

Posible caso de síndrome de Morquio en la cerámica de la cultura tumaco-tolita

El síndrome de Morquio es una enfermedad autosómica recesiva y forma parte de las mucopolisacaridosis [1,2]. Inicialmente la describió Morquio en 1929 en Montevideo (Uruguay) y se diagnostica en 1 de cada 300.000-500.000 nacimientos [3]. Los pacientes con síndrome de Morquio tienen una deficiencia de la enzima galactosamina-6-sulfato sulfatasa en el tipo A, o de la enzima β -galactosidasa en el tipo B. Esta enfermedad se caracteriza por la acumulación de queratansulfato en los lisosomas, que causa malformaciones en los huesos, músculos y tejido conjuntivo. Los pacientes con síndrome de Morquio se caracterizan por presentar facies toscas, macrocefalia, tórax en forma de campana, tronco corto, cifoescoliosis, inestabilidad de la columna cervical e hipermovilidad de las articulaciones. Aunque la inteligencia está preservada, la compresión de la médula espinal y de la columna vertebral conduce a una progresiva debilidad y parálisis.

La gravedad del síndrome de Morquio depende en la cantidad de actividad realizada por la enzima residual. Aunque la expectativa de vida es de aproximadamente 20 años en las formas graves, individuos levemente afectados pueden sobrevivir hasta la séptima década de la vida [4].

La cultura tumaco-tolita habitó la región geohistórica de la costa pacífica colomboecuatoriana desde el 300 a.C. al 600 d.C. Esta cultura se caracterizó por capturar, con un impresionante realismo, patologías que su población padeció; evidencia de enfermedades genéticas como el síndrome de Down y la acondroplasia, malformaciones congénitas y estados de salud como la maternidad, procesos de envejecimiento y muerte [4,5].

Informamos de una cerámica de la cultura tumaco-tolita con un posible síndrome de Morquio, características fenotípicas como macrocefalia, tórax en forma de campana, *pectum carinatum*, rodillas flexionadas y tronco corto, constituyendo probablemente la evidencia más antigua de esta enfermedad en la Latinoamérica prehispánica y probablemente en el mundo (Figura).

Las personas con defectos congénitos como el síndrome de Morquio no fueron excluidas de su comunidad y, aparentemente, recibieron ciertas ventajas y posiciones de alta jerarquía entre su comunidad; esto lo sugieren los diferentes adornos que pueden apreciarse en sus representaciones.

H. Pachajoa^a, C.A. Rodríguez^b, C. Isaza^a

Aceptado tras revisión externa: 17.10.08.

^a Facultad de Salud. ^b Museo Julio César Cubillos. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correspondencia: Dr. Harry Pachajoa. Laboratorio de Citogenética. Facultad de Salud. Universidad del Valle. Calle 4-B, n.º 36-00, edif. 116. Cali, Colombia. E-mail: harrympl@yahoo.com

Agradecimientos. Al personal del Museo Julio César Cubillos, de la Universidad del Valle.



Figura. Vista frontal de la cerámica que representa a un par de adultos. A la derecha se encuentra la representación de una mujer acompañada por un adulto con taparrabo y características fenotípicas del síndrome de Morquio. Obsérvese la macrocefalia, el prognatismo, el *pectum carinatum* y la flexión de las rodillas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muenzer J. The mucopolysaccharidosis: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 2004; 144 (Suppl 5): S27-34.
2. National MPS Society. URL: <http://www.mppsociety.org>. [24.07.2007].
3. Northover H, Cowie RA, Wraith JE. Mucopolysaccharidosis type IV A (Morquio syndrome): a clinical review. *J Inher Metab Dis* 1996; 19: 357-65.
4. Bernal JE, Briceño I. Genetic and other diseases in the pottery of Tumaco-La Tolita culture in Colombia-Ecuador. *Clin Genet* 2006; 70: 188-91.
5. Pachajoa H, Rodríguez C, Isaza C. Parálisis facial en la cerámica de la cultura prehispánica Tumaco-Tolita (300 a.C.-600 d.C.). *Colomb Med* 2007; 38: 72-4.

Infarto de la arteria espinal anterior y síndrome antifosfolípido primario

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno trombofílico de etiología autoinmune caracterizado por trombosis venosas, trombosis arteriales y abortos de repetición asociados a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF). Esta trombosis intravascular se expresa clínicamente en forma de episodios recurrentes y las manifestaciones clínicas dependen del territorio vascular afectado. Se suele manifestar sobre todo en mujeres (80% de los casos) entre los 20 y los 40 años [1].

Las trombosis venosas son más frecuentes que las arteriales. En el sistema venoso predominan las localizaciones profundas de miembros inferiores asociado a tromboembolismo pulmonar, siendo ésta la forma de presenta-

ción en el 32% de los pacientes. El territorio arterial más afectado es el intracranial; en el 7% de los casos se inicia en forma de ataque isquémico transitorio (AIT) y en el 13% con un infarto cerebral. Los abortos y muertes fetales de repetición son expresiones del fenómeno trombótico e isquémico en el ámbito placentario, que, por lo regular, comienza desde las etapas más tempranas del embarazo, pero también pueden ocurrir en cualquier momento de éste y su frecuencia se estima hasta en un 96% en las mujeres con SAF. Las complicaciones neurológicas del SAF son múltiples. La presentación más frecuente es la isquemia cerebral, que puede expresarse como accidente isquémico transitorio, infarto arterial o trombosis venosa. Otras presentaciones incluyen demencia, crisis convulsivas, mielitis transversa, corea y migraña [2,3].

El SAF se describió inicialmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), pero también se asocia a otras enfermedades autoinmunes, infecciones –virus de inmunodeficiencia humana (VIH), sífilis, tuberculosis y lepra, entre otras–, enfermedades linfoproliferativas, carcinomas y tras el consumo crónico de algunos fármacos como la clorpromacina y la procainamida. Existe un subgrupo de pacientes en los que el SAF no se asocia a ninguna enfermedad conocida, surgiendo el término de ‘SAF primario’ para este grupo de pacientes. El diagnóstico de SAF se realiza basándose en unos criterios clínicos y de laboratorio (Tabla) y se requiere la presencia de al menos un criterio clínico –trombosis vascular y/o complicaciones en el embarazo– y un criterio de laboratorio –presencia de anticuerpos anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico– [4].

En los últimos años ha habido un interés creciente en el estudio del SAF debido a su implicación en enfermedades con una alta prevalencia, como la enfermedad tromboembólica venosa y los ictus isquémicos especialmente en personas menores de 50 años. Los AAF se encuentran en personas jóvenes aparentemente saludables hasta en un 5% de los casos y su prevalencia aumenta con la edad, especialmente si coexisten enfermedades crónicas. La presencia de AAF en pacientes con infartos cerebrales oscila entre el 10 y el 46% en los pacientes menores de 50 años y alrededor de un 10% en la población general con isquemia cerebral. Al comparar pacientes con isquemia cerebral y presencia de AAF con pacientes con isquemia cerebral sin AAF, los primeros tienden a ser de menor edad (42 frente a 62 años) y con mayor frecuencia presentan múltiples episodios (28% frente a 8%) [5-7].

En los episodios que cumplen criterios de SAF, la recurrencia de nuevos fenómenos trombóticos oscila entre el 10 y el 67% por año según las series. En un estudio de pacientes con AAF se encontraron como factores de riesgo independientes para la aparición de fenómenos trombóticos o abortos la presencia de trombosis previas y unas concentraciones de anticuerpos anticardiolipina IgG > 40 GPL U/mL. En una pequeña serie pediátrica (14 pacientes que iniciaron el cuadro antes de los 16 años de edad) el índice de recurrencia fue del 35% [8,9].

Tabla. Criterios para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido [4]. Deben cumplirse al menos uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio.

Criterios clínicos

Trombosis vascular: uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso dentro de cualquier tejido u órgano

Complicaciones del embarazo

Una o más muertes inexplicadas de un feto morfológicamente normal en la semana 10 de gestación o después de ella

Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes o en la semana 34 de gestación

Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicados antes de la semana 10 de gestación

Parámetros de laboratorio

Anticuerpos anticardiolipina de los tipos IgG o IgM presentes en concentraciones moderadas o altas en dos o más ocasiones y con al menos seis semanas de intervalo

Anticoagulante lúpico detectado en sangre en dos o más ocasiones con al menos seis semanas de diferencia de acuerdo con las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia



Figura. Resonancia magnética cervicodorsal sagital potenciada en T₂; lesión hiperintensa en el asta anterior de la médula desde C4 hasta D1 asociada a un adelgazamiento medular al mismo nivel.

Existen controversias en cuanto al tratamiento del SAF. El tratamiento profiláctico en aquellas personas que tienen AAF sin manifestaciones clínicas y sin otros factores de riesgo no suele estar indicado ya que el riesgo de trombosis es bajo (< 1% por año). Sí se recomienda antiagregación con ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis bajas (80-100 mg/día) en pacientes que presentan de forma persistente anticoagulante lúpico positivo o títulos altos de anticuerpos anticardiolipina isotipo G, especialmente si coexisten factores de riesgo trombóticos adicionales (hipertensión arterial, hiperlipidemia; tabaquismo, síndrome nefrótico o sedentarismo). En las trombosis venosas está indicado el tratamiento anticoagulante (INR: 2-3). Se desconoce cuál es la duración óptima del tratamiento anticoagulante, pero la supresión de la anticoagulación se ha asociado a un alto riesgo de recurrencia en los seis meses posteriores, por lo que se recomienda la anticoagulación de forma indefinida. La antiagregación con warfarina (INR: 1,4-2,8) y la antiagregación con AAS (325 mg/día) tienen una eficacia similar en la prevención de fenómenos tromboembólicos en pacientes con un primer infarto cerebral y AAF [10].

Presentamos el caso de una mujer que cumple criterios de SAF primario, cuyo cuadro se inició a los 13 años de edad con un infarto de la arteria espinal anterior, y que no presentó nuevos fenómenos trombóticos ni abortos en los 20 años siguientes a pesar de no recibir tratamiento anticoagulante ni antiagregante.

Mujer que acude por primera vez a nuestra consulta a la edad de 33 años. Refiere que aproximadamente unos 20 años atrás ingresó en otro centro por un cuadro que consistía en debilidad de aparición brusca en los miembros superiores, sin afectación de la sensibilidad ni otro déficit neurológico. El cuadro no se acompañó de fiebre, cefalea, dolor torácico u otra sintomatología. La paciente niega la

existencia en aquel momento de algún antecedente médico relevante ni el consumo de tóxicos o fármacos. No tiene ningún informe del ingreso y refiere que no se llegó a aclarar la causa del cuadro ni siguió ningún tipo de tratamiento farmacológico o control neurológico posterior. Recibió tratamiento rehabilitador con mejoría parcial de la paresia; actualmente, persiste una debilidad en ambos brazos de predominio distal con dificultad para realizar tareas que requieren precisión o fuerza con las manos. Carece de otros antecedentes personales de interés. Niega hábitos tóxicos. Tuvo dos embarazos a término normales y ningún aborto. Nunca padeció artralgias, mialgias o cefaleas. Como único antecedente familiar relevante destaca su padre fallecido a los 53 años por cáncer de laringe. Es ama de casa y el motivo de la consulta actual es una valoración neurológica para la tramitación de una minusvalía ya que debido a la debilidad de las manos tiene problemas para encontrar trabajo.

En la exploración general se muestra normotensa, auscultación cardiopulmonar normal, abdomen y extremidades inferiores normales, sin estigmas cutáneos.

En la exploración neurológica muestra funciones cognitivas globalmente conservadas, fondo de ojo normal, sin alteraciones campimétricas ni rigidez de nuca, arterias temporales no engrosadas, latido simétrico y pares craneales normales.

Respecto al sistema motor en las extremidades superiores, presenta atrofia sin fasciculaciones de la musculatura intrínseca de ambas manos. Balance motor: deltoides, 5/5; tríceps, bíceps y supinador largo, 4-/5; extensor común de los dedos, flexores de los dedos, interóseos, abductor del pulgar y oponente del pulgar, 3/5. Reflejos osteotendinosos: escapulo-humeral conservado en ambos brazos; bicipital, tripital y estilorrádial hipoactivos de forma bilateral. Sistema motor en extremidades inferiores: no hay atrofia; balance motor y

reflejos osteotendinosos, normales; reflejos cutáneos plantares: flexores. Sensibilidad superficial, profunda; bipedestación y marcha, normales.

Pruebas complementarias: Hb: 13,3 g/dL; VCM: 87,2; plaquetas: 247.000/L; leucocitos: 5.400/L. VSG: 12 mm; PCR: 0,1 mg/dL, β₂-microglobulina: 0,154 mg/dL. Coagulación: TTPA: 43,9 (corrección TTPA: 32,3). Tiempo de protrombina: 10,3; ratio tiempo de protrombina: 0,91; fibrinógeno: 533. Anticoagulante lúpico: positivo. Glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, bilirrubina total, proteínas totales, albúmina, triglicéridos, colesterol, sodio, potasio, calcio, fósforo, CPK, GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina: dentro de la normalidad. Anticuerpos antinucleares (ANA): positivos, título 1/160, patrón de fluorescencia moteado. Anti-ADN, anti-SS-A, anti-SS-b, anti-Sm, anti-RNP, anti-Scl-70: negativos. Crioglobulinas: negativas. Proteinograma con inmunoelectroforesis, función tiroidea y homocisteína: normales. IgG anticardiolipina: 123,6 GPL U/mL; IgM anticardiolipina: 4,1 MPL U/mL. Nueva determinación dos meses después de IgG anticardiolipina, 96 GPL U/mL. Serologías de VIH, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi* y *Mycoplasma pneumoniae*, negativas.

En la resonancia magnética cervicodorsal se observa un ligero aplanamiento de las astas anteriores de la médula cervical, con ligera atrofia de éstas asociada a una lesión hiperintensa intramedular bilateral desde C4 hasta D1. Ausencia de realce tras la administración de gadolinio (Figura).

El SAF, descrito inicialmente en el LES, aparece también en personas que no reúnen criterios de alguna enfermedad conocida, por lo que su identificación y tratamiento adquieren gran importancia en personas con fenómenos trombóticos aparentemente inexplicables y en mujeres con abortos y muertes fetales recurrentes sin otra causa conocida. Existen unos criterios clínicos y de laboratorio para la definición de SAF primario (Tabla), por lo que al menos debe cumplirse un criterio clínico y un criterio de laboratorio para hacer el diagnóstico. No se establecen límites en el intervalo transcurrido entre un episodio clínico y un resultado positivo de laboratorio.

Existen unos criterios definidos de exclusión del SAF [11]:

- Eritema malar.
- Lupus discoide.
- Úlceras orofaríngeas.
- Artritis franca.
- Pleuritis (en ausencia de embolia pulmonar o fallo cardíaco).
- Pericarditis (en ausencia de infarto agudo de miocardio o uremia).
- Proteinuria persistente > 500 mg/día debida a glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos.
- Linfopenia < 1.000/mm³.
- Anticuerpos anti-ADN y/o anti-Ena.
- ANA > 1:320.
- Tratamiento con fármacos que inducen AAF.

Se recomienda un tiempo de seguimiento de al menos cinco años antes de establecer el diagnóstico de SAF primario, fundamental-

mente por la posibilidad de que algunos casos acaben cumpliendo criterios de LES.

Las complicaciones neurológicas de este síndrome son muy frecuentes y diversas; el territorio cerebrovascular es el territorio arterial más afectado en forma de AIT o infarto cerebral, con una elevada incidencia de demencia multiinfarto. Mucho más raro es el infarto espinal. Otras manifestaciones neurológicas asociadas incluyen trombosis venosas, crisis convulsivas, corea y migraña, entre otras.

La paciente, cuyo caso presentamos, sufrió un infarto en el territorio de la arteria espinal anterior y posteriormente se demostró la presencia de títulos elevados de anticuerpos anti-cardiolipina IgG (> 100), así como la presencia de anticoagulante lúpico, por lo que cumple los criterios de SAF. Desde que se inició el cuadro, hace 20 años, no ha vuelto a presentar nuevos fenómenos trombóticos ni otra sintomatología como artralgias, erupción cutánea, úlceras mucosas o serositis; por lo tanto, a pesar de presentar ANA a títulos bajos y anticoagulante lúpico positivo, no cumple criterios de LES ni, en principio, de otra enfermedad conocida, ni tampoco criterio alguno de exclusión de SAF primario, por lo que se trata de un SAF primario.

Lo inusual de nuestra paciente reside en su evolución, un comienzo precoz, a los 13 años de edad, con un infarto medular—mucho menos frecuente que los infartos cerebrales— y una posterior evolución ‘benigna’ sin presentar eventos clínicos compatibles con fenómenos trombóticos ni abortos, a pesar de que no recibía tratamiento antiagregante o anticoagulante.

N. Raña-Martínez^a, M.A. Mouriño-Sestelo^a,
A.P. Suárez-Gil^a, M. Castro-Del Río^a,
M. Puig-Sáez^b

Aceptado tras revisión externa: 04.11.08.

^a Servicio de Neurología. ^b Servicio de Radiología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra, España.

Correspondencia: Dra. Natividad Raña Martínez. Servicio de Neurología. Hospital Provincial de Pontevedra. Doctor Loureiro Crespo, 2. E-36001 Pontevedra. E-mail: nat.ran@orangemail.es

BIBLIOGRAFÍA

- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-63.
- Brey RL, Gharavi AE, Lockshin MD. Neurologic complications of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 833-50.
- Brey RL, Hart RG, Sherman DG, Tegeler CH. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990; 40: 1190-6.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11.
- Levine SR, Deegan MJ, Futrell N, Welch KMH. Cerebrovascular and neurologic disease asso-

ciated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 1990; 40: 1181-9.

- Levine SR, Brey RL, Joseph CLM, Havstad S. Risk or recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. *Stroke* 1992; 23 (Suppl 2): I29-32.
- The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group (APASS). Antiphospholipid antibodies and subsequent thromboocclusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291: 576-84.
- Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, Ciavarella N, Mazzucconi MG, Shinco PC, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med* 1996; 100: 530-6.
- Gattorno M, Falcini F, Ravelli A, Zulian F, Buoncompagni A, Martini G, et al. Outcome of primary antiphospholipid syndrome in childhood. *Lupus* 2003; 12: 449-53.
- Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome. A systematic review. *JAMA* 2006; 295: 1050-1.
- Piette JC, Wechsler B, Frances C, Papo T, Godeau P. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20: 1802-3.

Síndrome de Horner secundario a anestesia epidural

El síndrome de Horner es un trastorno por alteración del sistema simpático ocular caracterizado por la tríada de miosis, ptosis y enoftalmos, al que puede asociarse vasodilatación facial, anhidrosis y congestión nasal. El largo y sinuoso recorrido del simpático ocular hace que pueda verse dañado en múltiples localizaciones y por causas muy diversas [1]. La presencia de anhidrosis sugiere que la lesión es preganglionar, es decir, entre la salida de la médula espinal por las raíces C8-D1 hasta su llegada al ganglio cervical superior [2]. La posibilidad de desarrollar un síndrome de Horner durante la anestesia epidural es una etiología poco conocida, pero no infrecuente, y en algunas series puede llegar al 0,4% de los casos [3]. Describimos un caso clínico y revisamos su fisiopatología.

Mujer de 32 años, primigesta, con antecedentes de migraña sin aura y escoliosis con concavidad izquierda. Índice de masa corporal de 25,6. Ingresó en el hospital a las 38 semanas de gestación por parto tras la rotura espontánea de la bolsa amniótica.

Durante la fase de dilatación se solicitó anestesia epidural. Se colocó un catéter epidural en el interespacio L3-L4 mediante aguja tipo Tuohy de 17 gauge usando la técnica de pérdida de resistencia al suero salino. Debido a dificultades técnicas, fue preciso llevar a cabo tres pinchazos hasta localizar adecuadamente el espacio epidural. Tras colocar a la paciente en decúbito lateral izquierdo para evitar la

hipotensión materna, se inició una infusión continua a través del catéter epidural de ropivacaína al 0,15% a una velocidad de 10 mL/h. A los 30 minutos de comenzar la infusión el paciente notó una disminución de la visión en el ojo izquierdo y acorchamiento en el miembro superior izquierdo. La exploración neurológica puso de manifiesto un síndrome de Horner izquierdo (miosis, ptosis palpebral y enoftalmos) asociado a anhidrosis de esa hemisfera. La agudeza visual y el resto de pares craneales fueron normales, así como las funciones corticales. No se evidenció déficit motor. Presentaba una anestesia con nivel D3 en el lado derecho y C6 en el lado izquierdo.

Se colocó a la paciente en decúbito supino y se disminuyó el ritmo de infusión de ropivacaína a 5 mL/h; el síndrome de Horner y las disestesias del brazo izquierdo desaparecieron en el curso de dos horas. Una hora después dio a luz un varón sano con un Apgar al primer minuto de 10.

Se cree que el síndrome de Horner asociado a la anestesia epidural está producido por el bloqueo de las fibras simpáticas en el ganglio estrellado [4]. Esta complicación es más prevalente en las embarazadas debido a la ingurgitación de las venas epidurales que se potencia por las contracciones uterinas. Esto provoca una reducción del volumen del espacio epidural y del líquido cefalorraquídeo, lo que condiciona una mayor facilidad para la migración craneal del anestésico local [5].

Las disestesias en el miembro superior izquierdo se debieron a la afectación de las raíces cervicales. La afectación del lado izquierdo, que es sobre el que se apoyaba la paciente, implica que la extensión del anestésico local venía dada por la gravedad, aunque tampoco se puede descartar la lateralización del catéter respecto al plano de la punción, a veces favorecida por la presencia de tabiques en el espacio epidural [6]. No parece probable que la escoliosis con concavidad izquierda pueda ser el factor fundamental para esta complicación, aunque podría contribuir a ello.

El síndrome de Horner secundario a anestesia epidural tiene un curso benigno, con desaparición de la clínica en el transcurso de varias horas [7]. Esta complicación siempre hay que tenerla en mente, ya que si la clínica es congruente, podremos evitar la realización de pruebas diagnósticas o tratamientos innecesarios, pues la evolución resulta favorable y el cuadro se resuelve totalmente en cuestión de horas [8].

P.E. Jiménez-Caballero

Aceptado tras revisión externa: 10.10.08.

Servicio de Neurología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo, España.

Correspondencia: Dr. Pedro Enrique Jiménez Caballero. Murillo, 14. E-45593 Bargas (Toledo). Fax: +34 925 269 258. E-mail: pjimenez1010j@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

- Jiménez-Caballero PE, Marsal-Alonso C, Álvarez-Tejerina A. Síndrome de Horner como primera manifestación del cáncer de *cavum*.