofosfamida y rifampicina en pacientes con Escleroma Respiratorio, en el Hospital General Centro Médico "La Raza".

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El Escleroma Respiratorio es una enfermedad granulomatosa crónica, progresiva, que afecta la mucosa del tracto respiratorio alto, causada por el microorganismo Klebsiella rhinoscleromatis (Diplobacillus de Frish encapsulado). 1-10.

Este bacilo GRAM - encapsulado de localización intracelular, se puede aislar en medio de cultivo como el agar sangre y MacConkey, además de poderse ver con la tinción argénica de Wartin Starry. 3,9,11-13.

Está enfermedad no tiene preferencia por sexo, pero es más frecuente entre los 15 - 35 años de edad. 5-14.

Existen 4 etapas clínicas de la enfermedad :

- 1.- Catarral o exudativa.
- 2.- Proliferativa o granulomatosa.
- 3.- Atrófica.
- 4.- Cicatrizal o fibrótica. 5,8,9,11,15.

Durante años, distintos tratamientos se han empleado para combatir al Escleroma Respiratorio sin éxito. 3,4,10,12,14.

Botros (1954), Zwiefach (1955) y El-Muffy (1969), utilizarón como terapéutica a la estreptomycinina y aureomicina; estos dos medicamentos son los primeros en utilizarse y los más populares. 4,10.

Posteriormente se puso de moda el uso de tetraciclina y cloranfenicol (Hoover y King, 1953).

Topozada en 1986, reporta el uso del sulfato de estreptomycinina, a la dosis de 1 gr. al día por 6 semanas, con un intervalo de 2 semanas, por 2 cursos de tratamiento; refiere que las células Mickulicz, disminuyen en todos los casos tratados.

Con este tratamiento se incrementan las células A granulares, esto nos indica inactividad de las células Mickulicz. Las células granulares se consideran anticuerpos contra la Klebsiella rhinoscleromatis. 10.

Ssali en el año de 1975 popularizó el uso de ampicilina y vibramicina al parecer con buenos resultados.

Rian en el año de 1982, publica que la rifampicina sistémica es un buen medicamento para pacientes con Escleroma Respiratorio .3,4.

Gamea publica en 1988, buenos resultados con el uso de rifampicina, aplicado en instilación local a la dosis de 125 mg. diluidos en 20 ml. de solución salina, administrandose 2 veces al día o por infiltración local, aplicandose 125 mg. al día por un período de 8 semanas, presentandose la cura a los 6 meses de tratamiento. La eficacia de rifampicina no sólo es clínica, sino tambien hay regresión histopatológica, principalmente en la etapa granulomatosa. 14,16.

Mackagen reporta en 1976, por primera vez el uso de un antileproso como la clofazimina, para el tratamiento del Escleroma Respiratorio, con pobres resulta. 2.

El Dr. Zapata, médico del servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Centro Médico "La Raza", reporta en el año de 1986 la asociación de ciclofosfamida a la dosis de 200 mg al día por 10 días, cada mes por 10 meses; con la tetraciclina a la dosis de 2 gr. al día por 7 días, cada mes por 10 ciclos, menciona una cura del 91.6 % de los casos. 9,16.

Se ha reportado en la literatura el uso de tetraciclina a la dosis de 2 gr. al día por un mínimo de 2 meses, reduciendo la dosis a 1 gr. al día por un mes de tratamiento, con resultados satisfactorios .10.

Se menciona, que la tetraciclina para el tratamiento del Escleroma respiratorio, da buenos resultados, teniendo una relativa toxicidad. Se utiliza a la dosis de 2 grs al día, los pacientes presentan una cura del 60-70 % de los casos, principalmente en la fase granulomatosa de la enfermedad. 58.

La ciclofosfamida, no se ha empleado hasta fechas recientes; es un fármaco donador del grupo alquilo, que se caracteriza por combinarse con la célula en cualquier fase de su ciclo, permitiendo la entrada a los antimicrobianos a la célula.

La ciclofosfamida se utiliza a la dosis de 2-3 mg. por kg. de peso al día durante 10 días por vía oral. La dosis de mantenimiento se calcula de forma que la cifra de leucocitos en la biometría hemática se mantenga en 2-5mil por mm³; por lo que la dosis de

mantenimiento de la ciclofosfamida es de 50-200 mg por día 5,10.

La rifampicina para el tratamiento de esta enfermedad se emplea a la dosis de 300 mg 2 veces al día por 6 semanas, presentando una cura del 80 % de los casos.16.

JUSTIFICACION

Dado que el Escleroma Respiratorio, es un problema médico de difícil diagnóstico y manejo en la actualidad, con este estudio se propone determinar cual es el antimicrobiano, más eficaz en el tratamiento de esta enfermedad, desde etapas iniciales y de mayor beneficio para el paciente con Escleroma Respiratorio.

HIPOTESIS GENERAL

Los pacientes adultos con diagnóstico de Escleroma Respiratorio, tratados con tetraciclina / ciclofosfamida, tienen una mejor respuesta clínica que los tratados con rifampicina o tetraciclina, en el Hospital General Centro Médico "La Raza".

DISEÑO EXPERIMENTAL

Prospectivo.
Longitudinal.
Comparativo.
Observacional.
Experimento.

TIPO DE ESTUDIO

Farmacológico tipo III.

CRITERIOS DE INCLUSION

1.- Pacientes mayores de 15 años de edad, no importando sexo, con diagnóstico confirmado de Escleroma Respiratorio, por medio de biopsia y/o cultivo.

2.- Pacientes con Escleroma Respiratorio, que no hayan recibido tratamiento previo.

3.- Pacientes con Escleroma Respiratorio, que acepten entrar al protocolo de estudio.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

1.- Pacientes con Escleroma Respiratorio que esten bajo tratamiento médico .

2.- Pacientes con Escleroma Respiratorio, que presenten enfermedad crónica (hepática, hematológica) , que por sus condiciones generales, se contraindique el uso de alguno de los fármacos.

3.- Pacientes con Escleroma Respiratorio menores de 15 años de edad.

4.- Pacientes que presenten hipersensibilidad, a cualquiera de los medicamentos propuestos.

5.- Pacientes embarazadas.

6.- Pacientes con Escleroma Respiratorio, que no acepten el tratamiento, y no quieran pertenecer al grupo de estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1.- Pacientes con Escleroma respiratorio, que al estar recibiendo tratamiento presenten hipersensibilidad a cualquiera de los fármacos empleados.

2.-Pacientes que ya no quieran pertenecer al protocolo de estudio, ya iniciado este.

3.- Pacientes que suspendan el tratamiento.

4.- Pacientes que no acudan a sus citas subsecuentes de control.

MATERIAL Y METODO

El estudio se está realizando a la población derecho-habiente del Instituto Mexicano del Seguro Social que acude al servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Centro Médico "La Raza", con probable diagnóstico de Escleroma Respiratorio. Se les toma biopsia de mucosa nasal, la cual es fijada en formaldehído al 10% , y posteriormente se le realizan cortes a 4 micras de espesor , son teñidos con hematoxilina - eosina, así como con la tinción de Whartin-Starry para su observación con microscopía de luz convencional.

Al mismo tiempo que se toma cultivo de moco nasal en medio de agar sangre y Mac-Conkey.

Ya confirmado el diagnóstico de Escleroma Respiratorio, a estos pacientes se les da tratamiento de manera aleatoria:

Grupo I : Tratados con tetraciclina a la dosis de 2 gramos al día por 10 días, cada mes por 10 ciclos , asociados con ciclofosfamida a la dosis de 2-3 mgs. por kilo de peso por 10 días al mes, en cada ciclo.

Grupo II : Reciben tetraciclina 2 gramos al día por 10 días cada mes, por 10 ciclos.

Grupo III : Los tratados con rifampicina, 600 mgs. al día durante 6 semanas, por dos ciclos con intervalo de un mes.

Los pacientes se estan controlando mensualmente, en cuanto a su sintomatología.

Se esta tomando biopsia y cultivo nasal como control a los 5 y 10 meses de tratamiento, para los grupos I y II. Mientras que para El grupo III, el control se realiza a las 6 semanas de manejo médico. A todos los grupos se les repite nuevamente los controles al término del tratamiento.

Al cumplir 10 meses de tratamiento, a los pacientes asintomáticos con cultivo y biopsia negativos, se les suspende el tratamiento. Si al término de este tiempo, continuan con sintomatología, cultivo y/o biopsia positivos para Escleroma Respiratorio, continuamos el tratamiento, valorando a los pacientes de manera individual.

Mensualmente, se esta tomando biometría hemática y examen general de orina de control, por los posibles efectos indeseables, que se presentan principalmente con el uso de ciclofosfamida.

Al detectarse cualquier alteración de los exámenes antes mencionados , suspendemos el tratamiento y valoramos el uso de cualquier otro esquema de medicamentos útil para esta patología.

ASPECTOS ETICOS

Se tomo en consideracion la Ley General de Salud Mexicana, para protocolos de investigación en humanos, se respeto la Ley de Helsinki y las normas de investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Este estudio no altero la integridad física y/o moral de los pacientes ,no puso en peligro sus vidas.

Se tomo en cuenta el consentimiento por escrito de los pacientes, para poder ingresar al protocolo de estudio.

RESULTADOS

Este es un reporte preliminar de los pacientes captados con Escleroma Respiratorio, en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Centro Médico "La Raza", durante el período de Febrero a Septiembre de 1994, por lo que no se darán conclusiones de este trabajo hasta su terminación.

Considerando que el tamaño de la muestra calculada para el presente trabajo a realizarse para tres años es de 45 pacientes, nosotros durante este breve período de tiempo (8 meses) captamos más de la tercera parte de los pacientes requeridos para el estudio (16 pacientes), de los cuales 11 corresponden al sexo femenino (68.75%) y 5 al masculino (31.25%), con un promedio de edad de 34.3 años, rango de edad de 20-56 años, y desviación standart de 5.8.(Gráfica 1).

El lugar de origen de la mayoría de los pacientes fué la zona centro del país (Distrito Federal y Estado de México), correspondiendo a 8 pacientes (50%).

Encontramos que el tiempo de evolución del cuadro, se presentó en un rango de 8 meses hasta 25 años, con un promedio de 8 años 3 meses y desviación standart de 2.8.

Al inicio del estudio todos los pacientes se encontraban en la fase granulomatosa de la enfermedad.

El 100% de los pacientes, presento como síntoma principal rinorrea mucopurulenta verdosa; 81.25% (13 pacientes) presentaron obstrucción nasal; 75% (12 pacientes) moldes de costras de moco verdosas, y la epistaxis se vio en el 37.5% (6 pacientes).

Como síntomas aislados se refirió deformidad nasal en el 12.5% (2 pacientes); disfonía 31.25% (5 pacientes); anosmia 12.5% (2 pacientes) y cacosmia 12.5% (2 pacientes). (Gráfica 2).

En 9 de los pacientes (56.25%), se observo tejido de granulación en fosas nasales, presentandose de manera bilateral en 3 de ellos y en 6 unilateral, en todos los casos la estenosis de la luz nasal fué mayor del 50%, incluso hasta obstruirla totalmente (Dos de los casos)

En todos los pacientes el diagnóstico se confirmó con la biopsia de mucosa nasal, considerándose a esta como "prueba de oro" para Escleroma Respiratorio. Además se tomó cultivo de moco nasal, resultando positivo únicamente en 3 pacientes (18.75%).

El tratamiento instituido, para cada grupo, se distribuyó :

- Grupo I (Tetraciclina-ciclofosfamida): Cinco (31.25%).
- Grupo II (Tetraciclina): 4 pacientes (25%).
- Grupo III (Rifampicina): 7 pacientes (43.25%). (Gráfica 3).

El total de nuestros pacientes refieren mejoría desde el primer ciclo de tratamiento, en los tres grupos, mencionando disminución de la rinorrea mucopurulenta, la obstrucción nasal y la formación de moldes de costras de moco, incluso en algunos ya no se presenta.

Los pacientes que ya tienen biopsia de mucosa nasal de control (5 pacientes), esta persiste positiva, al igual que los cultivos de moco nasal, en aquellos que desde un inicio fueron positivos para la

Klebsiella rhinoscleromatis (3 pacientes).

A pesar de que la biopsia y el cultivo control continuan siendo positivos, los pacientes refieren mejoría de su sintomatología, la cual es corroborada a la exploración física. Se encontro que endos de los pacientes que en un inicio presentaban tejido de granulación en fosas nasales, este evoluciono a tejido fibroso, el cual se retrajo ocasionando una permeabilidad parcial de la estenosis en un 20-30% de su luz.

Dos de los pacientes con Escleroma Respiratorio fueron excluidos por haber presentado hipersensibilidad a los medicamentos.

Hasta el momento no podemos mencionar cual es el mejor tratamiento para esta enfermedad, ya que este es sólo un reporte preliminar de este estudio, además de que la mayoría de los pacientes que iniciaron su manejo médico no han terminado los ciclos requeridos y persisten con biopsia y cultivo control positivo.

ANÁLISIS

Como se sabe el Escleroma Respiratorio, es una enfermedad crónica, que afecta más frecuentemente a los adultos jóvenes, en la población de nuestro Hospital, se vio entre la segunda y quinta década de la vida, como se reporta en la literatura mundial.

El sitio de origen de los pacientes que entraron a este estudio, fué en su mayoría la zona centro del país, debido a que la mayoría de los derechohabientes que acuden a esta unidad son de esos sitios, no se pudo especificar si existe alguna zona endémica como lo reportado en otras publicaciones, debido a que el estudio no se llevo a cabo en otras ciudades del país.

La fase proliferativa o granulomatosa de la enfermedad fué la más frecuentemente observada, esto debido probablemente, a que en la fase catarral o exudativa de este padecimiento, el médico la confunde con un simple proceso rinosinusal, tratandolo como tal, esto explica el por que la mayoría de los pacientes acuden a nuestro servicio con un cuadro clínico de larga evolución (promedio de 8.3 años), presentando para entonces, manifestaciones granulomatosas o fibroticas de la enfermedad, que inquietan tanto al paciente como al médico de primer contacto, al observar alteraciones como presencia de tejido de granulación en fosas nasales, estenosis y fibrosis del paladar.

Por lo tanto siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de un Escleroma respiratorio, en aquellos pacientes multitratados sin respuesta clínica a cuadros sinusales, y en aquellos que presentan tejido de granulación así como tejido fibrotico .

Al tener la posibilidad diagnóstica de este tipo de enfermedad, se evitará que evolucione a la fase cicatrizal.

Como síntomas predominantes se encontraron rínores mucopurulenta, obstrucción nasal, formación de moldes de costras de moco , así como la presencia de tejido de granulación en fosas nasales.

En el 100 % de los casos el diagnóstico se realiza con el estudio histopatológico (Tinción de Whartin-Starry), siendo considerado este estudio, como el más importante para el diagnóstico de Escleroma Respiratorio, también hay que tener en cuenta que el cultivo de moco nasal es un método que nos puede ser útil en un bajo porcentaje para llegar al diagnóstico de esta enfermedad.

Hasta la fecha no podemos mencionar cual de los tres tratamientos (Tetraciclina/ciclofosfamida; Tetraciclina y Rifampicina), es el que de mejores resultados, ya que en los tres la respuesta es la misma , al referir los pacientes mejoría de su sintomatología, a pesar de que en algunos yase les realizó control de su biopsia y cultivo, persistiendo estos positivos. Por lo que deberan continuar con sus ciclos de medicamentos en cada grupo hasta la realización de su segundo control y de esta manera poder determinar cual esquema es el más efectivo contra esta enfermedad.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

CONCLUSIONES

1.- Siempre hay que tener en cuenta la posibilidad de un Escleroma Respiratorio, en aquellos pacientes con cuadro sinusal de largo tiempo de evolución que no responden a tratamiento, y en aquellos pacientes que presenten tejidos de granulación, tejido fibrotico en fosas nasales y paladar.

2.- El diagnóstico de esta enfermedad en el 100% de los casos se hace con la biopsia de mucosa nasal.

3.- El cultivo de moco nasal puede ser un auxiliar útil para el diagnóstico de Escleroma Respiratorio.

4.- Todos los pacientes presentan mejoría clínica al primer ciclo de tratamiento, en los tres esquemas de medicamentos utilizados.

5.- No se puede concluir cual de los tres grupos de tratamiento es el mejor, debido a que ninguno de los pacientes ha terminado el número de ciclos requeridos.

Se dara una conclusión definitiva al término de este estudio (tres años).

años.

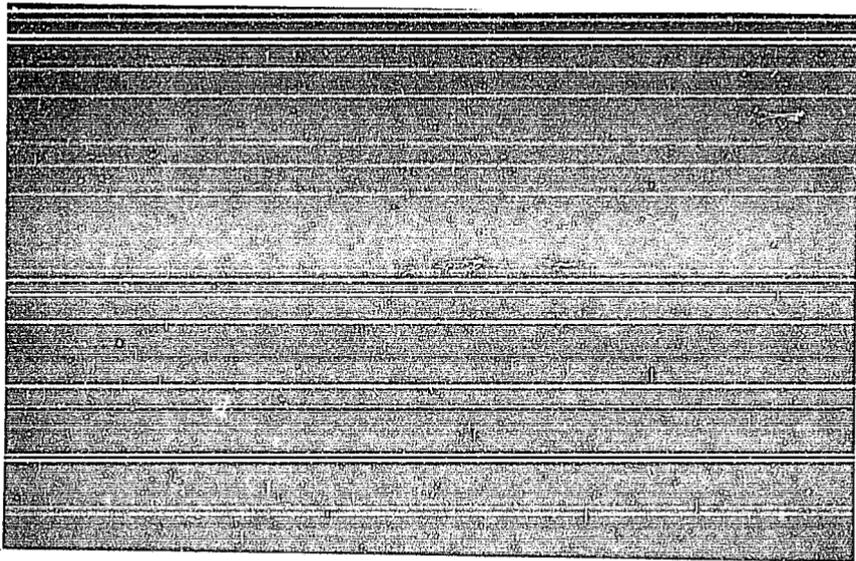


Foto 1. Escleroma Respiratorio. Biopsia de mucosa nasal , teñida con Hematoxilina-eosina: (A) Células Mickulicz , (B) Células plasmáticas (x 100).

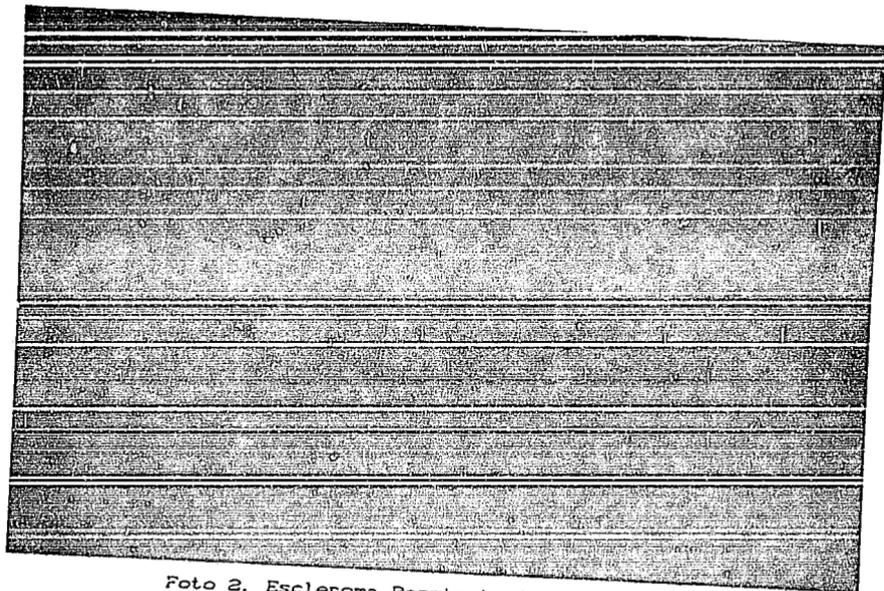


Foto 2. Escleroma Respiratorio. Biopsia de mucosa nasal, tinción de Warthin- Starry: (A) Células Mickulicz, (B) Células plasmáticas (x 100).

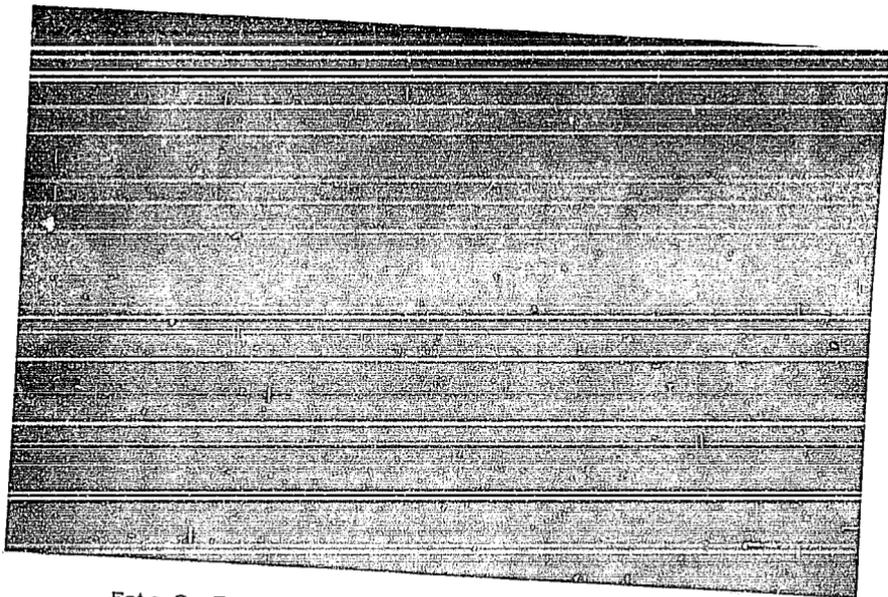
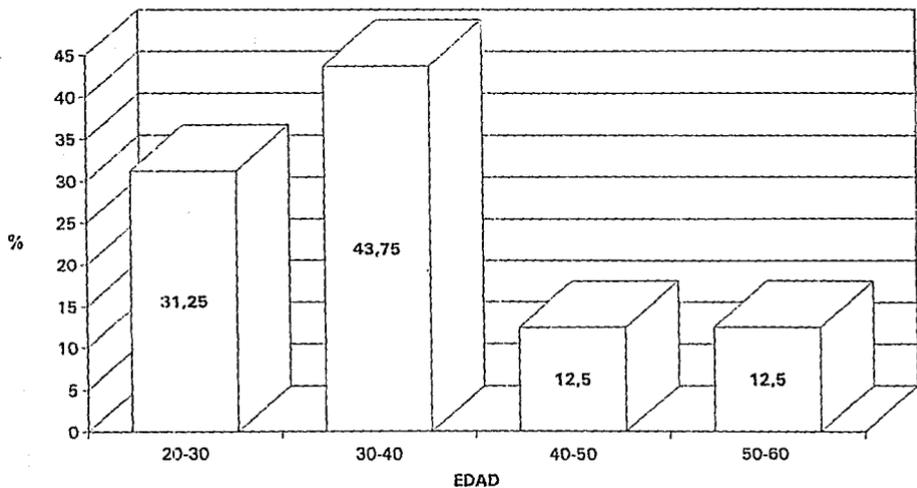


Foto 3. Escleroma Respiratorio. Biopsia de mucosa nasal. Tinción de Whartin-Starry : (A) Células Mickulicz, (B) Células plasmáticas , (C) Klebsiella rhinoscleromatis (inmersión).

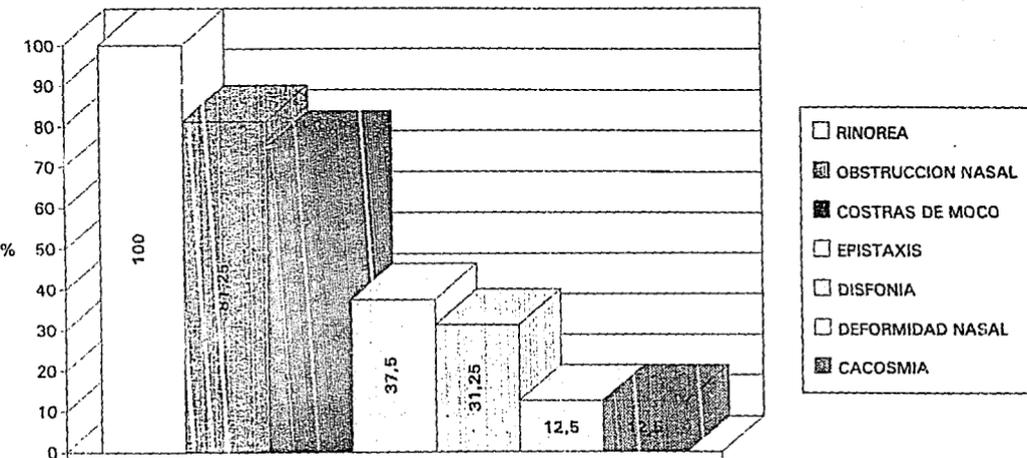
ESCLEROMA RESPIRATORIO



N= 16

GRAFICA 1 : DISTRIBUCION POR EDAD

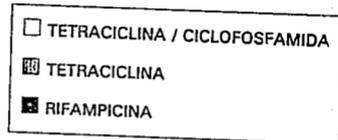
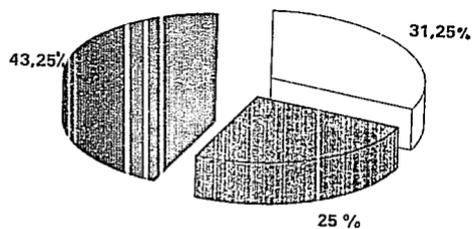
ESCLEROMA RESPIRATORIO



N= 16

GRAFICA 2 : SINTOMATOLOGIA

ESCLEROMA RESPIRATORIO



N= 16

GRAFICA 3 : TRATAMIENTO

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Dogheim YA , El-Sawy MA. Serum immunoglobulin levels in rhinoscleroma contacts. J Laryngol Otol 1986; 102:171-73.

- 2.- Ezza FS .Antroscleroma. J Laryngol Otol 1988; 102 : 362-64.

- 3.- Shehata MA, Salama AM. Clofazimin in the treatment of scleroma. J Laryngol Otol 1989;103 : 856-60.

- 4.- Toppozada HH.The epitelium and chronic inflammatory cells in scleroma. J Laryngol Otol 1981; 95 : 1049-57.

- 5.- Shum KT, Whitaker WC , Meyer RP. Clinical update con rhinoscleroma. Laryngoscope 1982 ; 92 : 1149-53.

- 6.- Toppozada HH , Gaafar HA. The skib window lwst in rhinoscleroma contacts. J Laryngol Otol 1988; 102 : 475-85.

7.- Dawatly EE, Animt JT, Baraka EM. Local iatrogenic complications in nasopharyngeal rhinoscleroma. J Laryngol Otol 1988; 102 : 115-18.

8.- Holinger HP, Gelman KH, Wolfe K C . Rhinoscleroma of the lower respiratory tract. Laryngoscope 1977 ; 87 : 1-9.

9.- Zwiefach EB . Rhinoscleroma. J Laryngol Otol 1955 : 58 321-39.

10.- Zapata ZA, Barron SM, Montiel OE. Tratamiento del Escleroma Respiratorio, con ciclofosfamida y tetraciclina. Anales de la Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología 1986; 7:100-2.

11.- Zaharopoulos PA. Cytologic diagnosis of rhinoscleroma Acta Cytol 1984 ; 28 : 139-42.

12.- Maher AI, El -Kashlam KH, Soliman YA , et al. Rhinoscleroma management by carbon dioxide surgical laser. Laryngoscope 1990 ; 100: 783-88.

13.- Topozada HH, Gaarfah HA. The effect of streptomycin and irradiation on rhinoscleroma. J Laryngol Otol 1988 ; 100: 809-15.

14.- Gamea MA . Local rifampicin in treatment of rhinoscleroma . J Laryngol Otol 1988 ; 102 : 319-21.

15.- Meyer PM . Scleroma (Rhinoscleroma). Arch Pathol 1983; 107 : 377-83.

16.- Batsakis GJ, El-Naggar KA. Rhinoscleroma and Rhinosporidiosis 1992 ; 101 : 879-81