

11236
32
24



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
"HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE"
I. S. S. S. T. E.**

**TRATAMIENTO DEL RINOSCLEROMA CON
ERITROMICINA Y TRIMETOPRIM SULFA**

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
E S P E C I A L I S T A E N
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. OSCAR FERNANDO SANCHEZ ESPITIA**



ISSSTE MEXICO, D. F.

1990



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 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.

I N D I C E

I.	INTRODUCCION-----	1
II.	ANTECEDENTES-----	1
III.	FARMACOLOGIA-----	15
IV.	OBJETIVOS-----	22
V.	GRUPO DE ESTUDIO-----	22
VI.	MATERIAL Y METODOS-----	23
VII.	RESULTADOS-----	25
VIII.	ANALISIS DE DATOS-----	25
IX.	CONCLUSIONES-----	34
X.	REFERENCIAS-----	35

I. INTRODUCCION

El motivo de este trabajo, es realizar una tesis que se fundamente en los diversos tratamientos del *rinoscleroma*, ya que pude observar que los especialistas lo manejan de diversa manera.

II. ANTECEDENTES

El *escleroma respiratorio* es una enfermedad granulomatosa inflamatoria, crónica y específica que tiene afinidad por la mucosa del tracto respiratorio alto. Por ello, algunos autores proponen que el término "*rinoscleroma*" debe desecharse, ya que solo involucra la participación de la nariz como órgano de choque [Refs 1, 2, 3].

El primer reporte de esta entidad fue hecha por *Von Hebra*, dermatólogo Vienés, en 1870 apareciendo posteriormente reportes en Egipto, hechos por *Madden* en 1922, *Shaheen* en 1953 y *Handowsa* y *Elwi* en 1958 (Refs 4, 5).

Esta enfermedad afecta por igual a hombres y mujeres, teniendo su mayor incidencia entre los 15 y 35 años de edad. Su agente casual, la *Klebsiella rhinoscleromatis*, que tiene la característica de encontrarse en forma intracelular en los histiocitos, dando su origen a las células de *Mickulicz*.

En la actualidad existen varios métodos de laboratorio y gabinete que nos ayudan a realizar el diagnóstico; van desde el exudado nasal hasta la tomografía axial computarizada, siendo la biopsia la más importante, ya que a través de ella, podemos observar directamente el germen causal, mediante la tinción de *Warthin-Starry*, que permite apreciar las células de *Mickulicz* en la etapa florida; se caracterizan por ser grandes y vacuoladas "espumosas" conteniendo a los microorganismos en su interior (Refs 6, 7, 8).

Topozada et al, han realizado estudios de microscopía electrónica, encontrando hallazgos importantes, tales como: edema intercelular, bacilos intactos cubiertos por una capa de polisacáridos con defectos en la lámina basal y migración de polimorfonucleares (Refs 9, 10).

El tratamiento puede ser médico o quirúrgico, dependiendo de la etapa en que se encuentra el paciente, ya que en los dos primeros estadios es útil el tratamiento médico, no así en la fase de cicatrización, en la que el uso de antimicrobianos es inútil [Ref 64].

Múltiples autores preconizan el uso de antimicrobianos en el tratamiento del escleroma respiratorio, siendo la estreptomcina el primero que se usó en 1948 [Refs 12, 13].

El consenso actual en el uso de antimicrobianos, es administrar tetraciclinas a dosis de 2 g al día, por un tiempo mínimo de dos meses para prevenir la recurrencia de la enfermedad, reduciendo la dosis a 1 g después de un mes de tratamiento, con biopsias de control cada tres meses [Ref 64].

En cuanto a la ciclofosfamida, cabe decir que no se había utilizado en esta enfermedad hasta fechas recientes. Pertecene al grupo de los citostáticos, y dentro de estos al grupo de sustancias donadoras de grupos alquílicos por vía oral, que tiene la característica de combinarse con las células en cualquier fase de su ciclo [Refs 14, 15].

El tratamiento generalmente se inicia con dosis de 2 a 3 mg por kg de peso al día, durante diez días y por vía oral o endovenosa. Las dosis de mantenimiento son calculadas de forma que la cifra de leucocitos en la biometría hemática se mantengan entre dos y cinco mil por mm^3 , oscilando habitualmente entre 50 y 200 mg por día, y por vía oral [Refs 15, 18].

El tratamiento quirúrgico debe reservarse para la etapa de cicatrización, y estará indicado siempre que haya estenosis importante, o bien, obstrucción de las vías respiratorias altas [Refs 17, 18, 19, 20].

El rinoscleroma se trata de una infección crónica destructiva de la nariz y las vías respiratorias superiores causada por un bacilo encapsulado gram-negativo relacionado con *Klebsiella pneumoniae*. En las áreas donde es endémica, como p. ej. URSS, Europa, America Latina y Oriente, el rinoscleroma es una causa bien conocida de deformación facial y de una peligrosa obstrucción de vías respiratorias superiores. El agente productor, *K. rhinoscleromatis*, no existe en la microflora humana normal, pero se cultiva con facilidad a partir de las lesiones de rinoscleroma. No se conoce su modo de transmisión y su respuesta al tratamiento es

lenta. La enfermedad progresa desde una fase inicial que asemeja un resfriado común a un estadio atrófico en el cual la mucosa respiratoria aparece seca y granulosa, y finalmente a un estadio nodular caracterizado por el crecimiento de masas submucosas parecidas a un tumor causadas por inflamación granulomatosa. Estas tumefacciones obliteran los orificios nasales, deforman la cara distendiendo las estructuras nasales y se extienden hacia abajo, hacia la faringe y laringe con las subsiguientes anosmia, disfonía y obstrucción de la vía aérea. La afectación laríngea aislada es rara pero más peligrosa, debido a que puede dar lugar a una muerte precoz por asfixia. Microscópicamente las lesiones están repletas de macrófagos espumosos, algunos bastante grandes o multinucleados (células de Mikulicz). Existen agregados de estas células espumosas salpicados en el seno del estroma fibroso bien vascularizado, que también contiene linfocitos y células plasmáticas. En el interior de las vacuolas citoplasmáticas de los macrófagos existen diplobacilos encapsulados, que se ponen mejor de manifiesto por tinción argéntica. El epitelio suprayacente muestra proliferación, a veces metaplasia escamosa, o incluso alteración pseudoepiteliomatosa [Ref 58].

El *rinoscleroma* se caracteriza por las células de Mikulicz y los cuerpos de Russell. Se puede manifestar solo como una hiperplasia pseudo-epiteliomatosa de la laringe. El tratamiento de elección son las sulfonamidas y antibióticos (streptomicina, ampicilina o tetraciclina).

El agente causal es la *Klebsiella rhinoscleromatis* (Von Frisch's bacilo). El sitio primario de afección son las narinas. Hay tres estadios de esta enfermedad: 1) atrófica, 2) nodular, 3) estenótica. Los síntomas incluyen rinorrea purulenta y fétida (Ref 58).

El *rinoscleroma* presenta varios síntomas dentro de los cuales los más comunes son la obstrucción nasal seguida por deformidad nasal y epistaxis. Síntomas menos frecuentes incluyen disfagia, resequedad de garganta y epifora. El hallazgo físico más común es la formación granulomatosa de la mucosa nasal y de nasofaringe. Los senos paranasales, la laringe y la traquea pueden estar afectados. La obstrucción de la vía aérea, la hemorragia y la extensión intracraneana pueden ser fatales (Ref 2).

La transmisión del *rinoscleroma* ocurre por el contacto prolongado con personas en la etapa activa de

la enfermedad. Esta enfermedad progresa por tres estadios: la etapa rinitica caracterizada por descarga nasal purulenta, la biopsia generalmente revela inflamación inespecifica. La etapa florida es la reacción granulomatosa de la mucosa y la etapa fibrótica que representa la resolución de la enfermedad con cicatrización y la deformidad anatómica subsecuente. El compromiso laríngeo o traqueal puede requerir traqueostomía (Ref 2).

El diagnóstico diferencial del rinoscleroma incluye procesos clínicamente similares como rinosinusitis bacteriana aguda o crónica, granulomatosis de Wegener, reticulosis maligna, sarcoidosis, tuberculosis, lepra y carcinoma (Ref 2).

Las complicaciones tardías de la enfermedad incluyen deformidad nasal, estenosis glótica y subglótica las cuales se pueden evitar con el tratamiento adecuado (Ref 2).

El *rinoscleroma* afecta todas las edades sin distinción de sexo. Se presenta con mayor frecuencia en adultos jóvenes y puede presentar síntomas 10 años antes del diagnóstico. El contacto con personas enfermas y la

mala higiene aparentemente son necesarios para el contagio. Tres estados clínicos se han reconocido. El estado exudativo que consiste en congestión de la mucosa y rinorrea purulenta. El estado proliferativo con nódulos granulomatoso e infiltración y el estado de cicatrización con la extensa formación de costras. Una fase atrófica se aprecia entre la primera y segunda etapa [Ref 22].

El *rinoscleroma* se inicia como un estado catarral prolongado con rinorrea y obstrucción nasal que semeja una rinitis inespecífica. Sigue una descarga purulenta con formación de costras. La granulación de la mucosa puede causar frecuentemente epistaxis en la fase atrófica. Clínicamente se puede confundir con la rinitis atrófica de la cual difiere por la formación de nódulos granulomatosos en el septum, cornete inferior y en el piso del vestíbulo nasal. Puede ocurrir destrucción de hueso y cartilago ocasionando deformación de la piramide nasal y erosión del paladar. El conducto nasolacrimal puede estar obstruido. Las deformaciones incluyen la nariz en silla de montar, la ausencia del septum y la destrucción de los cartílagos del ala basal [Ref 22].

Existen varios métodos para confirmar el diagnóstico incluyendo el cultivo del área afectada, biopsia de la lesión, serología e inmunquímica (Ref 22).

No existe una disminución específica de los niveles séricos de properdina y del sistema del complemento (Ref 22)

Mientras el paciente está inmunológicamente competente la patogénesis se puede explicar por la interacción entre las células de Mikulicz y la K. rhino escleromatis intracelular. Las células de Mikulicz son histiocitos en diferentes estados de fagocitosis (Ref 22).

La liberación de mucopolisacáridos puede prolongar la enfermedad aún en ausencia de bacterias (Ref 22). Basados en los tests de sensibilidad *in vitro* el organismo es sensible a la mayoría de los antibióticos con cobertura para gram negativos excepto penicilina y ampililina (Ref 22). La estreptomocina ha sido usada para el rinoscleroma desde 1948, pero esta limitado su uso prolongado por la ototoxicidad (Ref 22).

Se han usado las cefalosporinas en la infancia y el embarazo como una alternativa para evitar el manchado de los dientes que produce la tetraciclina (Ref 22).

El rinoescleroma es una enfermedad granulomatosa crónica que afecta predominantemente las fosas nasales pero también otras áreas del tracto respiratorio superior. Así en 1932 el Congreso Internacional de Otorrinolaringología reconoció que Escleroma es un término más apropiado para esta entidad (Ref 8).

Estudios epidemiológicos han demostrado que el Rinoescleroma afecta de igual manera a hombres y mujeres con mayor incidencia entre los 15 y 35 años (Ref 8).

Los hallazgos clínicos del escleroma dependen del estado clínico de la enfermedad. Existen tres estados en la historia natural del rinoescleroma: un estado exudativo o catarral, un estado proliferativo o granulomatoso y un estado de cicatrización. El estado catarral se caracteriza por una inflamación de costras en las fosas nasales. Esta etapa puede durar semanas o meses y suele confundirse con rinitis atrófica. En el segundo estado aparecen áreas nodulares que coalescen y forman masas granulomatosas. Los granulomas eventualmente se fibrosan y forman cicatrices en la tercera etapa de la enfermedad (Ref 8).

Muchos pacientes con rinoscleroma presentan síntomas muchos años antes de buscar atención médica (Ref 8).

La obstrucción nasal es el síntoma más común pero la rinorrea y la epistaxis periódica pueden presentarse (Ref 8).

El diagnóstico diferencial debe hacerse con tuberculosis, actinomicosis, sífilis; histoplasmosis, blastomicosis y paracoccidiomicosis; leishmaniasis; granulomatosis de Wegener, granuloma letal de la línea media y sarcoidosis (Ref 8).

La biopsia de la lesión del rinoscleroma en la etapa temprana puede solo revelar inflamación inespecífica. Sin embargo, el cuadro histopatológico clásico es un infiltrado subepitelial de células plasmáticas, linfocitos e histiocitos vacuolados. Los cuerpos de Russell y polimorfonucleares se pueden apreciar. Los cuerpos de Russell son células plasmáticas degeneradas que aparecen como cuerpos alargados eosinófilos en la tinción de PAS. Mikulicz fue el primero en describir los histiocitos vacuolados que ahora llevan su nombre. Estas células miden de 100 a 200

micras, tienen núcleo excéntrico y comúnmente contienen la *Klebsiella* en su citoplasma. Estas células tipifican el rinoescleroma pero su presencia no es necesariamente patognomónica (Ref 8).

Desde que se descubrió el rinoescleroma varios tratamientos se han usado como cirugía, radioterapia y quimioterapia, solos o combinados. Desde que la estreptomocina se usó en 1948 los antibióticos se han mantenido en el tratamiento del rinoescleroma. (Ref 8). La radioterapia fue usada por *Reyes* en 1946 y por *Hollender* en 1954 pero algunos autores actualmente le hallan poca utilidad. En efecto la *Klebsiella rinoescleromatis* es sensible a todos los medicamentos contra agentes gram-negativos. Muchos han usado la tetraciclina como droga de primera elección y otros han adicionado estreptomocina cuando la tetraciclina por si sola falla. *Hollinger* preconiza el uso de los dos medicamentos con un régimen de estreptomocina de 1 gr diario y tetraciclina 2 gr, diariamente. La estreptomocina es bactericida actuando sobre los ribosomas de los organismos e inhibiendo la síntesis de proteínas. Es más activa en el estado de proliferación de los microorganismos. De otra parte la tetraciclina es bacteriostático como la eritromicina y el cloramfenicol.

La desventaja de la estreptomicina es la ototoxicidad y de la tetraciclina que se debe administrar 4 veces al día por muchos meses. El sulfato de Kannamicina ha sido usado y Miller reportó buena respuesta en un caso tratado con cefalexina (8).

Como consecuencia de la poca penetración de los medicamentos en los tejidos relativamente avasculares los antibióticos no son efectivos en la etapa de cicatrización para esta etapa (8).

A continuación menciono algunos avances en el tratamiento del rinoscleroma que expuse en el XXXIX Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello en Puebla en abril de 1989:

- *Rifampicina* local en el tratamiento del rinoscleroma. Muchos antibióticos, agentes quimioterapéuticos y otros químicos han sido usados en el tratamiento del escleroma sin muchos resultados. La rifampicina ha sido usada sistemáticamente y se exponen en este artículo buenos resultados con el uso tópico (81).

- *Tratamiento del escleroma con Ceforanide.* Se describen tres pacientes tratados con 120 g de ceforanide como dosis total por vía oral durante un periodo de dos meses encontrándose bacteriológicamente estériles al final del tratamiento y con notable mejoría clínica. El Ceforanide es una cefalosporina de segunda generación (62).

- *Efecto de la estreptomycinina e irradiación en el rinoescleroma.* La irradiación destruye los organismos y la estreptomycinina activa los mecanismos de defensa de las mucosas. Su uso combinado ha dado buenos resultados (63).

- *Tratamiento del escleroma con ciclofosfamida y tetraciclinas.* Se trataron 14 pacientes con 2-3 mg/hr de ciclofosfamida y 200 mg al día de tetraciclina durante 10 meses por ciclos de 10 días, tomándose biopsias de control al inicio del tratamiento, a los seis meses y al término del mismo con porcentajes de curación del 91.6. (64)

- *Uso del Interferon en el escleroma.* Se ha utilizado el interferon (linfocina) que actúa como

inmunomodulador en el tratamiento del escleroma. No se ha logrado predecir cuáles pacientes responderán y el mecanismo de su eficacia es desconocido (85).

III. FARMACOLOGIA

Se hace una breve revisión de la farmacología con los dos medicamentos que se utilizaron en este estudio:

ERITROMICINA

La Eritromicina es un antibiótico de eficacia oral, descubierto en 1952 por McGurre y col. en los productos metabólicos de una cepa de *Streptomyces eryteus*. Es uno de los antibióticos macrólidos, así llamados porque contienen un anillo de lactona de muchos miembros al que se unen a uno o más desoxiazucares (80).

La Eritromicina puede ser bacteriostática o bactericida, según el microorganismo y la concentración de la droga. Es más efectiva *in vitro* contra cocos grampositivos. No es activa contra la mayoría de los bacilos aerobios gramnegativos. No tiene efecto sobre virus, levaduras, ni hongos. (80)

La eritromicina inhibe la síntesis de proteínas uniéndose a las fracciones ribosomales 50 S de microorganismos sensibles.

La eritromicina base se absorbe adecuadamente de la parte superior del intestino delgado; es inactivada por el jugo gástrico, y por ello se administra con cubierta entérica definitiva. Las concentraciones plasmáticas máximas no pasan de 0.3 a 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 4 horas después de la administración oral de 250 mg de la base y 0.3 a 1.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ después de la ingestión de una tableta de 500 mg. Se han preparado varios esteres de eritromicina para mejorar la estabilidad y facilitar la absorción, pero las concentraciones de eritromicina en el plasma difieren poco si el estrato se administra por vía oral y su biodisponibilidad disminuye cuando se administra con alimentos. El estolato de eritromicina es menos susceptible al ácido que el compuesto original; se absorbe mejor que otras formas de la droga y esta propiedad no es apreciablemente alterada por los alimentos. Una sola dosis oral de 250 mg de estolato produce concentraciones plasmáticas máximas de 1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ después de 2 horas, y una tableta de 500 mg produce concentraciones máximas de 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ [Ref 60].

El *Etosuccinato* de eritromicina es otro ester que se absorbe adecuadamente después de su administración oral, particularmente cuando el estómago esta vacío. Las concentraciones plasmáticas máximas son de 1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ una a dos horas de la administración de una tableta de 500 mg (Ref 60).

Solo del 2 al 5 por ciento de la eritromicina administrada por vía oral se excreta en forma activa por la orina; de 12 a 15 por ciento, después de una infusión intravenosa. Cuando se administran dosis elevadas de eritromicina por vía oral las heces pueden contener hasta 0.5 mg/g. El antibiótico se concentra en el hígado y se excreta en forma activa por la bilis, que puede contener hasta 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ cuando las concentraciones plasmáticas son muy altas. Parte de la droga puede inactivarse por desmetilación en el hígado. La vida media plasmática de la eritromicina es de 1.6 hr aproximadamente (Ref 60).

La eritromicina se difunde fácilmente por los líquidos intracelulares, y la actividad antibacteriana puede lograrse prácticamente en todas partes excepto el cerebro y el líquido cefalorraquídeo. La eritromicina atraviesa la barrera placentaria y sus concentraciones en el plasma fetal son de 5 a 20 por ciento de las de circulación materna (Ref 60).

Dentro de los efectos indeseables figuran la fiebre, eosinofilia y erupciones cutáneas que pueden aparecer solas o combinadas; cada una desaparece poco después de suspender el tratamiento. La hepatitis colestática es el efecto secundario más notable, se debe principalmente al estolato de eritromicina y pocas veces a los otros preparados [Ref 60].

El deterioro auditivo transitorio es una complicación rara del tratamiento con eritromicina que se ha observado después de la administración intravenosa de grandes dosis de lactobionato (4 gr/día) o de la ingestión oral de grandes dosis de estolato (Karmody y Weinstein, 1977). [Ref 60]

Se ha observado que la eritromicina es capaz de potenciar los efectos de la carbamazepina, los corticosteroides y la digoxina [Ref 60].

TRIMETROPRIMA-SULFAMETOXAZOL

La introducción de trimetoprima combinada con sulfametoxazol constituye un progreso importante pues su combinación resulta sinérgica [Ref 60].

ESTA TESIS N° BEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

El espectro antibacteriano de la trimetoprima es similar al del sulfametoxazol, aunque la primera droga es usualmente de 20 a 100 veces más potente que la segunda. El grado máximo de sinergismo se produce cuando los microorganismos son sensibles a ambos componentes (Ref 60).

La actividad antibacteriana resulta de sus acciones sobre dos pasos de la vía enzimática para la síntesis de ácido tetrahidrofólico. La sulfonamida inhibe la incorporación de PABA al ácido fólico, y la trimetoprima previene la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato (Ref 60).

La frecuencia del desarrollo de resistencia bacteriana a la trimetoprima - sulfametoxazol es menor que para cualquiera de ellos por sí solos. La resistencia de las bacterias gramnegativas se asocia a menudo con la presencia de un plásmido que codifica una dihidrofolato reductasa alterada. De un 10 a 20 por ciento de los microorganismos gramnegativos demostraron ser resistentes en la ciudad de Nueva York (Ref 60).

Los perfiles farmacocinéticos de sulfametoxazol y trimetoprima se ajustan estrechamente, pero no perfectamente, para lograr una relación constante de 20:1 en sus concentraciones en la sangre y los tejidos.

Después de una sola dosis oral del preparado combinado, la trimetoprima se absorbe más rápidamente que el sulfametoxazol. Las concentraciones sanguíneas máximas de trimetoprima se alcanzan generalmente a las dos horas, según el caso del paciente y las de sulfametoxazol se observan cuatro horas después de una sola dosis oral. Las vidas medias de trimetoprima y sulfametoxazol son de unas 10 y 9 hr, respectivamente [Ref 80].

Cuando se administran 800 mg de sulfametoxazol con 160 mg de trimetoprima (la proporción convencional de 5:1) dos veces por día, las concentraciones plasmáticas máximas de las drogas son aproximadamente 40 y 2 $\mu\text{g/ml}$, la relación óptima que se busca [Ref 80].

La trimetoprima tiene rápida distribución y concentración en los tejidos y aproximadamente el 70 por ciento se une a las proteínas del plasma en presencia de sulfametoxazol. El volumen de distribución de la trimetoprima es unas seis veces mayor que el de sulfametoxazol. La droga entra fácilmente en el líquido cefalorraquídeo y el esputo. Altas concentraciones de cada componente de la mezcla se encuentran también en la

bilis. Aproximadamente el 65 por ciento de sulfametoxazol se une a la proteína del plasma.

Hasta el 60 por ciento de la trimetoprima administrada y 25 a 50 por ciento del sulfametoxazol se excretan por la orina en 24 hr. Dos terceras partes de la sulfonamida no están conjugadas (Ref 60).

En cuanto a los efectos indeseables no hay pruebas de que la *trimetoprima - sulfametoxazol*, administrada en las dosis recomendadas, induzca deficiencia de folato en personas normales. Sin embargo, el margen de toxicidad para las bacterias y para el hombre puede ser relativamente estrecho cuando las células del paciente son deficientes en folato. En estos casos, la *trimetoprima - sulfametoxazol* puede causar o precipitar megaloblastosis, leucopenia o trombocitopenia.

Aproximadamente el 75 por ciento de los efectos desfavorables afectan la piel. Se ha observado que *trimetoprima - sulfametoxazol* causa hasta tres veces más reacciones dermatológicas que el sulfisoxazol por sí solo. Los síntomas más comunes a la reacción pueden ser náuseas, vómito, diarrea, glositis y estomatitis e ictericia leve y transitoria (Ref 60).

IV. OBJETIVOS

Realizar un estudio comparativo en el tratamiento del rinoscleroma con eritromicina y trimetoprima-sulfa, valorando cuatro síntomas cardinales como son: obstrucción nasal, epistaxis, formación de costras y resequeadad de mucosas.

V. GRUPOS DE ESTUDIO

Se seleccionaron pacientes que tuvieran diagnóstico de rinoscleroma por cultivo y algunos por biopsia. Sus edades oscilaron entre los 18 y 55 años.

Criterios de Inclusión:

1. PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE RINOSCLEROMA YA SEA POR CULTIVO O BIOPSIA SIN IMPORTAR LA EDAD.
2. PACIENTES QUE NO ESTUVIERAN RECIBIENDO NINGUN OTRO TRATAMIENTO.
3. PACIENTES EN FASE GRANULOMATOSA

Criterios de Exclusión

1. PACIENTES EN LOS QUE NO ESTUVERA DEMOSTRADO EL DIAGNOSTICO.
2. PACIENTES QUE HUBIESEN RECIBIDO ALGUN OTRO ESQUEMA DE TRATAMIENTO.
3. PACIENTES EN FASE DE CICATRIZACION EN LOS QUE EL TRATAMIENTO MEDICO NO ESTA INDICADO.

V. MATERIAL Y METODOS

Teniendo en cuenta los criterios de inclusión se seleccionaron 12 pacientes en total, de los cuales 7 fueron hombres y 5 mujeres.

Los pacientes se dividieron en dos grupos:

- Un grupo se trató con 2 gr al día de eritromicina (estolato) por vía oral y dividido en 4 dosis durante un año con intervalos de descanso (suspensión del tratamiento) de una semana cada mes. Este grupo consta de 6 pacientes.

- El segundo grupo, también de 6 pacientes se trató con 1.600 mg de sulfametoxazol y 320 mg de trimetoprima al día dividido en dos dosis por un periodo de un año y con intervalo de una semana.

Es muy importante mencionar que de los 6 pacientes que recibieron eritromicina 4 presentaron durante el tratamiento intolerancia gástrica y náuseas ocasionales.

Ambos grupos además del antibiótico realizaron lavados nasales 3 veces al día con solución Hartman durante el año del tratamiento.

En ambos grupos los parámetros que sirvieron de comparación fueron los síntomas más constantes que fueron: la obstrucción nasal, la epistaxis, la formación de costras y la resequedad de mucosas.

Todos los pacientes se manejaron extrahospitalariamente.

VII. RESULTADOS

En las tablas 1 a la 4 se puede apreciar la evolución clínica de los dos grupos notando la diferencia entre la respuesta al tratamiento con eritromicina y trimetoprim - sulfa. En el 100 por ciento de los casos tratados con la sulfa desaparecieron la epistaxis y la resequedad de mucosas, también hubo diferencia en cuanto a la evolución de la obstrucción nasal y la formación de costras aunque para este último síntoma fue importante el barrido mecánico que realizaron los lavados nasales con solución Hartman.

Los resultados obtenidos en los dos grupos de estudio, fueron evaluados estadísticamente con las pruebas de J_1 cuadrada y de Nc Nemar (Ref 76).

Estadísticamente, en virtud del tamaño reducido de las muestras no fue posible detectar diferencias significativas. Ver tablas 5 a 8.

VIII. ANALISIS DE DATOS

El análisis de datos, tanto clínico como estadístico se puede apreciar en las tablas 1 a 8 y en las figuras 1 a 4.

TABLA 1. OBSTRUCCION NASAL

E (6)	5 (83.3%)	3 (60%)	2 (40%)
TMS (6)	5 (83.3%)	1 (20%)	4 (80%)
	INICIO	FINAL	MEJORIA

TABLA 2 EPISTAXIS

E (6)	5 (33.3%)	3 (50%)	2 (50%)
TMS (6)	5 (33.3%)	0	2 (100%)
	INICIO	FINAL	MEJORIA

E ERITRONICINA

TMS TRIMETROPRIM-SULFA

TABLA 3. FORMACION DE COSTRAS

E (6)	6 (100%)	3 (50%)	3 (50%)
TMS (6)	6 (100%)	1 (16.6%)	5 (83.3%)

INICIO

FINAL

MEJORIA

TABLA 4. RESEQUEDAD DE MUCOSAS

E (6)	6 (100%)	2 (33.3%)	4 (66.6%)
TMS (6)	6 (100%)	0	6 (100%)

INICIO

FINAL

MEJORIA

E ERITRONICINA

TMS TRIMETOPRIM-SULFA

TABLA 5 OBSTRUCCION NASAL

MUESTRA	TOTAL EN MUESTRA	MEJORIA	SIN MEJORIA	PROPORCION CON MEJORIA
E	6	2	4	0.33
TMS	6	4	2	0.67
Total	12	6	6	$\tilde{p} = 0.50$

$$\tilde{q} = \frac{6}{12} = 0.50 = 1 - \tilde{p} = 0.50$$

$$\chi^2 = \frac{1}{\tilde{p} \cdot \tilde{q}} \sum_{i=1}^2 \eta_i \left(p_i - \tilde{p} \right)^2 = 1.4$$

J_1 cuadrada = chi cuadrada = χ^2

p proporción con mejoría

q proporción sin mejoría

n tamaño de la muestra

E eritromicina

TMS trimetoprim - sulfa

TABLA 6 EPISTAXIS

MUESTRA	TOTAL EN MUESTRA	MEJORIA	SIN MEJORIA	PROPORCION CON MEJORIA
E	6	1	5	0.16
TMS	6	2	4	0.33
Total	12	3	9	$\bar{p} = 0.25$

$$\tilde{q} = \frac{9}{12} = 0.75 = 1 - \bar{p} = 0.25$$

$$\chi^2 = 1.38$$

J_1 cuadrada = chi cuadrada = χ^2

p proporción con mejoría

q proporción sin mejoría

n tamaño de la muestra

E eritromicina

TMS trimetoprim - sulfa

TABLA 7 FORMACION DE COSTRAS

MUESTRA	TOTAL EN MUESTRA	MEJORIA	SIN MEJORIA	PROPORCION CON MEJORIA
E	6	3	3	0.50
TMS	6	5	1	0.83
Total	12	8	4	$\tilde{p} = 0.67$

$$\tilde{q} = \frac{4}{12} = 0.33 = 1 - \tilde{p} = 0.33$$

$$\chi^2 = 1.45$$

J_1 cuadrada = chi cuadrada = χ^2

p proporción con mejoría

q proporción sin mejoría

n tamaño de la muestra

E eritromicina

TMS trimetoprim - sulfa

TABLA 8 RESEQUEZAD DE MUCOSAS

MUESTRA	TOTAL EN MUESTRA	MEJORIA	SIN MEJORIA	PROPORCION CON MEJORIA
E	6	4	2	0.67
TMS	6	6	-	1
Total	12	10	2	$\tilde{p} = 0.84$

$$\tilde{q} = \frac{2}{12} = 0.16 = 1 - \tilde{p} = 0.16$$

$$\chi^2 = 2.46$$

J_1 cuadrada = chi cuadrada = χ^2

p proporción con mejoría

q proporción sin mejoría

n tamaño de la muestra

E eritromicina

TMS trimetoprim - sulfa

OBSTRUCCION NASAL

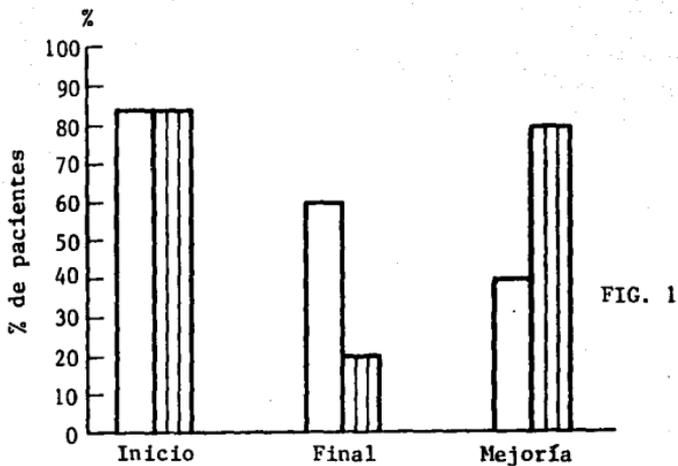


FIG. 1

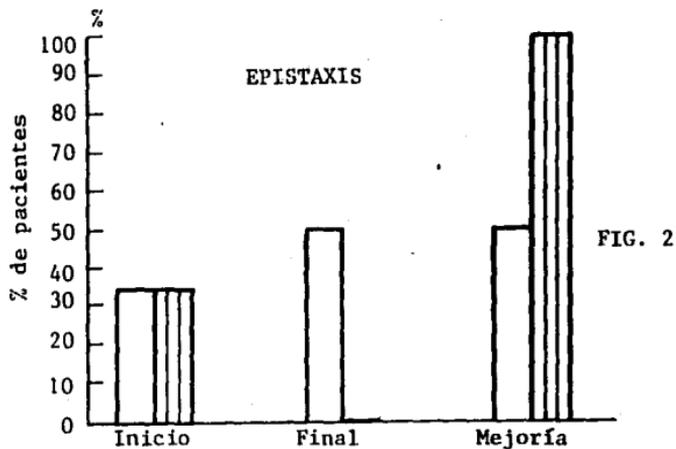


FIG. 2

□ Eritromicina

▨ Trimetoprim-Sulfa

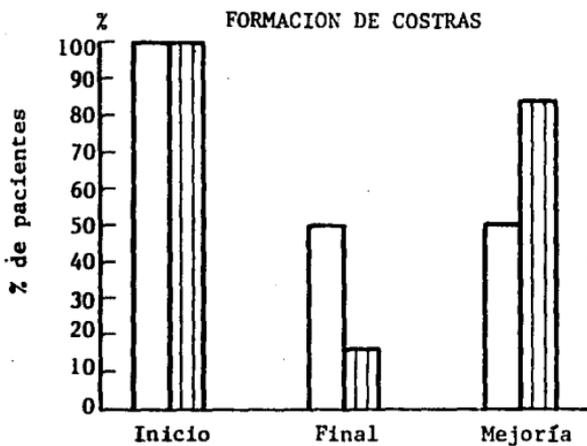


FIG. 3

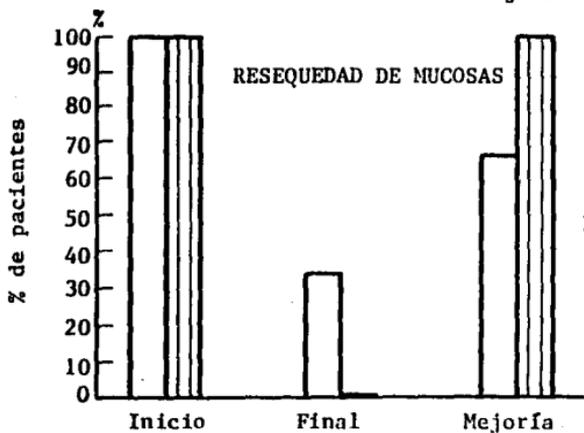


FIG. 4

Eritromicina
 Trimetoprim-Sulfa

IX. CONCLUSIONES

1. Debe considerarse el trimetoprim sulfametoxazol como una alternativa más en el tratamiento del rinoscleroma.
2. Clínicamente el trimetoprim-sulfametoxazol demostró ser superior a la eritromicina en la disminución de los síntomas más importantes del rinoscleroma como son la obstrucción nasal, la epistaxis, la formación de costras y la resequedad de mucosas. Aunque estadísticamente las diferencias no sean significativas en virtud al tamaño reducido de las muestras.
3. Debe seguirse investigando cuál sería el esquema ideal para el tratamiento del rinoscleroma para unificar criterios.

X. REFERENCIAS

1. *Goldaman, L.*, "Pre columbian Rhinoscleroma". Arch. Dermatology 115, pp 106-107, 1979
2. *Goldberg, N S y Canalis, F R.*, "Rhinoscleroma as a cause of airway obstruction". Ear, nose and Throat J. 59, pp 145-149, 1980
3. *Caldarelli, D D y Friedberg, S A.*, "Medical and Surgical aspects of the granulomatous diseases of the larynx", Otolaryngol, Clin. North Am. 12, pp 767-781, 1979
4. *Ballenger, J J.*, "Chronic granulomas of the nose, thoat and ear". Lee and Faberger, Filadelphia, EUA, 1977
5. *Agarwal, N K y Samant, H C.*, "Solitary scleroma of the larynx, ear, nose and throat", 60, pp 315-317, 1981
6. *Becker, S T and Shum, K.*, "Radiological aspects of rhinoscleroma head and neck radiology", 141, pp 433-438, 1981

7. *Nichol, W and Meyer, R P*, "Identification of rhinoscleroma by immunoperoxidase", *Technique. Laryngoscope*, 93, pp 627-629, 1983
8. *Stenberg, CH and Clark, W.*, "Rhinoscleroma a diagnostic challenge". *Laryngoscope* 93, pp 866-869, 1983
9. *Topozada, H and Mazloum, H*, "The complement fixation test in rhinoscleroma". *The Journal Laryngol and Otol.* 97, pp 55-57, 1983
10. *Topozada, H y Mazloum, H.*, "The complement fixation test in rhinoscleroma". *The Journal Laryngol and Otol*, 97, pp 55-57, 1983
11. *Topozada, H y Riad, W.*, "The epithelium and cronic inflamatory cells in scleroma". *The Journal of Laryngol and Otol.* 95, pp 1049-1057, 1981
12. *Murphy, P J.*, "Two years of otolaryngol in Ghana, West Africa". *Arch Otolaryngol*, 107, pp 422-424, 1981
13. *Shaer, N y Rizk, M.*, "Local acriflavine. A new therapy for rhinoscleroma". *Journal Laryngol Otol.* 95, pp 701-706, 1981

14. Goodman, K., "Drugs used in chemiotherapy of neoplastic disease". Pharmacology, Cap 55, 1981, Ed. Interamericana 6a
15. Kuschinsky, G L., "Quimioterapia de los tumores". Manual de Farmacología 1975, Editorial. Marín, 5a. ed.
16. Berkow, R y Talbott, J., "Quimioterapia del cáncer. Medicamentos antitumorales", Manual Merk, 1987 6a. ed.
17. Murphy, P J., "Bar, nose and throat head and neck surgery in a tropical region". Laryngoscope, 92, pp 61-64, 1982
18. Krajina, Z y Vecerina, S., "Chronic stenosis of the larynx in children". Journal of Laryngol. Otol. 93, pp 81, 1979
19. Holinger, P H y Gelman, H K., "Rhinoscleroma of the lower respiratory tract". Laryngoscope, 87, pp 1-9, 1977
20. Taha, A y Fat - HI, A., "Surgical management of cicatricial post scleromatus sub-glottic stenosis". Journal of Laryngol and Otol. 95, pp 827-833, 1980

21. *Subich, I.*, "Patologic quiz case 2", Rhinoscleroma Arch. Otolaryngol. 105, pp 684-687, 1979
22. *Whitaker, C y Shum, K T.*, "Clinical update on rhinoscleroma", Laryngoscope, 92, pp 1149-1153, 1982
23. *Hoover, W B and King, G D.*, "Rhinoscleroma", Arch. Otolaryngol 57, pp 79-82, 1953
24. *Bartels, J J.*, "Scleroma respiratorium in Indonesia". Doc. Med. Geog. Trop. 8, pp 101-116, 1956
25. *Folbre, T W and Manhoff, L.*, "Rhinoscleroma treated with oxytreta cycline". Arch. Otoaryngol. 60, pp 505-507, 1954
26. *Zwiefach, E.*, "Rhinoscleroma". J. Laryngol. Otol. 69, pp 321-330, 1955
27. *Miller, R H and Shulman, J.*, "Klebsiella rhinoscleromatis", A Clinical and Pathogenic Enigma. Otolaryngol". Head Neck Surg. 87, pp 212-221, 1979
28. *Kerdel-Vegas, F and Canvit, J.*, "Rhinoscleroma". G. Thomas Publisher, 1963

29. Shaw, H J and Martin H., "Rhinoscleroma: A Clinical perspective". Laryngol. Otol, 75, pp 1011-1059, 1961
30. Zamboni, L and Canalis, R F, "Studies on pathogenesis of rhinoscleroma (in press)
31. Miller, A H., "Scleroma of the larynx, trachea and bronchi", Laryngoscope, 59. pp 506-514, 1949
32. Hara, A J., "Scleroma", Laryngoscope, 67, pp 695-708, 1957
33. Handousa, P and Elwt, A M., "Some clinicopathological observations on rhinoscleroma", J. Laryngol. Otol. 72, pp 32-47, 1958
34. Von Hebra, F., "UEBER Ein Eigen thuemliches neugebilde an der nase", Wein Med. Wechnschr., 20, p 1, 1870
35. Semczuk, B, Hengner, Z., "Epidemiologische", Klinische und Microbiologische ueber sklerom", Arch. Hyg. 152, pp 54-61, 1968
36. Ssali, C L K., "The management of rhinoscleroma", J. Laryngol. Otol. 89, pp 91-99, 1975

37. *Badrawy, R.*, "The uvula sign en scleroma of the nasopharynx", *Ann, Otol*, 74; pp 441-444, 1965
38. *Shehata, M A.*, "Radiographic study of scleroma". *J. Laryngol. Otol.* 89; pp 1243-1261, 1975
39. *Yassin, A and Safwat, F.*, "Unusual featur of scleroma", *Laryngol. Otol.* 80; pp 524-532, 1966
40. *Badraway, H.*, "Dacryoscleroma". *Ann. Otol.* 71; pp 247-254, 1962
41. *Badra Way, R.*, "Affection of cervical lymph nodes in rhinoscleroma". *J. Laryngol. Otol*, 88; pp 261-269, 1974
42. *Hoffman, E O, Loose, L D.*, "The mikulicz cell in rhinoscleroma", *Am. J. Pathol.*, 73; pp 47-58, 1973
43. *Meyer, P R, Paik, G.*, "Rhinoscleroma: A case report with immunological marker and cytochemical studies", *Arch. Pathol.*, 1982
44. *Taylor, C R.*, "Inmunoperoxidase techniques", *Arch. Pathol*, 102; pp 113-121, 1978
45. *Toppozada, H H, Maxioun, H.*, " The skin window test in rhinoscleroma". *Am. J. Otol.*, 2; pp 30-35, 1981

46. *Abdou, M I.*, "Evidence for monocyte lysosomal abnormality", *New Engl. J. Med.* 297; pp1213-1419
47. *Nikulicz, J.*, "Uber das rhinoscleroma", *Arch. F. Klin, 20*; p 485, 1877
48. *Von Frisch, A.*, "Zur aetiologie des rhinoscleroma", *Wien, Med. Wechnschr*, 32; p 969, 1882
49. *Steffern, T. N and Smith, I.*, "Klebsiella rhinoscleromatis and its effect on mice".
50. *Fisher, E R.*, "Rhinoscleroma - Ligh and electron microscopic studies". *Arch.Pathol.* 78; pp 501-512, 1964
51. *Kornblut, A D.*, "Symposium on granulomatous disorders of the head and neck". *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 15; pp471-720, 1982
52. *Winborn, C D.*, "Rhinoscleroma", *Arch. Otolaryngol.* 85; pp 223-225, 1967
53. *Steffen, T N.*, "Scleroma in a Nonendemic area", *Laryngoscope*, 71; pp1386-1401, 1961
54. *Levine, M.*, "Scleroma: An etiologic study". *J. Clin. Invest.* 26; pp 281-286, 1947

55. *New, B G and Weed, L A.*, "Rhinoscleroma apparently cured with streptomycin". *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 57, pp 412-417, 1948
56. *Reyes, E.*, "Rhinoscleroma. Observation based on a study of two hundred cases". *Arch. Dermatol.* 54, p 531, 1946
57. *Hollender, A R.*, "Curability of scleroma", *L. Int. Coll. Surg.*, 21: pp 24-29, 1954
58. *Robbins*, "Patología estructural y funcional". *Interamericana*, 3a. ed, p 338, 1988
59. *Lee, K J.*, "Essential otolaryngology head and neck surgery". 4a. ed, 1987
60. *Goodman y Gilman.*, "Las bases farmacológicas de la terapéutica". 7a ed, marzo 1989
61. "J. Laryngol". *Otol.* (4), pp 319-321, abr 1988
62. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg*, 4: p 374-6, abr 1987
63. *J. Laryngol, Otol.* 100 (7): p 809-15, Jul 1986
64. *Anales de la Smorl*, p 100-2, Jun 1986

65. The interferous. Otolaryngoll Head Neck Surg., 92: pp 365-368, 1984
66. *Lenis, A and Ruff, T.*, "Rhinoscleroma". Review Article, South Med. J. 81 (12): p 1580-2, dec 1988
67. *Monnier, P R and Ravussin, P.*, "Percutaneous transtraqueal ventilation for laser endoscopic tratment of laryngeal and sublotic lesions". Clin. Otolaryngol, 102 (4): pp 209-217, abr 1988
68. *Golhman - Yahr, M.*, "Rhinoslceroma and rhinosporidiosis". An Approach through History. J. Dermatol., 25 (7): p 476-8, sep 1986
69. *Shum T K, Crocket, D M.*, "Anusualcase of laryngeal scleroma otolaryngol", Head Neck Surg., 95 (5): p 663-5, oct 1985
70. *Jay, J and Green R P.*, "Isolated laryngeal rhinoscleroma", Head Neck Surg., 93 (5) pp 669-673, oct 1985
71. *Gaafar, Ha and Helmi, S A.*, Traqueal scleroma: a contrast radiographic study". J. Laryngol. Otol., 98 (1): pp 65-70, Jan 1984

72. *Topozada, H H and Michaelles, L.*, "The skin window test in rhinoscleroma", *Am. J. Otolaryngol.*, 2 (1): p 30-5, feb 1981
73. *Franz, B and Neumann, O G.*, "A contribution to diagnosis, specificity and treatment of rhinoscleroma", *Laryngol Rhinol. Otol.*, 59: p 190-7, mar 1980
74. *Williams, I.*, "Traqueal rhinoscleroma treated by argon laser". *Thorax*, 37 (8): p 638-9, ago 1982
75. *Becker, T S and Shum, T K.*, "Radiological aspects of rhinoscleroma". *Radiology*, 141 (2): p 433-8, nov 1981
76. *Joseph, L and Fleiss.*, " Statistical methods for rates and proportions", 2a. ed, 1981