



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

“HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”

Tesis de posgrado para obtener el título de médico especialista en
Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello

**“EXPRESIÓN DE CITOQUERATINA 13 EN PACIENTES CON
OTITIS MEDIA CRÓNICA “**

PRESENTA:

DR OLIVER GIOVANNI VALENZUELA LOZA

MÉXICO, D.F.

2011



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.

DR. ENRIQUE AURELIO LAMADRID BAUTISTA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA

DR. ISRAEL ALEJANDRO ESPINOSA REY
ASESOR DE TESIS

DR. OLIVER GIOVANNI VALENZUELA LOZA
AUTOR DE TESIS

INDICE

Introducción	6
Antecedentes	8
Justificación	34
Objetivos	36
Materiales y métodos	37
Resultados	39
Conclusiones	51
Referencias bibliográficas	53

AGRADECIMIENTO

Se agradece al HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, especialmente al departamento de enseñanza y servicio de otorrinolaringología por las facilidades otorgadas, para la realización de este trabajo de tesis.

A mis profesores, que durante 4 años, otorgaron su apoyo e incondicional enseñanza: DR. ENRIQUE LAMADRID BAUTISTA , jefe del servicio y guía de las presentes y futuras generaciones, DR ISRAEL ALEJANDRO ESPINOSA REY, amigo y maestro para toda la vida, DRA ADRIANA CAROLINA LOPEZ UGALDE, por su incondicional amistad y enseñanza y sin dejar de mencionar a los médicos de base que forman a este servicio y parte de la formación de todos nosotros. DR. VICTOR MANUEL ALARCÓN, FABRICIO DEL RIO GASSER, ANTONIO MARTINEZ CARDONA, DR ROGELIO CHAVOLLA MAGAÑA, DRA CRISTINA ALARCON.

Mis compañeros de generación, Jocelyn, Karla, Daniel, Rodolfo, Edith.

DEDICATORIA

A Bertha Loza Núñez, mi madre, por ser el pilar, la maestra y otorgar su apoyo incondicional en mi formación personal y profesional.

A mi familia que es el sustento de cualquier logro, en especial al Dr. Rubén Rivera que represento un gran sustento en este proyecto. Y hacer mención especial a Julia Núñez, Evelia Loza, Raúl Valenzuela loza mi hermano y Raúl Valenzuela Montes mi padre.

INTRODUCCIÓN

La otitis media crónica (OMC) es definida como una infección persistente del oído medio y celdillas mastoideas. Esta condición típicamente involucra una perforación de la membrana timpánica con otorrea intermitente o continua. Como la otomastoiditis y la disfunción de la trompa de Eustaquio persisten, la membrana timpánica se encuentra debilitada, lo cual incrementa la probabilidad de un oído atelectásico o la formación de colesteatoma.

La proximidad del oído medio con las celdillas mastoideas en los compartimentos intratemporal e intracraneal y las estructuras localizadas en estas áreas incrementa el riesgo de complicaciones por infección. ¹

La otitis media aguda (OMA) y sus complicaciones son mas comunes en niños pequeños, mientras que las complicaciones secundarias a OMC con o sin colesteatoma son mas común en niños mayores y adultos. En estudios grandes se ha encontrado que el 78% de los pacientes complicados por OMC contaban con colesteatoma. ²

La clasificación de OMC siempre ha sido compleja; así Politzer la divide en supurada y no supurada. De la misma forma se han propuesto otras formas clínicas como :

- OMC mucosa
- Otitis media adhesiva
- Timpanoesclerosis

- Otitis media colesteatomatosa

Esta clasificación como otras que se han publicado atiende a criterios tan dispares como con su cronología, histopatología, características clínicas, frecuencia etc. Por todo aquello el termino OMC debe ser considerado en un contexto muy abierto.³

Aunque son muchos los factores que influyen en la aparición de los procesos infecciosos en el oído medio; debemos destacar como principales: sistema neumático mastoideo, disfunción de trompa de Eustaquio, desordenes del sistema inmunitario local y sobre todo, patología intrínseca de las estructuras del oído medio como son la perforación timpánica o la presencia de colesteatoma.⁴

Las recaídas en esta patología son debidas frecuentemente a infección respiratoria aguda superior (IRA), entrada de agua al oído medio por el baño o nadar, siendo la flora polimicrobiana entre ellos Gram negativos como *Pseudomona aeruginosa* , el *S. aureus* entre otros anaerobios.⁵

ANTECEDENTES

El colesteatoma es una lesión quística formada de epitelio escamoso estratificado queratinizante, la matriz esta compuesta de epitelio que descansa sobre un estroma de grosor variable, la perimatriz. La resultante hiperqueratosis y cubrimiento de queratina descamada usualmente resulta en una masa quística con una reacción inflamatoria que le rodea.⁶

El colesteatoma de oído medio se presenta o clasifica en dos principales entidades diferentes pero que comparten algunas semejanzas:

- Congénito
- Adquirido

Este ultimo es dividido en adquirido primario ó colesteatoma por bolsa de retracción en ático y el secundario adquirido, como ocurre en la migración epitelial dentro del oído medio en el sitio de una perforación timpánica o implante iatrogénico durante un procedimiento otológico. A continuación se describen los tipos de colesteatoma.

Congénito: Presenta restos epiteliales de origen embrionario, existentes en el oído, con membrana timpánica íntegra, en ausencia de antecedentes de supurativos. Se piensa que surgen de involuciones embrionarias o restos de células epiteliales. Éstos restos se encuentran detrás de una membrana timpánica intacta, no tienen continuidad con el conducto auditivo externo y no se reconocen factores etiológicos como perforaciones de membrana timpánica o historia previa de infecciones en el oído. Éstos a su vez se clasifican según su localización en el

hueso temporal pudiendo localizarse en la pirámide petrosa, mastoides u oído medio. Levenson y Michaels en 1989 mencionaron una serie de criterios para el diagnóstico clínico de colesteatoma congénito:

1. Masa blanca medial a la membrana timpánica.
2. Pars flácida y tensa de aspecto normal.
3. Sin historia de otorrea o perforaciones
4. Ausencia de antecedentes de procedimientos quirúrgicos otológicos.
5. Antecedente de otitis media aguda no es criterio de exclusión

La incidencia verdadera del colesteatoma congénito es difícil de determinar. Se estima que el colesteatoma congénito (CC) varia del 1 al 5% de todos los colesteatomas. El tratamiento temprano de la otitis media y alergias esta reduciendo el numero de colesteatomas adquiridos y consiguiente aumentando el porcentaje del CC. Hay diversas razones, por el cual el numero de casos reportados ha incrementado en los últimos 30 años. Exámenes audiológicos de rutina, mejor equipo para realización de otoscopia, uso de la TC.⁷

La presentación clínica de cualquier masa en oído, depende de su tamaño, localización e histología. El diagnóstico temprano es esencial respecto al tamaño del CC y reduce la probabilidad de erosión osicular. La presentación mas frecuente del CC es una masa blanca retrotimpánica en oído medio, aunque ellos pueden ser descubiertos durante un examen otológico de rutina o miringotomía.

La localización mas frecuente del CC es el cuadrante anterosuperior de la membrana timpánica, seguido del postero-superior. Las lesiones descubiertas en edades tardías son mas frecuentemente localizados en el mesotimpano posterior. La expansión del colesteatoma casi siempre es posterior y raramente que invada

la capsula ótica ósea o laberinto. Según su crecimiento y daño a estructuras puede presentar sintomatología tan variada como hipoacusia conductiva, sensorineural, vértigo, disfunción tubaria.⁶

El CC del oído medio es comúnmente clasificado por su localización y relación con estructuras que lo rodean. Derlacki y Clemis tienen el crédito por el primer sistema de clasificación. Ellos clasificaron las lesiones dentro de pirámide petrosa, mastoides o timpánicas. Actualmente 2 sistemas de estadificación para el CC de oído medio han sido sugeridos.

El primero por Potsic, sugiriendo los siguientes estadios:

Estadio 1: un solo cuadrante sin involucro osicular o mastoideo

Estadio 2: múltiples cuadrantes sin involucro osicular o mastoideo

Estadio 3: involucro osicular pero no mastoideo

Estadio 4: extensión a mastoides

Nelson sugiere la clasificación en 3 categorías:

Tipo 1 : mesotimpano sin erosión de yunque o estribo

Tipo 2: mesotimpano o ático con erosión osicular pero no extensión mastoidea

Tipo 3: mesotimpano con extensión mastoidea.

El propósito de estos sistemas de estadificación debería ser:

1. Ayudar al clínico en la planeación preoperatoria del tratamiento
2. Indicar pronostico
3. Facilitar intercambios de información entre diferentes médicos
4. Evaluar resultados y tratamiento.⁸

Adquirido: Se origina a partir de una bolsa de retracción y son de los más

frecuentes observados en la práctica clínica. Generalmente involucran la región del ático y se originan a partir de la pars flácida. Sade y Halevy en 1985 descubrieron cuatro etapas de la retracción timpánica en relación a la pars tensa:

1. Membrana retraída
2. Retracción contacta la apófisis larga del yunque
3. Atelectasia timpánica
4. Otitis media adhesiva

En relación a la pars flácida, Tos y Pousen clasificaron las retracciones en:

Grado I: Retracción hacia el cuello del martillo, pero sin tocarlo.

Grado II: Retracción que contacta el cuello del martillo.

Grado III: Retracción que sobrepasa el annulus óseo, con fondo visible.

Grado IV: Reabsorción del annulus óseo con retracción que llega a la cabeza del martillo. En el bolsillo de retracción profundo la queratina no migra normalmente, acumulándose. Son éstos bolsillos de retracción los considerados como precursores de colesteatoma.⁹

Los colesteatomas se expanden con patrones de crecimiento bastante constantes. Son canalizados a través de vías características por los pliegues de mucosa circundantes, la cadena osicular y sus ligamentos suspensorios. Un conocimiento de la anatomía del oído en general y de la *pars flácida* y ático en particular es fundamental para entender su progresión y las bases de su manejo quirúrgico.

Los colesteatomas epitimpánicos se originan a partir del espacio de Prussack situado entre la *pars flácida* y el cuello del martillo. Sus sitios de expansión más

frecuentes en orden descendente son a través del epitímpano posterior, mesotímpano posterior y el epitímpano anterior. A través del epitímpano posterior el colesteatoma logra acceso a la mastoides a través del *aditus ad antrum*. Por el mesotímpano posterior logra acceso a la región de la platina del estribo, el seno timpánico y el receso facial. La vía del epitímpano anterior lleva hacia el nervio facial y el receso supratubarario, y puede pasar desapercibida durante la timpanoplastía si no se localiza dirigidamente.

La fisiopatología de los colesteatomas originados a partir de un bolsillo de retracción es controversial. A lo largo de años de investigación se han establecido numerosas hipótesis algunas más aceptadas que otras. Describiremos las teorías más aceptadas de la formación de este tipo de colesteatoma, desde las más básicas a las más novedosas y de vanguardia.

La teoría de la invaginación (Vittmaack 1933): es considerada como uno de los mecanismos iniciales en la formación de los colesteatomas de bolsillos de retracción. Esta sostiene que el proceso se inicia con la disfunción de la trompa de Eustaquio. La fluctuación repetida entre presión positiva y negativa en el oído medio asociada a procesos inflamatorios que se producirían intercurrentemente en el espacio de Prussack, llevarían a la pérdida del soporte estructural de la membrana timpánica y a su subsecuente retracción. La *pars fláccida* al ser la parte más distensible de la membrana es la más susceptible de retraerse. De no resolverse, la alteración en la migración de la queratina que se produce en el interior del bolsillo, llevará a su acumulación con la subsecuente formación de

colesteatoma.

Chole y Tinling en 1985 ligando la trompa de Eustaquio a ratones de experimentación logran reproducir colesteatomas, lo que se transforma en la primera evidencia científica de que los colesteatomas pueden surgir de retracciones en la membrana timpánica.

Poe y Abou-Halawa en 2001 publican un análisis objetivo de la función de la trompa de Eustaquio utilizando video de baja velocidad en 64 pacientes. Se evaluó función muscular, grado de enfermedad de la mucosa, obstrucción de la mucosa y grado y frecuencia de apertura de la trompa. Observaron que todos los oídos con patología ya sea otitis media con efusión o colesteatoma presentaban grandes alteraciones de la función tubaria. Sin embargo no hubo correlación entre severidad de la enfermedad y grado de disfunción tubaria. Este trabajo además demostró que el estudio de la función tubaria con video de baja velocidad, es una técnica potencialmente útil para clasificar los tipos de cambios patológicos en la trompa de Eustaquio.

El grado de neumatización de la mastoides también juega un rol en la presión negativa del oído medio y la subsecuente formación de bolsillo de retracción. Es así como se ha observado que la mastoides actuaría como un buffer de presión dentro del oído medio. En 1997, Sadé y Fuchs demostraron una correlación inversa entre grado de neumatización de la mastoides y retracción de la *pars fláccida*. Sadé en 2001 describe el fenómeno que denomina como hiperectasis en que la presión en el oído medio se eleva sobre la atmosférica en oídos con

mastoides poco neumatizadas, lo que lleva a la protrusión de la membrana hacia el conducto auditivo externo. Hasebe et al en 2001 observaron a tres grupos de pacientes: uno con bolsillo de retracción (pacientes con retracción atical por más de 12 meses), otro grupo no quirúrgico (pacientes con colesteatoma que pudieron ser manejados sólo con tratamiento conservador por más de 12 meses), y un grupo quirúrgico (pacientes que requirieron cirugía en menos de un año a pesar de haber recibido tratamiento conservador). Observaron que la aireación adecuada de la mastoides estaba presente en 85 y 75% del primero y segundo grupo respectivamente y en 26,5% del tercero. No hubo diferencias en la función de la trompa de Eustaquio. Lo anterior sugiere que la progresión del colesteatoma se debe mayoritariamente a las condiciones de la mastoides y no de la trompa de Eustaquio. Además sugiere que el tratamiento conservador con tubos de ventilación sólo sería posible frente a mastoides aireadas.

La teoría de la Metaplasia escamosa sostiene que la infección recurrente o crónica del oído medio puede llevar a la transformación de su epitelio cuboideo simple a epitelio estratificado queratinizado. Esta teoría se fundamenta en el conocimiento de fenómenos de metaplasia a raíz de inflamación crónica en otros sitios corporales como el epitelio del tracto digestivo y del aparato respiratorio. Sadé tomó biopsias de oído medio en niños con otitis media encontrando islotes de epitelio queratinizado. Chole y Frush (1982) encontraron que deficiencias de vitamina A pueden llevar a la formación de epitelio queratinizado en el oído medio. Sin embargo, puntos en contra de esta teoría son el hecho que ningún estudio ha encontrado acumulación de escamas córneas y que clínicamente existe poco

apoyo para el papel de la metaplasia en la formación de colesteatomas de bolsillos de retracción.

Teoría de la migración o invasión epitelial. Una tercera teoría contempla el avance de piel a través de una perforación de la membrana timpánica, es así como esta perforación ocurre principalmente en el contexto de una otitis pero también puede ocurrir como consecuencia de un trauma. La destrucción del epitelio cuboideo a causa de la inflamación puede llevar a la migración de células del epitelio estratificado sobre la superficie desnuda del oído medio, en un proceso que se conoce como estimulación de contacto. Al contactarse este epitelio con el epitelio normal del oído medio se produciría la detención de la migración en un proceso que se conoce como inhibición de contacto. Por alguna razón esta detención natural no se produciría, llevando a la formación de un colesteatoma. Sin embargo, al igual que la teoría anterior, esta teoría parece tener un rol limitado en la formación de los colesteatomas a partir de bolsillos de retracción.

Teoría de la hiperplasia basal Una cuarta teoría propone el crecimiento del epitelio queratinizado hacia la lámina propia de la membrana timpánica lo que correspondería a una especie de invasión epitelial. La lámina o membrana basal es una barrera entre el epitelio y la lámina propia (tejido conjuntivo). Esta teoría llamada de *inclusión papilar* o de las células basales sostiene que roturas de la membrana basal permitirían el crecimiento del epitelio estratificado hacia la lámina propia. Estas roturas estarían originadas por procesos inflamatorios que ocurrirían en el espacio de Prussack. Chole y Tinling⁵ observaron zonas de rotura de lámina

basal en colesteatomas espontáneos e inducidos en animales de experimentación y presencia de pseudópodos epiteliales en lámina propia. Estos pseudópodos epiteliales formaban conos epiteliales y eventualmente microcolesteatomas. Además se vio células inflamatorias como neutrófilos asociadas a estos sitios de rotura en la lámina basal. Kim et al observaron que la expresión de citoqueratina (proteína de filamento intermedio de origen epitelial) se altera en puntos focales, adyacentes al colesteatoma, y no en el colesteatoma mismo. Sugiriendo que el colesteatoma sería resultado de un proceso alterado de migración y actividad de los queratinocitos.

Sin que ninguna de las teorías clásicas sea suficiente, algunos investigadores han reunido conceptos de varias, es así como recientemente Sudhoff y Tos unificaron la teoría de la invaginación y la de las células basales. Su teoría proporciona evidencia para explicar la transición entre un bolsillo de retracción y un colesteatoma activo. Basados en hallazgos clínicos e inmunológicos plantean 4 etapas en la patogénesis del colesteatoma originado a partir de un bolsillo de retracción: (1) Etapa de bolsillo de retracción, (2) etapa de proliferación de bolsillo, (3) etapa de expansión de bolsillo y (4) etapa de reabsorción ósea.^{10, 11, 1}

Hasta aquí la teoría de Sudhoff y Tos explica la formación del bolsillo y su transformación en colesteatoma, sin embargo, las interrogantes sobre los desencadenantes de los procesos de proliferación y migración celular aún quedan en pie.

El colesteatoma tiene un patrón de crecimiento alterado, diferente al del epitelio

epidérmico normal, caracterizado por un crecimiento excesivo de queratinocitos que lleva a la destrucción de la mucosa. Este comportamiento frecuentemente se acompaña de inflamación, formación de tejido de granulación y destrucción ósea, hechos que determinan la agresividad del colesteatoma. Por mucho tiempo la destrucción ósea se atribuyó a la actividad inflamatoria de la perimatriz. Hoy en día se sabe que esta destrucción se debe a la expresión de ciertas citoquinas liberadas por los queratinocitos de la matriz y perimatriz como la interleucina 1, 6 y 8, factor de necrosis tumoral y factor de crecimiento transformante. También se ha visto que el factor de necrosis tumoral estimula la proliferación celular¹⁵, de esta forma la destrucción ósea podría estar ligada también a la proliferación celular por medio de las citoquinas liberadas por la matriz.

En 1992 Cattoretti et al describen por primera vez una técnica para cuantificar la proliferación celular que es altamente reproducible y fácil de realizar. Se trata del MIB1, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno nuclear Ki-67. Este antígeno se expresa en el núcleo celular durante la fase S, G2, M y el término de la fase G1 del ciclo celular, y está ausente durante G0 y el resto de G1. La cantidad de Ki-67 detectada en la capa superficial y basal de la matriz es, entonces, un índice confiable y ampliamente utilizado de la proliferación celular. Tiene la ventaja, frente a muchos otros métodos utilizados para evaluar la cinética celular (como determinación histológica de mitosis, citometría de flujo y autorradiografía de muestras expuestas a timidina tritiada entre otros), que detecta a todas las células en etapa de proliferación, y no sólo a las que se encuentran en fase S, de tal forma entrega información más veraz.

En 1996 Bujía et al evaluó las características de crecimiento de 20 colesteatomas en niños utilizando MIB1, comparándolas con el crecimiento de 15 colesteatomas adultos y 15 muestras de piel normal del meato auditivo de adultos. Las muestras de piel normal mostraron un puntaje promedio de MIB1 de 9,2%, las de colesteatomas adultos de 28,2% y las de colesteatomas de niños un 42%, siendo la diferencia estadísticamente significativa en todos los casos. Estos resultados sugieren una explicación para la conocida mayor agresividad clínica de los colesteatomas en niños. No se encontró diferencia entre los colesteatomas infectados y los no infectados, sugiriendo que este comportamiento es independiente de la contaminación bacteriana. Sin embargo, el estudio no describe los métodos utilizados para certificar la infección ni con cuánta dedicación se buscó.

Mallet et al en 2003 publicaron un estudio en el que compararon la actividad proliferativa de 91 colesteatomas determinada por MIB1, con características clínicas y quirúrgicas de éstos. Establecieron dos grupos de colesteatomas según su actividad proliferativa: Los "activos", en los que todas las células basales estaban en división celular (todas las células basales presentaban inmunomarcación), y los "inactivos", en los que la marcación era discontinua. Compararon estos dos grupos con el grado de destrucción ósea, inflamación, edad del paciente, origen del colesteatoma (congénito o adquirido), punto de entrada del colesteatoma al oído medio y presencia de pólipo inflamatorio. Encontraron que los colesteatomas "activos" se asociaban en forma estadísticamente significativa a mayor destrucción ósea e inflamación de la caja

timpánica. También encontraron mayor prevalencia de colesteatomas activos en niños, en quienes se sabe son más agresivos. Este trabajo muestra una clara asociación entre la alta actividad proliferativa del colesteatoma y la agresividad de éste, sugiriendo que además de la inflamación en la perimatriz, la matriz por sí sola puede provocar destrucción ósea. Otro aspecto importante a destacar es la ventana que se abre al uso del MIB1 como una herramienta útil para predecir la agresividad del colesteatoma, su dificultad quirúrgica y tendencia a la recurrencia.¹²

Una característica de los colesteatomas infectados es su persistencia y la tendencia de la infección a recurrir siendo la erradicación quirúrgica la única solución efectiva. Sin embargo, la falta de congruencia entre hallazgos quirúrgicos de colesteatomas muy agresivos y la falta de infección han hecho buscar la presencia de infecciones atípicas, es así como algunos autores plantean la teoría de los biofilms. Las bacterias pueden existir en la naturaleza de dos formas: como células móviles que se replican (forma planctónica), o como células quiescentes, adheridas a superficies, dentro de una matriz hidratada de polisacáridos y proteínas conocidas como biofilms (forma Cecil). Este biofilm proporciona a las bacterias un ambiente que las protege de las condiciones externas adversas. Dentro de él, las bacterias tienen una alta actividad metabólica, sin embargo, no se replican lo que impide cultivarlas por métodos corrientes. Además, son altamente resistentes a los antibióticos, por mecanismos diferentes a los habituales y pueden pasar de este biofilm a la forma móvil tornándose infectantes. Bacterias como *Pseudomona* y *Staphylococcus* aisladas frecuentemente de

colesteatomas han demostrado tener capacidad de formar biofilms. El año 2002, Chole et al demostraron la presencia de biofilms mixtos (formados por gran positivos y negativos) en acúmulos de queratina en 21 de 22 colesteatomas de ratones de experimentación y en 16 de 24 colesteatomas humanos. Estos podrían explicar las características de los colesteatomas infectados: la persistencia y la recurrencia de infección, a pesar de no presentarse como una infección clásica.

Ronchetti y otros autores opinan que las bacterias encontradas habitualmente en los colesteatomas no explican el típico estado inflamatorio de éstos. Considerando que *Chlamydia pneumoniae* es un patógeno intracelular nunca antes estudiado en colesteatomas y que se le ha vinculado con varias enfermedades que cursan con inflamación crónica como el asma, arteriosclerosis e incluso la enfermedad de Alzheimer, Ronchetti propuso estudiarlo. Estudió 32 colesteatomas humanos obteniendo muestras de sus tres regiones: contenido, matriz y perimatriz. Realizó reacción de polimerasa en cadena para *C pneumoniae*, *H influenzae* y *M pneumoniae*, con dos técnicas diferentes para cada muestra. Detectó presencia de *C pneumoniae* en 50% de los colesteatomas, en 2 casos encontró presencia de *H influenzae* y en ningún caso *M pneumoniae*. Esta constituye la primera demostración de *C Pneumoniae* en colesteatomas humanos y sugiere una relación de causalidad directa entre la acción del patógeno y la formación del colesteatoma. En todos los casos, con la excepción de tres, el patógeno se encontró sólo en la matriz del colesteatoma lo que indica que su localización en regiones está bien definida. Es más, esto sugiere que el patógeno se asocia con las primeras etapas en la formación del colesteatoma.^{13,14,15}

Finalmente Choufani y colaboradores estudiaron en 56 colesteatomas la expresión del factor inhibidor de migración de macrófagos (en inglés MIF). Observó mayor presencia en epitelio y vasos sanguíneos de tejido conectivo en oídos con colesteatoma recurrente. Su expresión fue independiente del estado infeccioso del colesteatoma. También se vio mayor expresión de MIF en muestras que sobre-expresaban genes encargados de la diferenciación celular, regulación del crecimiento e invasión (galectina, catepsinas y metaloproteinasas). Concluyó finalmente que la expresión de MIF se correlaciona con la agresividad y menor diferenciación del colesteatoma, tanto medida clínicamente (recurrencia), como genéticamente (galectina, metaloproteinasas, etc).¹⁶

Colesteatoma adquirido secundario

El colesteatoma secundario adquirido es el resultado de la migración de epidermis de la membrana timpánica dentro del oído medio en el sitio de una perforación marginal o como resultado de la implantación de queratinocitos viables en el oído medio. Esta implantación ocurre durante una lesión a la membrana timpánica dejando queratinocitos por detrás de una perforación curada, a nivel del sitio de una fractura del hueso temporal o como resultado de una introducción iatrogénica de estas células. Este último se ha descrito en varios procedimientos otológicos como estapedectomía, timpanoplastía, exploración de oído medio y colocación de tubos de ventilación.⁴

Mecanismos de destrucción ósea

El debate en curso de la patogénesis del colesteatoma es paralelo a la

investigación sobre el mecanismo de expansión, destrucción ósea e invasión. 2 mecanismos predominantes que se estudian como causas de osteolisis son: la presión-induce reabsorción ósea y disolución enzimática de hueso mediada por citocinas inflamatorias.

Se estima que presiones de 50 a 120 mm Hg resultan en resorción ósea inducida por osteoclastos. La interacción de osteoclastos y osteoblastos a factores biomecánicos extrínsecos ha sido bien documentada como respuesta biológica. No queda claro aun que grado de presión induce esta activación.

Respecto a la inducción de enzimas y citosinas causantes de erosión ósea, ha sido estudiada en las ultimas dos décadas. Matriz metaloproteinasas (MMP), una familia de metaloenzimas de zinc que degrada la matriz extracelular no mineralizado, ha sido demostrada en el colesteatoma. MMP-2 (72kD colagenasa) y MMP-9 (92kD colagenasa) fue expresada en capa de epitelio suprabasal de colesteatoma. También se han investigado factores de inflamación interleucinas 1a, 1b, factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento transformante y factor de crecimiento epidérmico en tejido de colesteatoma y piel de conducto auditivo externo.¹²

Complicaciones en otitis media crónica

Se dividen en extra e intracraneales y se mencionan en el siguiente listado:

Extracraneales

- Mastoiditis aguda

- Mastoiditis coalescente
- Mastoiditis crónica
- Mastoiditis enmascarada
- Absceso postauricular
- Absceso de Bezold
- Absceso temporal
- Apicitis petrosa
- Fistula laberíntica
- Parálisis facial
- Laberintitis aguda purulenta
- Encefalocele y fistula de líquido cefalorraquídeo

Intracraneales

- Meningitis
- Absceso cerebral
- Empiema subdural
- Absceso epidural
- Trombosis del seno lateral
- Hidrocefalia ótica

El manejo en ocasiones debe ser multidisciplinario y casi siempre es necesario intervención quirúrgica encaminada a la patología y complicación presentada.^{2,13,17}

Tomografía computada como método diagnóstico y planeación quirúrgica

El colesteatoma adquirido el cual es mas frecuente que el congénito ha sido reconocido clínica y radiológicamente por muchos años. Durante tiempo para muchos otorrinolaringolos consideraron la importancia de diferenciar la OMC de la OMC colesteatomatosa, debido a la mayor probabilidad de presentar complicaciones asociadas al colesteatoma. Por lo tanto su diferenciación entre estos dos tipos, la cual es basada en hallazgos clínicos, apoyados actualmente con estudios de imagen es de gran ayuda para el diagnostico y planeación del abordaje quirúrgico.¹⁸

El estudio que en la actualidad es de mayor utilidad en la patología de oído crónico, es la tomografía computada (TC). Como en cualquier ámbito de la medicina, es necesario conocer sus indicaciones precisas así como individualizar la necesidad de este, respecto a la patología y complicación asociada. Los planos asociados de mayor ayuda son el coronal y axial.¹⁹

Cortes axiales

Se obtienen, por regla general, en el plano orbitomeatal u orbitomeatal + 20° con el fin de evitar, en la medida de lo posible, pasar por el cristalino. Se trata de cortes de 0,5 a 1 mm de grosor según los equipos utilizados. Pueden realizarse, indistintamente en toma directa o en espiral. La ventaja de las tomas en espiral reside en su corto tiempo, lo que permite reducir los artefactos debidos a los movimientos del paciente.

Cortes coronales

Pueden obtenerse por toma directa (necesitan entonces la colocación de la cabeza del paciente en hiperextensión y una inclinación de -20° a -30° del rayo incidente hacia el extremo caudal) o por reconstrucción a partir de cortes transversales superpuestos (obtenidos en toma directa o helicoidal). Por otro lado, las tomas superpuestas (directas o en espiral) permiten obtener reconstrucciones en todos los planos del espacio con respecto a las tomas directas, la calidad de reconstrucción es a menudo excelente si los mas son elevados y el incremento, suficientemente importante. Cualquiera que sea la técnica de examen utilizada, el filtro de reconstrucción debe ser duro y las ventanas, los niveles de tipo óseo y la matriz de reconstrucción, al menos de 512 x 512.

A continuación se mencionaran parte de anatomía radiológica y los sitios de mayor importancia a identificar en la tomografía así como el corte que mejor lo evalúa.

Pared anterior

Puede ser bien analizada con los cortes axiales. La abertura de la trompa auditiva es bien visible en los cortes

inferiores. La región epitimpánica anterior está a menudo tabicada, con presencia de una celdilla epitimpánica anterior inmediatamente por afuera del ganglio geniculado, en los cortes más superiores.

Pared inferior

Se la visualiza en los cortes axiales más bajos y en los cortes coronales. La pared lateral y superior del golfo de la yugular constituye la pared inferior de la cavidad timpánica. Esta pared es de grosor variable y está más o menos neumatizada. En

algunos casos, puede estar dehiscente, en cuyo caso el seno venoso está totalmente prolapsado en la cavidad timpánica.

Pared superior

Se trata del tegmen tympani encima de la cavidad timpánica y del tegmen antri a nivel del antro mastoideo.

El grosor y la neumatización de estos techos son muy variables. Pueden ser particularmente bien estudiados en los cortes coronales. Estas imágenes son útiles para revelar eventuales dehiscencias con ausencia total de osificación y a veces verdaderos prolapsos de las meninges o meningoencefálicos en la cavidad timpánica.

Pared lateral

Sus dos tercios inferiores están cerrados por la membrana timpánica. En TC de los cortes coronales se la ve como una lámina fina que cierra el fondo del conducto auditivo externo. La pared lateral se centra por el mango del martillo en sus dos tercios superiores. La mitad superior de la pared lateral está constituida por la pared del receso epitimpánico o pared del ático, que tiene forma de espuela de punta inferior, dirigida hacia adentro.

Pared posterior

Los dos tercios inferiores de la pared posterior están formados por la mastoides, el canal de la cuerda del tímpano que remonta hacia la cavidad timpánica lateralmente a la porción mastoidea del nervio facial y el canal del músculo del estribo. El seno timpánico forma una depresión de profundidad variable hacia adentro de la pirámide del músculo del estribo; su profundidad y el diámetro de su

abertura en la cavidad timpánica son sumamente variables. Se localiza el receso del facial. El tercio superior de la pared posterior está ampliamente abierto por detrás, comunicando el antro mastoideo con la cavidad del tímpano. Constituye el aditus ad antrum. Los cortes axiales y las reconstrucciones sagitales permiten observar la apófisis corta del yunque que se sitúa en el seno del aditus ad antrum.

Pared interna o medial

Se compone del promontorio hacia abajo y por delante. Por encima y por detrás de esta eminencia, la depresión de la ventana oval es bien visible sobre los cortes coronales y está situada bajo la eminencia del canal semicircular lateral y la porción timpánica del nervio facial. Por debajo del promontorio, la depresión de la ventana redonda, totalmente rodeada de hueso laberíntico. Los cortes coronales más anteriores muestran el ganglio geniculado por delante y el origen de la porción timpánica del nervio facial, el músculo tensor del tímpano y el proceso cocleariforme (pico de cuchara) inmediatamente por debajo. Los cortes más posteriores muestran la porción timpánica del nervio facial inmediatamente por delante del codo y su penetración en la mastoides inmediatamente por debajo de la eminencia del canal semicircular lateral.

Mastoides

Su neumatización es extremadamente variable. Comprende el antro mastoideo que es una cavidad que posee seis caras. Se distinguen diferentes tipos de mastoides según su grado de neumatización:

— las mastoides de tipo I son las mastoides no neumatizadas que sólo comprenden el antro mastoideo.

- en el tipo II, que representa el 21 % de los casos, las celdas no sobrepasan el borde anterior del seno sigmoideo.

- en el tipo III (37 %), las celdas no sobrepasan el plano posterior del seno.

- en el tipo IV (21 %), sobrepasan el borde superior del seno.

- en el tipo V (8 %), ocupan todo el peñasco, con neumatización de la punta, presencia de celdillas supralaberínticas, infralaberínticas y translaberínticas.²⁰

El colesteatoma es visualizado en la TC como una masa homogénea con densidad de tejido blando, que puede ser acompañado de diferentes niveles de erosión ósea en la cavidad timpánica y mastoidea. Frecuentemente se observa enfermedad inflamatoria en las celdillas mastoideas como datos de mastoiditis crónica.

Por su localización, los colesteatomas se pueden clasificar en dos tipos, los de pars flácida (82%) y los de pars tensa. Las características en TC de los colesteatomas de la pars flácida son las siguientes:

1. Erosión y destrucción de la pared lateral del ático (escutum)
2. Ensanchamiento del *aditus ad antrum* conforme a la destrucción se extiende al interior del antro.
3. Desplazamiento de los huesecillos.

4. Formación de fístula entre los conductos semicirculares externo y posterior y el vestíbulo.
5. Erosión del acueducto de Falopio.
6. Dehiscencia del techo del tímpano (tegmen).
7. Destrucción de la mastoides (automastoidectomía).
8. Dehiscencia de la lámina sigmoidea con trombosis del seno sigmoideo o sin ella.
9. Erosión del techo del conducto auditivo externo.

Los colesteatomas de la pars tensa (sinusal) nacen del seno timpánico, en la porción posterior de la cavidad del tímpano. Muchos de ellos están por dentro de la cadena osicular desplazándola hacia fuera. Son difíciles de visualizar a la exploración física por lo que la TC proporciona información importante para el planteamiento del abordaje quirúrgico.^{21,22}

Los datos asociados con presencia de colesteatoma son, densidad de tejido blando en el oído medio y antro mastoideo asociado con erosión ósea, cadena osicular y expansión a estructuras adyacentes. La presencia de tejido blando por si misma no es útil para diferenciar entre colesteatoma o tejido de granulación, pero la asociación de erosión ósea es altamente sugestiva de colesteatoma. Así como la ausencia de tejido blando anormal en TC esencialmente excluye la presencia de colesteatoma.²³

En el siguiente artículo de revisión de 64 casos en pacientes con OMC con colesteatoma se describe por porcentajes los hallazgos encontrados: la masa de tejido blando fueron homogéneas en 96%, polipoide en 75%, no dependiente en

el 98%. Densidad de tejido blando ocupando el oído medio y antro en el 81% y solo unos cuantos se apreciaba completamente ocupada la caja timpánica o localizados focalmente a el ático y antro mastoideo en un 5%.⁶

En general los sitios reportados mas común a evaluar con el apoyo de la tomografía de alta resolución(TCAR) y como apoyo en la planeación de acto quirúrgico y pronóstico:

- Tegmen timpánico
- Canal semicircular horizontal
- Porción horizontal del canal del nervio facial
- Erosión en la cadena osicular
- Valoración de sitios de riesgo quirúrgico como: bulbo de la yugular alto, seno sigmoideo procidente, dehiscencia del nervio facial así como otras situaciones como destrucción de estructuras por el colesteatoma.²⁴

Tratamiento

La meta de cualquier cirugía de oído crónico se basa en crear un oído: seco, seguro y preservar o restaurar la audición lo mas que sea posible. Aunque existen indicaciones absolutas y relativas para realizar una mastoidectomia, la elección de esta y su tipo es basada en la extensión de la enfermedad, salud general del paciente, la condición del oído contralateral y la preferencia del cirujano y paciente.

En la cirugía de oído crónico la mastoidectomia es realizada para ayudar a

erradicar la enfermedad y ganar acceso al antro, ático y oído medio. Puede incrementar el espacio aéreo en continuidad con el oído medio, permitiendo al oído medio un mejor acomodo a los cambios de presión sin la retracción de membrana timpánica.²⁵

Indicaciones absolutas:

- Colesteatomas
- Tumores con extensión al hueso mastoideo

Indicaciones relativas:

- Historia de otorrea profusa
- Falla en timpanoplastía previa
- Colesteatoma adquirido secundario
- Perforación timpánica no corregible sin la mayor exposición que provee la mastoidectomía^{26,27}

A continuación se mencionan los tipos de mastoidectomía:

Mastoidectomía simple

Una mastoidectomía simple o mastoidectomía cortical involucra, la corteza mastoidea y algunas celdillas superficiales. La disección puede ser superficial o proceder al antro mastoideo. Es usada para drenaje de una mastoiditis coalescente con absceso subperiostico.

Mastoidectomía de muro alto

Involucra una mas completa remoción de celdillas que la mastoidectomía simple. Usualmente incluye abordaje al receso del facial y esto únicamente califica el procedimiento a diferencia de la mastoidectomía simple. Recientemente con variaciones que incluyen remover una porción de la pared posterior y posteriormente reconstruir esta con hueso, cartílago o material aloplástico para mantener la anatomía normal de barrera entre el oído externo y la cavidad de mastoidectomía.

Mastoidectomía de muro bajo

Involucra remover por completo las celdillas mastoideas, agresivo fresado de las corticales y bordes de la mastoides, remoción completa de la pared superior y posterior del conducto y meatoplastia.

Mastoidectomía radical

Es un procedimiento de mastoidectomía de muro bajo con exteriorización del oído medio. No se busca el restaurar la función dl oído medio. La trompa de Eustaquio se ocluye y martillo y yunque (probablemente el estribo) son retirados. L remanente de la membrana timpánica es retirado y no se coloca injerto dejando el oído medio abierto, se espera el crecimiento de epitelio escamoso sobre el oído medio y cavidad mastoideo. Es actualmente raramente realizado pero puede estar indicado en : colesteatomas que no pueden ser completamente retirados como en fistula coclear, enfermedad que se extiende al ápex petroso.

Mastoidectomia radical modificada

Llamada también procedimiento de Bondy en el cual la patología se limita al epítimpano, es exteriorizado removiendo las porciones adyacentes a las paredes superior y posterior. Los colesteatomas pequeños son frecuentemente retirados con este abordaje.

Obliteración mastoidea

La indicación varia de cirujano a cirujano. Varios materiales son usados incluyendo hueso autógeno y cartílago, libre o tejido blando vascularizado y bioactivos o biocompatibles materiales aloplastico. Este procedimiento es usado cuando la pared posterior ha sido retirada para disminuir el tamaño de la cavidad mastoidea y estar mas libre de cuidados como sea posible. En casos raros la trompa de Eustaquio, oído externo son cerrados completamente aislando la mastoides del exterior.^{28,26}

JUSTIFICACIÓN

La patología de oído crónico en nuestro país aun es una causa frecuente de consulta otorrinolaringológica, a pesar de las medidas preventivas como educación para la salud y la atención primaria de enfermedades por los servicios de primer nivel, es relativamente común este tipo de patología, la cual muchas veces llega a ser diagnosticada hasta en un hospital de tercer nivel por la presencia de complicaciones intracraneales o Extracraneales.

Como ya se comentó en los antecedentes, en edades tempranas de la vida, es mas común la presencia de complicaciones en eventos de OMA, siendo que en adultos la mayoría de estas se asocian a la presencia de colesteatoma adquirido; llegando a ocasionar un impacto en la vida del paciente por suponer ; laboral, familiar, social y alterando con ello la calidad de vida hasta incluso el deceso.

Por lo tanto, en la practica del otorrinolaringolo, juega un papel importante el prevenir, diagnosticar y tratar oportunamente al paciente con patología de oído crónico. Tal es la importancia de hacerlo, que numerosos estudios se han enfocado para tratar de desarrollar una estrategia en la prevención de complicaciones, así como unificar criterios para llegar a un diagnostico mas exacto, apoyados en estudios de gabinete y de laboratorio, aun no siendo del todo satisfactorio, por los hallazgos tan variables obtenidos. Sabemos que la prevención y diagnostico oportuno de enfermedades es prioridad en cualquier ámbito, previniendo así, gastos elevados en servicios de salud y mejorando la calidad de vida del individuo, por lo tanto el identificar factores predisponentes al

desarrollo de complicación en el oído crónico debe de jugar un papel importante. Hasta la fecha se han explorado factores inflamatorios expresados en individuos con presencia de OMC, por lo tanto el siguiente estudio con carácter únicamente descriptivo, se basa en valorar la expresión de la citoqueratina 13 en pacientes con OMC, ya que es de invaluable apoyo para el diagnóstico confirmatorio de colesteatoma, así como marcador de proliferación celular epidermoide.

OBJETIVOS

Generales

- Valorar la expresión de la CK 13 en pacientes con OMC.

Específicos

- Evaluar la expresión de CK-13 en pacientes con otitis media crónica no colesteatomatosa.
- Evaluar la expresión de CK-13 en pacientes con otitis media crónica colesteatomatosa.
- Verificar la utilidad de la inmunohistoquímica como diagnóstico de diferencial en la otitis media crónica

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo en pacientes con diagnóstico de otitis media crónica sin y con colesteatoma atendidos en el servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital General de México. Los sujetos de estudio fueron distribuidos en dos grupos. El grupo A, estuvo conformado por pacientes con diagnóstico de otitis media crónica sin colesteatoma, mientras que el grupo B lo integraron pacientes con diagnóstico de otitis media crónica con colesteatoma.

En el grupo A, se realizó determinación de citocinas en el tejido inflamatorio del antro mastoideo y se utilizó como control una biopsia de piel de la región retroauricular. En el grupo B se realizó determinación de citocinas en el colesteatoma utilizando como control biopsia de piel de la región retroauricular. En todos los casos, se realizó determinación de CK-13, para corroborar el diagnóstico de colesteatoma.

Criterios de Inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de otitis media crónica con o sin colesteatoma que requieran de tratamiento quirúrgico.
2. Mayores de 18 años.
3. Femenino o masculino.
4. Contar con tomografía computada de oído axial y coronal fase simple, con

datos compatibles con el diagnóstico.

5. Pacientes que acepten participar en el protocolo de investigación y que a su vez firmen la carta de consentimiento informado.

Criterios de no inclusión

1. Pacientes con enfermedades neoplásicas.
2. Enfermedades inflamatorias sistémicas.
3. Contraindicación médica por enfermedades concomitantes para realizar el tratamiento quirúrgico.

Criterios de eliminación

1. Retiro del consentimiento informado.
2. Presencia de complicaciones durante el tratamiento quirúrgico que impida tomar de manera adecuada y sistematizada el tejido necesario.
3. Reporte de biopsia no compatible con otitis media crónica o colesteatoma.

RESULTADOS

Se analizaron todas las muestras de 16 pacientes, 9 mujeres y 7 hombres, con un rango de edad de los 18 a 58 años. Los cuales según su diagnóstico histopatológico fueron divididos de la siguiente forma: 5 pacientes en el grupo A y 11 en el grupo B.

En la figura 1 se puede apreciar la distribución de la población la cual fue sometida al estudio. Donde el 44% perteneció al género masculino, mientras la mayor parte fue del sexo femenino con un 56%.

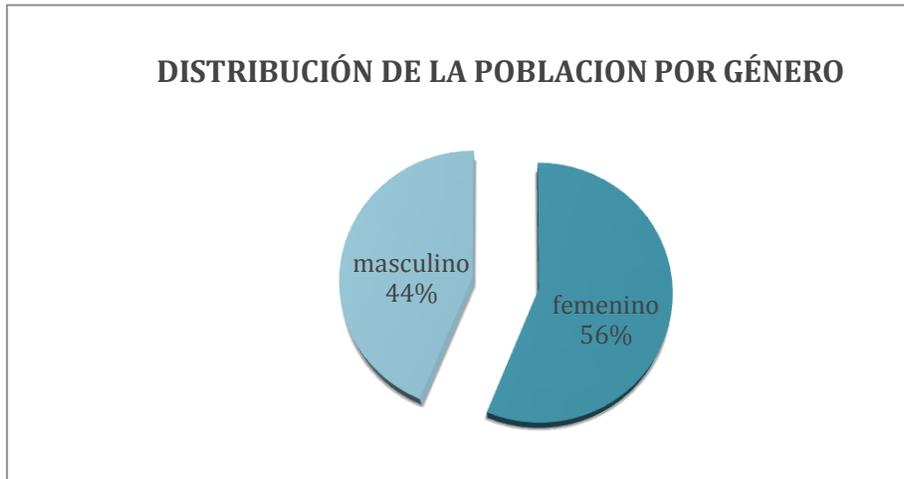


Fig.1 Distribución de la población por género.

Respecto a la distribución del total de los pacientes por edades de manera global, solo 1 paciente fue menor de 20 años, 4 entre las edades de 20 a 30 años, 5 entre el rango de 31 a 40 años, y 6 pacientes entre edades los rangos 41 a 50 y 51 a 60 años, con 3 pacientes respectivamente por rango. Apreciando que el universo de trabajo mayor fue en las edades de 31 a 40 años. Lo cual se

encuentra representado en la figura 2.

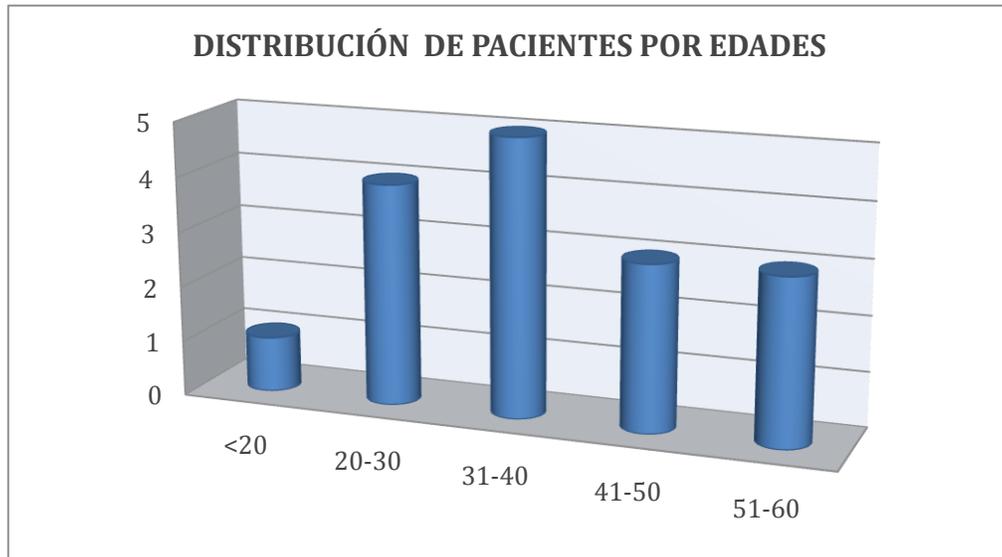


FIG. 2. Distribución de pacientes por edades.

Respecto a la compatibilidad tomográfica con el diagnóstico, en los resultados de nuestra población de trabajo, se encontraron 13 casos, de los cuales se hizo el diagnóstico presuntivo por medio del estudio tomográfico de oídos y se corroboró con los hallazgos quirúrgicos encontrados y en algunos apoyados con estudio histopatológico, únicamente en 3 casos, no fueron compatibles en su totalidad con los hallazgos quirúrgicos encontrados. Es importante mencionar que la incompatibilidad encontrada, solo fue en algunos de los aspectos a evaluar, según la particularidad del caso. En la figura número 3 se representan el número de casos.

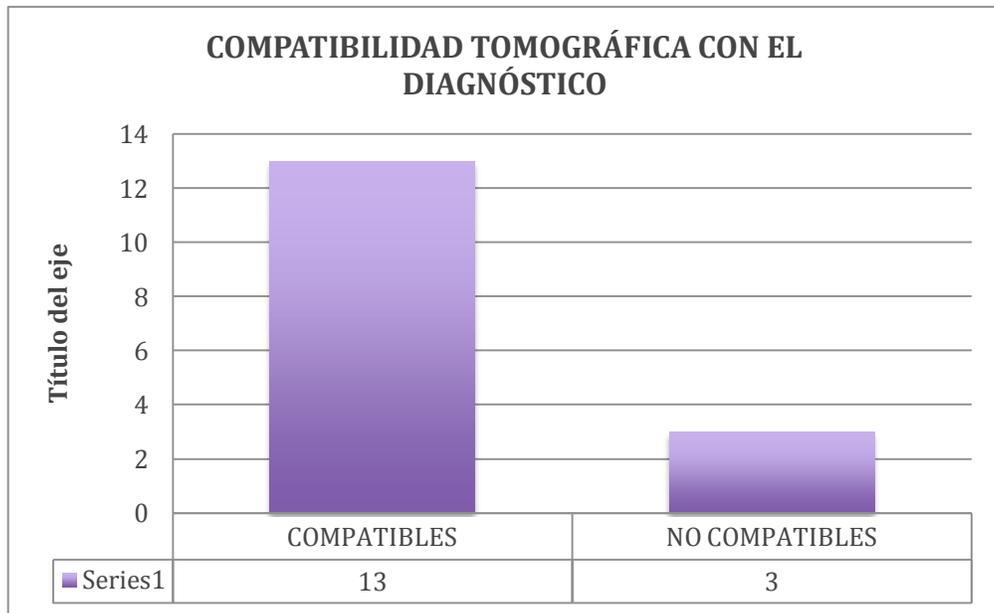


Fig. 3. Compatibilidad Tomográfica con el diagnostico

En la siguiente tabla se agrupan los casos y grupo por tejido normal y tejido problema en la expresión de CK-13.

EXPRESIÓN DE CK- 13.

NUMERO DE CASOS	GRUPO A		GRUPO B	
	MUESTRA CONTROL	MUESTRA PROBLEMA	MUESTRA CONTROL	MUESTRA PROBLEMA
1	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO
2	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO
3	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO
4	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO
5	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO
6			POSITIVO	POSITIVO
7			POSITIVO	POSITIVO
8			POSITIVO	POSITIVO
9			POSITIVO	POSITIVO
10			POSITIVO	POSITIVO
11			POSITIVO	POSITIVO

Fig. 4. Expresión de CK-13 en muestras testigo y problema. C colesteatomatosa.

Como se puede apreciar en la tabla, se sometieron los 16 pacientes seleccionados en 2 grupos (grupo A y grupo B). En ambos se manejo la muestra de tejido normal contra el tejido problema, los cuales se analizaron histopatológicamente, como previamente se había comentado. Obteniendo en el grupo A(pacientes con OMC no colesteatomatosa) en muestra control un resultado positivo respecto a la

expresión de CK- 13 y negativo en el tejido o muestra problema en todos los casos, a diferencia del grupo B donde también se confirmó la positividad en el tejido control así como en tejido de colesteatoma, lo que confirma el diagnóstico de colesteatoma en todos los casos; lo que fue de apoyo confirmatorio en casos de diagnóstico dudoso de colesteatoma.

A continuación se muestran las gráficas de resultados individualizados por grupos.

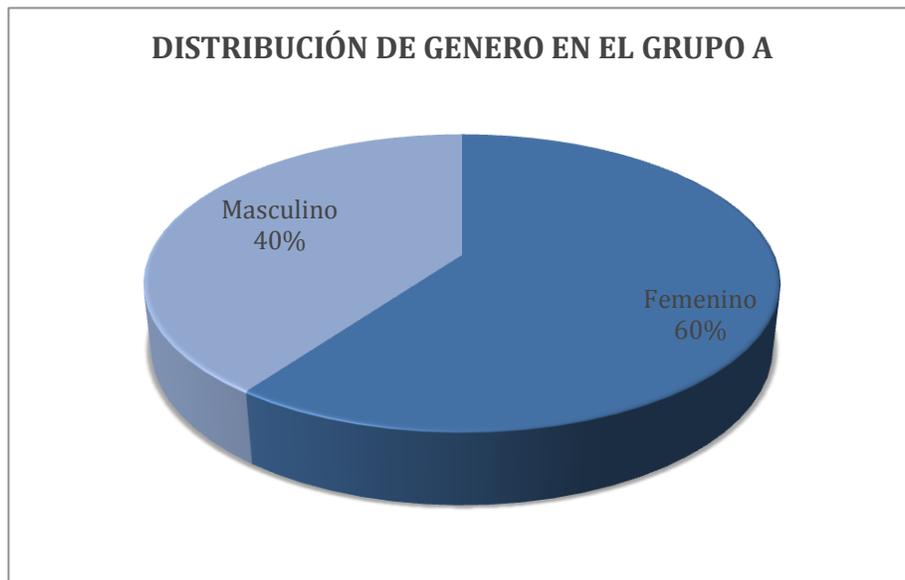


Fig. 5 En la cual se muestra la distribución por género en el grupo A, por porcentajes. Donde se aprecia que el 60% corresponde al género femenino y un 40% al masculino.

Mientras que en el grupo B el 55% pertenece al femenino, con un 45 % al masculino, en ambos grupos se puede apreciar el predominio del genero femenino.

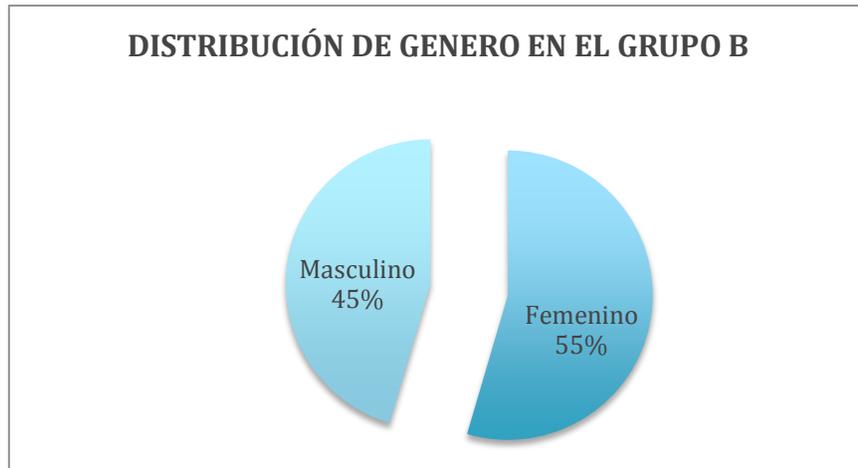


Fig. 6 En la cual se muestra la distribución por genero en porcentaje en el grupo B. En el grupo A , la distribución por edades se mantuvo igual en todos los rangos de estas, contando con 1 paciente por cada uno, la cual se representa en la grafica numero 7.

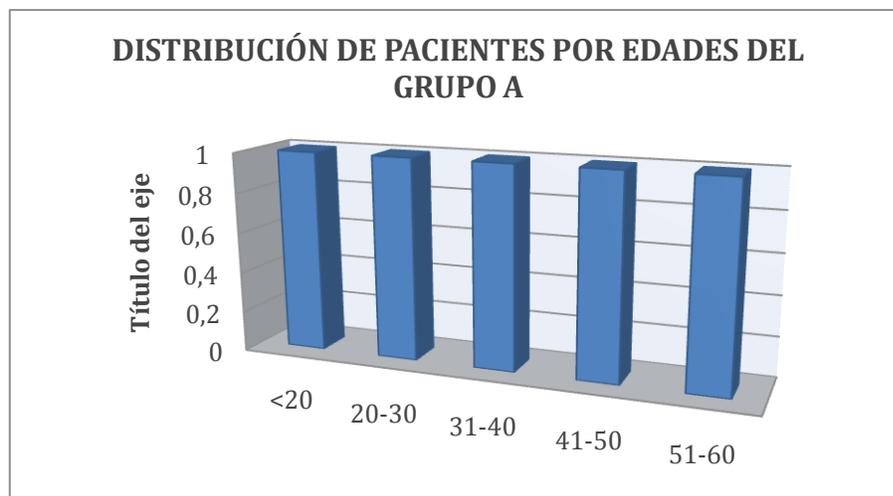


Fig. 7. Se representa la distribución de pacientes por edades del grupo A.

En el grupo B la distribución por edades mostro 4 pacientes en el rango de 20 a 30 años, 3 en el rango 31- 40, y 2 pacientes respectivamente en los rangos 41 a 50 y 51 a 60.

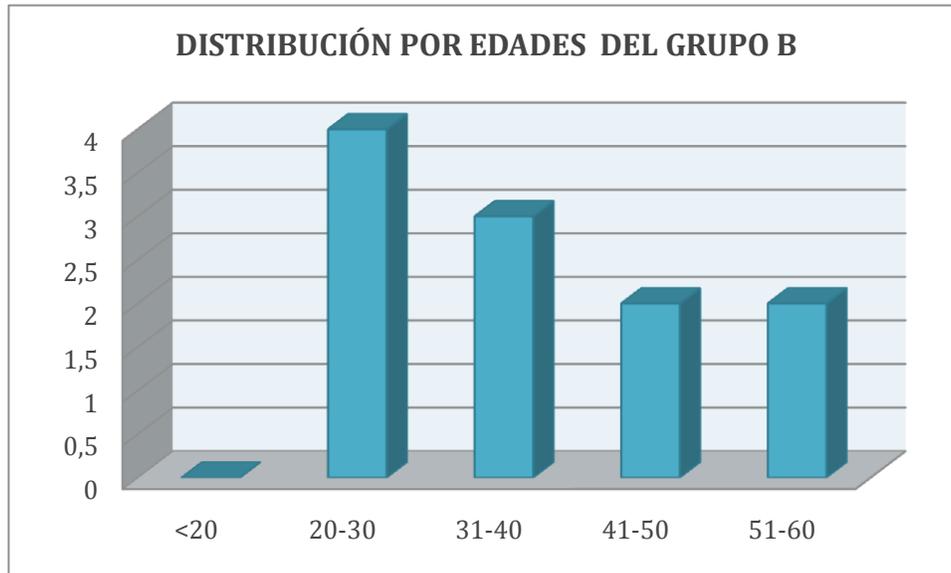


Fig.8 Distribución de pacientes por edades del grupo B

Respecto a la compatibilidad tomográfica con el diagnostico en el grupo a mostro, de 5 pacientes, 4 compatibles y solamente 1 no compatible.

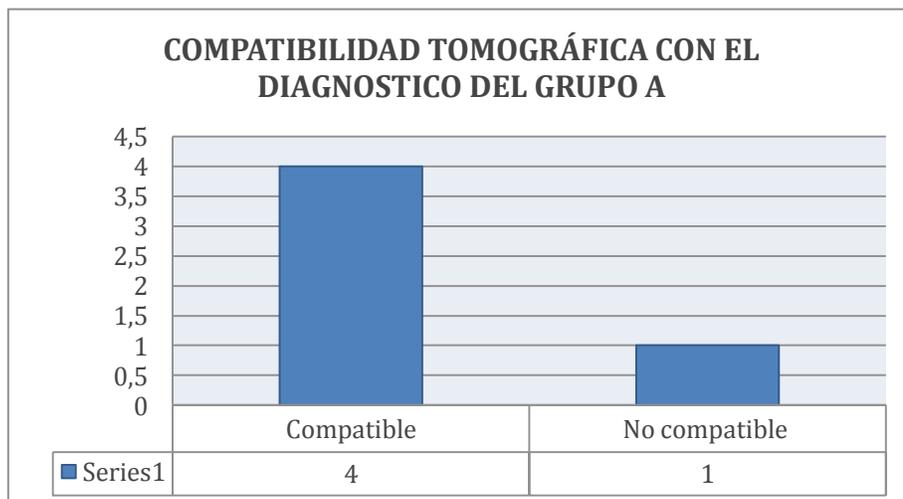


Fig. 9 En la que se expone la distribución en el grupo A, en el cual se observa que

la tomografía, muestra una alta compatibilidad diagnóstica en el grupo estudiado. En el grupo B el cual se compone de 11 pacientes, de la misma manera se mostró una amplia compatibilidad tomográfica con el diagnóstico, encontrando 9 pacientes compatibles contra solo 2 que no mostraban los hallazgos tomográficos una total compatibilidad. Se ejemplifica en la figura num.10

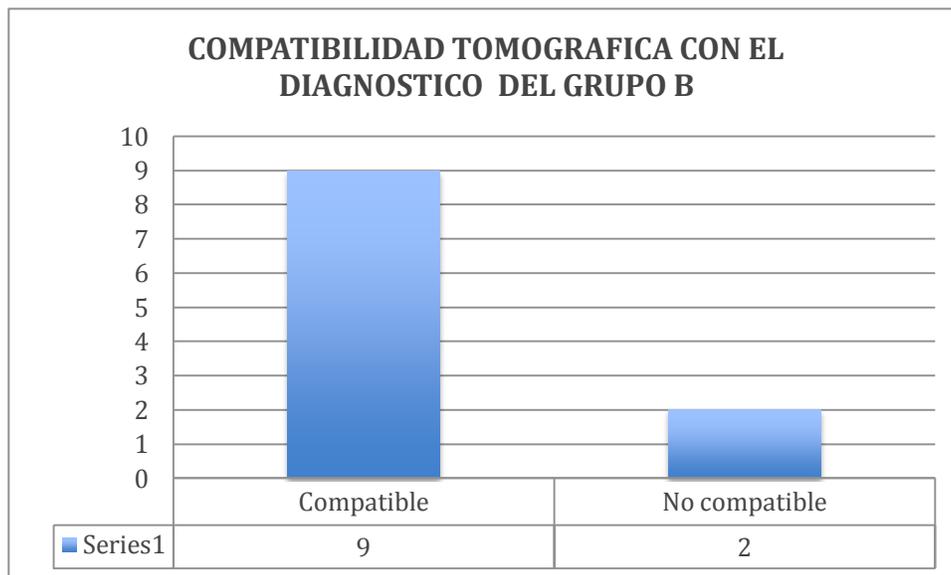


Fig.10. En la que se demuestra de igual forma, la alta compatibilidad de los hallazgos tomográficos para el diagnóstico adecuado.

DISCUSIÓN

La otitis media crónica (OMC) es definida como una infección persistente del oído medio y celdillas mastoideas. Como ya se ha mencionado anteriormente, es una patología común, que se puede asociar a un alto índice de complicaciones, las cuales ya han sido mencionadas y estas se presentan en la infancia con mucha mayor incidencia en proceso agudos y en adultos se asocia a la presencia de colesteatoma.¹

El Colesteatoma ótico se caracteriza, como ya hemos citado anteriormente, por la presencia de epitelio queratinizante y descamativo en las cavidades del oído medio y en las porciones neumatizadas del hueso temporal.

El diagnóstico adecuado y oportuno es fundamental para evitar el desarrollo de complicaciones secundario a patología infecciosa crónica. Actualmente con el desarrollo tecnológico y la posibilidad de apoyos diagnósticos más precisos en la especialidad de cabeza y cuello, siendo un claro ejemplo la TC, que para el diagnóstico de patología otológica ha demostrado ser de vital ayuda. El colesteatoma es visualizado en la TC como una masa homogénea con densidad de tejido blando, que puede ser acompañado de diferentes niveles de erosión ósea en la cavidad timpánica y mastoidea. Frecuentemente se observa enfermedad inflamatoria en las celdillas mastoideas como datos de mastoiditis crónica. Los datos asociados con presencia de colesteatoma son, densidad de tejido blando en el oído medio y antro mastoideo asociado con erosión ósea, cadena osicular y expansión a estructuras adyacentes. La presencia de tejido blando por sí misma no es útil para diferenciar entre colesteatoma o tejido de granulación, pero la

asociación de erosión ósea es altamente sugestiva de colesteatoma. Así como la ausencia de tejido blando anormal en TC esencialmente excluye la presencia de colesteatoma.²³

Además de los datos comentados en el párrafo anterior, existen diversos sitios a los cuales el especialista debe prestar mayor atención los cuales se mencionan a continuación y orientan de forma importante pudiendo en un alto porcentaje correlacionarlos con hallazgos quirúrgicos.

1. Erosión y destrucción de la pared lateral del ático (escutum)
2. Ensanchamiento del *aditus ad antrum* conforme a la destrucción se extiende al interior del antro.
3. Desplazamiento de los huesecillos.
4. Formación de fístula entre los conductos semicirculares externo y posterior y el vestíbulo.
5. Erosión del acueducto de Falopio.
6. Dehiscencia del techo del tímpano (tegmen).
7. Destrucción de la mastoides (automastoidectomía).
8. Dehiscencia de la lámina sigmoidea con trombosis del seno sigmoideo o sin ella.
9. Erosión del techo del conducto auditivo externo.²¹

Aunque existen diversos artículos sobre hallazgos tomográficos y su relación con los quirúrgicos, no siempre estos se repiten o son patognomónicos de la presencia de colesteatoma, por lo que salto la importancia de describir la incidencia en nuestro hospital y compararla con la literatura consultada.

Además del estudio de los factores inflamatorios en la OMC, los cuales son de mayor interés cuando se acompaña del colesteatoma, han sido ampliamente estudiados, ya habiendo sido comentados en capítulos anteriores en este estudio. Diversos estudios comentan que existe un patrón de crecimiento alterado en el colesteatoma al del epitelio epidérmico normal, caracterizado por un crecimiento excesivo de queratinocitos que llevan a la destrucción mucosa. Por mucho tiempo la destrucción ósea se atribuyó a la actividad inflamatoria de la perimatriz. Hoy en día se sabe que esta destrucción, se debe a la expresión de ciertas citoquinas liberadas, por queratinocitos de la matriz y perimatriz, como la Interleucina 1, 6 y 8, factor de necrosis tumoral y factor de crecimiento transformante.^{10, 11.}

Por tal motivo resulta ser interesante , el estudio de los factores inflamatorios, presentes en esta patología.

Kim y sus colaboradores analizaron la expresión de marcadores de proliferación celular en el colesteatoma, encontrando mayor expresión de CK-13/16 concluyendo que la proliferación celular juega un papel importante en la expansión del colesteatoma.²⁹ En el presente estudio decidimos utilizar la expresión CK-13 como apoyo para el diagnóstico y evitar sesgos en cuanto al mismo por parte del patólogo. Todos los colesteatomas expresaron CK-13 por lo que se comprueba el aumento de expresión de esta citosina en el colesteatoma. Consideramos que la CK-13 también puede ser utilizada para corroborar el diagnóstico de colesteatoma Siendo que la CK-13 ha mostrado ser expresada en presencia del colesteatoma, por lo que su estudio, debe representar alguna diferencia significativa, así como ser de gran ayuda para corroborar histopatológicamente la presencia de colesteatoma.

Es así que la alta sospecha de colesteatoma en pacientes con OMC y corroborar su presencia histopatológicamente, son las bases de este trabajo. En nuestro estudio esto se hace evidente al ser positivo en la muestra problema en el 100% de los casos. Lo que conlleva en un futuro, a continuar las investigaciones, respecto a los diversos factores involucrados en la patogenia del colesteatoma y con ello abrir el campo de investigación y buscar medidas o tratamientos farmacológicos alternativos que modulen esta expresión y con ello intervenir en el desarrollo o curso normal de la enfermedad para favorecer un mejor pronóstico y calidad de vida del paciente.

CONCLUSIONES

- La TC de oídos, sigue, siendo un estudio vigente y de gran importancia para el diagnóstico de pacientes con OMC y OMC colestomatosa, mostrando en nuestro reporte solo 3 casos de no compatibilidad con los hallazgos quirúrgicos. Aunque debe mencionarse que en estos 3 casos, si hubo por lo menos un hallazgo de compatibilidad respecto a los sitios descritos en los antecedentes. Por lo que la incompatibilidad no fue del 100%. Siendo el principal diferencial abundante tejido de granulación.
- El estudio de la CK-13 no es una novedad, pero en la literatura, no se encontró evidencia contundente de su uso, para corroborar el diagnóstico histopatológico de colestoma, mostrando en nuestro estudio el 100% de pacientes con presencia de OMC colestomatosa, a diferencia de un resultado nulo en pacientes con OMC no colestomatosa, por lo que se concluye que puede ser usada para corroborar el diagnóstico en casos dudosos.
- Es necesario realizar estudios con mayor número de casos y en comparación con los diversos factores inflamatorios involucrados, ya que aun no se cuenta con evidencia contundente para poder predecir a la población con mayor riesgo de desarrollo de OMC colestomatosa y con ello abrir un nuevo espacio a la investigación en la prevención y tratamiento

de esta patología, así como influir en el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maroun T. Semaan, Cliff A. Megerian; The Pathophysiology Of Cholesteatoma; Otolaryngologic Clinics Of North America; 2006;39: 1143-1159.
2. N W C Chee, TY Tan; The Value Of Pre-Operative High Resolution CT Scans In Cholesteatoma Surgery; Syngapore Medical Journal; 2001; 42(4):155-159.
3. Camille Bodénez , Isabelle Bernat; Temporal Breach Management In Chronic Otitis Media; European Archives Otorhinolaryngology; 2008; 265:1301–1308.
4. Sarmela Sunder, Robert K. Jackler; Virtuosity With The Mallet And Gouge: The Brilliant Triumph Of The“Modern”Mastoid Operation;Otolaryngologic Clinics Of North America;2006; 39:1191–1210.
5. Hyeog Gi Choi, Kyoung Ho Park; The Appropriate Medical Management Of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus In Chronic Suppurative Otitis Media; Acta Otolaryngologica; 2010; 130: 42-46.
6. L.Gaurano, Ismail A. Johary; Middle Ear Cholesteatoma: Characteristic CT Findings In 64 Patients; Annals Of Saudi Medicine; 2004;24(6):442-447
7. Marc Bennett, Frank Warren; Congenital Cholesteatoma: Theories, Facts, And 53 Patients; Otolaryngologic Clinics Of North America; 2006;39: 1081–1094.
8. Dra. Hernández Cordero María Del Carmen ,Dra Quintero Noa Julianis Loraine ; Importancia De La Evaluación Clínico-Imagenológica En El Diagnóstico Del Colesteatoma. Presentación De Dos Casos; Revista Cubana De Pediatría; 2008; 80, No.1.
9. Christopher J. Danner ; Middle Ear Atelectasis: What Causes It And How Is It Corrected?; Otolaryngologic Clinics Of North America; 2006;39:1211-1219
10. Wang H, Zhu J, Xu Z; The Value Of Computed Tomography Scans Of Temporal Bone And Eustachian Tube Function Tests For Lesions At Tympanic Opening Of Eustachian Tube In Middle Ear; Journal Of Clinical Otorhinolaryngology; 2006; 20(15):678-80.

11. John W. Seibert, Christopher J. Danner; Eustachian Tube Function And The Middle Ear; *Otolaryngologic Clinics Of North America*; 2006; 39:1221-1235
12. Maroun T. Semaan, Cliff A. Megerian; The Pathophysiology Of Cholesteatoma; *Otolaryngologic Clinics Of North America*; 2006; 39:1143–1159.
13. Jason A. Smith Christopher J Danner; Complications Of Chronic Otitis Media And Cholesteatoma; *Otolaryngologic Clinics Of North America*; 2006;39:1237-1255
14. Hyeog Gi Choi, Kyoung Ho Park; The Appropriate Medical Management Of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus In Chronic Suppurative Otitis Media; *Acta Oto-Laryngologica*; 2010; 130: 42-46.
15. Seung Geun Yeo, Dong Choon Park; Bacteriology Of Chronic Suppurative Otitis Media A Multicenter Study; *Acta Oto-Laryngologica*; 2007; 127: 1062-1067.
16. Lee JK, Chae SW; Expression Of Secretory Leukocyte Protease Inhibitor In Middle Ear Cholesteatoma; *European Archives Of Otorhinolaryngology*; 2006;263:1077-81
17. Álvarez Caroa, J. Gómez Martínez B; Otomastoiditis Colesteatomatosa Crónica Por Estreptococo De Grupo F Con Fistulización Espontánea ; *Annals Pediatrics*; 2007;67(4):378-80.
18. J. R. Gras Albert, M. L. Papí Zamora; Complicaciones Intracraneales De Las Otitis; *Acta Otorrinolaringológica Española*; 2001;52: 15-20.
19. Hyun Joon Shim, A Young Choi; The Value Of Measuring Eustachian Tube Aeration On Temporal Bone CT In Patients With Chronic Otitis Media; *Clinical And Experimental Otorhinolaryngology*; 2010;3 (2): 59-64.
20. JM Thomassin G Moulin; Diagnosticos Por Imagen Del Oído Medio Normal Y Patológico; *Enciclopedia Médico Quirúrgica Española*; Editorial Elsevier; 2000 Pag. 1-20
21. A. Ramos, F. Ayudarte; Utilización Del Ciprofloxacino Tópico En La Otitis Media Crónica Supurada; *Acta Otorrinolaringológica Española*; 2003; 54: 485-490.

22. PD Yates, LM Flood; CT Scanning Of Middle Ear Cholestatoma: What Does The Surgeon Want To Know; The British Journal Of Radiology; 2002;75:847-852.
23. Sanos Josefina Girons Bonellsa, Daniel Fontes Carameb; Estudio Comparativo Mediante Tomografía Computarizada De La Morfología De La Sutura Timpanoescamosa Entre Colesteatoma Atical Y Oídos Sanos; Acta Otorrinolaringológica Española; 2010;61(1):19-25.
24. K. Pandey J, R. Bapuraj A; Is There A Role For Virtual Otoscopy In The Preoperative Assessment Of The Ossicular Chain In Chronic Suppurative Otitis Media? Comparison Of HrcT And Virtual Otoscopy With Surgical Findings; European Radiology; 2009;19:1408-1416.
25. Camille Bodénez , Isabelle Bernat; Temporal Breach Management In Chronic Otitis Media; European Archives Otorhinolaryngology; 2008; 265:1301–1308.
26. Chonemark M Mester B; Expression F Matrix Metalloproteinases And Their Inhibitors In Human Cholesteatoma; Acta Otolaryngologica; 1996;116:451-460
27. Sarmela Sunder, Robert K. Jackler; Virtuosity With The Mallet And Gouge: The Brilliant Triumph Of The Modern Mastoid Operation; Otolaryngologic Clinics Of North America;2006;39:1191-1210.
28. Alvarez Caroa J. Gómez Martínez B; Otomastoiditis Colesteatomatosa Crónica Por Estreptococo De Grupo F Con Fistulización Espontanea; Annals Pediatrics; 2007; 67(4):378-80.
29. Dornelles CdeC, da Costa SS, Meurer L, Rosito LP, da Silva AR, Alves SL. Comparison of acquired cholesteatoma between pediatric and adult patients. Eur Arch Otorrinolaryngol 2009; 266:1553-61.