

Abad Royo JM*
 Alonso Alonso ML*
 Pérez Sánchez A*
 Chamizo García JJ*
 Barba Díaz L**
 Jiménez F**
 Martínez P**
 Herrero JJ***

*Servicio ORL Hosp. Militar Zaragoza

**Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Militar de Zaragoza

***Servicio de Radiología del Hospital Militar de Zaragoza

Leiomioma sarcoma en cabeza y cuello

Leiomyosarcoma head and neck

RESUMEN

Los tumores derivados del músculo liso son raros en cabeza y cuello. Añadimos a los descritos el caso de una paciente de 70 años de edad que acudió a consulta con una tumoración latero cervical izquierda, cuyo diagnóstico histológico fue de leiomioma sarcoma (LMS). Discutimos la posibilidad de tratarse de un tumor primario o de una metástasis de otro origen, teniendo en cuenta que los LMS son más frecuentes en otras áreas como el aparato genital femenino o tubo digestivo. Revisamos la bibliografía de casos similares publicados en área de cabeza y cuello, poniendo especial interés en su pronóstico y tratamiento.

PALABRAS CLAVE:

Sarcoma, leiomioma sarcoma, Tumor de músculo liso.

SUMMARY

The tumours from smooth muscle are uncommon in head and neck. We add to literature the case of a 70 year-old woman with a left latero cervical tumour, whose histologic diagnostic was leiomyosarcoma (LMS). We discuss the possibility to be a primary tumour or a metastasis of another origin, because the LMS is more frequent in other areas like the feminine genital apparatus or alimentary canal. We revise the bibliography of similar cases published in head and neck area, with special interest in their presage and treatment.

KEY WORDS:

Sarcoma, leiomyosarcoma, Tumor of smooth muscle.

Introducción

Los leiomiomas (LMS) son neoformaciones malignas que se originan del músculo liso. Dado que estos tumores pueden originarse de la pared, tanto de grandes vasos como de los pequeños vasos, en teoría podemos hallarlos en cualquier parte del cuerpo. Los LMS se dan también en vísceras, como por ejemplo el útero o el tubo digestivo, derivando del propio músculo liso o de los vasos que allí se encuentran. Los LMS aparecen con cierta frecuencia en retroperitoneo donde se comportan como neoplasias especialmente agresivas. En cabeza y cuello son menos frecuentes, debido a que no existe proporcionalmente tanto músculo liso, aunque por este motivo, se pueden encontrar en esófago y tráquea y, por supuesto, en los numerosos vasos sanguíneos de la región.

Los LMS se estudian dentro del conjunto de todos los tumores malignos derivados del mesenquima o sarcomas, en este caso con origen en la fibra muscular lisa. Los sarcomas, en general, también son poco frecuentes en cabeza y cuello, encontrándose más habitualmente en tronco y extremidades. Dentro de todos los sarcomas, los LMS escasa-mente suponen una incidencia menor del 10 %. (1).

Para los que no somos expertos en anatomía patológica, podríamos decir que los LMS tienen cierto parentesco, aunque no deben ser confundidos, con los sarcomas cuyo origen es el músculo estriado, como el fibromioma sarcoma o el rabdomioma sarcoma, este último el más común en la infancia.

Conceptualmente en cabeza y cuello, el LMS puede aparecer como tumor primario o metastásico. En este último caso, si se encuentra otro tumor, cuyo origen fundamentalmente visceral, como puede ser por ejemplo en útero, donde estadísticamente es más frecuente y generalmente más benigno (2,3)

Como en la mayor parte de los sarcomas, no se conoce la causa por la que aparecen estos tumores, aunque en el caso del LMS de cabeza y cuello se han descrito a los años de un tratamiento previo con radioterapia de un tumor anterior distinto. (4,5)

La distribución en cuanto al sexo está equilibrada al 50%.

Los LMS pueden aparecer en todas edades de la vida. La mayor parte de los casos descritos corresponden a adultos, sin embargo, De Saint (6) publica una serie de 20 pacientes de menos de 16 años con LMS de tejidos blandos. (11 niñas y 9 niños). El menor era un niño de 4 años. En cuanto a la distribución, el 30 % aparecen en el tronco, el 25% en cabeza y cuello, en miembros inferiores el 25 % y en miembros superiores el 20 %. Sólo hubo dos casos de posterior recurrencia local, uno con progresión a gran lesión local pero sin metástasis. El 85 % fueron lesiones de bajo grado histológico.

Según esta revisión, parece ser que el LMS en los niños tiene menos agresividad que los estudios que hacen referencia a los hallados en adultos. No obstante, el LMS es muy infrecuente en la infancia, de hecho no debemos de

olvidar que, en los niños, el sarcoma más frecuente es el rhabdomioma de origen músculo estriado, y dentro de este, la variante rhabdomioma embrionario (7).

Dentro del territorio cabeza y cuello, en el lugar (8) que con mayor frecuencia aparecen casos de LMS es fundamentalmente en la mucosa oral (9). También hay casos descritos, aunque en menor número, en mucosa nasal, en faringe y laringe (10,11) –ya sean primarios o metastásicos-. Así como en tráquea, esófago cervical y, por proximidad podríamos citar aquí, mediastino superior. Fuera del contexto de vía aero digestiva, se encuentran LSM en el resto del cuello, ya sean fundamentalmente primarios o, en menos casos, metastásicos: en espacio parafaríngeo, entre las fascias musculares, subcutáneos o dentro de glándulas salivares(12,13), e incluso, en la glándula tiroides. (14,15)

Caso Clínico

Nuestro caso es en una paciente de 70 años. Destaca entre sus antecedentes de interés, que fue operada, 5 años antes, de una tumoración benigna en la parte interna de la rodilla derecha, cuyo diagnóstico anatómico patológico, según informe, es "tumoración de células fusiformes, con delimitación pseudocapsular de características histológicas benignas". En la actualidad, la cicatriz de dicha intervención no hace sospechar recidiva. Fue tratada de úlcera gastroduodenal. Sufrió hace unos años, infarto cerebral sin secuelas aparentes. Refiere otras enfermedades, como megarecter y megavejiga; está diagnosticada de pequeño meningioma en esfenoides; y toma tratamiento hormonal por hipotiroidismo.

Fue remitida por su endocrino, al que acudió al aparecerle un "bulto molesto" en el cuello, que ella relacionó con el tratamiento para el hipotiroidismo. Este bulto consistía en una tumoración latero cervical izquierda en la cadena retro espinal, por debajo del músculo ECM, dura y ligeramente dolorosa a la palpación, de unos dos centímetros de diámetro y con movilidad horizontal sobre planos profundos.

El resto de exploración ORL fue normal: faringoscopia, laringoscopia, fibroscopia de cavum y palpación de otras regiones cervicales. No existía ninguna relación, ni proximidad con glándula tiroides.

Se realizó PAAF que fue sugestiva de malignidad, apuntando a un posible origen nervioso.

La RNM cervical pone de manifiesto la tumoración descrita. (Figuras 1, 2 y 3). El informe radiológico sugiere el diagnóstico diferencial de adenopatía, neurinoma, o cualquier otro tipo de tumoración. Nos llamó la atención la señal, en el T2 de la RNM, de la yugular interna próxima a la tumoración, interpretándola como posible trombosidad de la misma, por lo que realizamos estudio ECO doppler, que demostró que no había tal trombosidad, siendo un vaso completamente permeable. En dicha RNM, se apunta la existencia de otras adenopatías de menor tamaño en ambos lados del cuello que captan señal.



Figura 1: RNM axial. Tumoración que asienta por debajo del ECM y por detrás de la yugular interna izquierda, cuya señal T2 es diferente a la derecha.

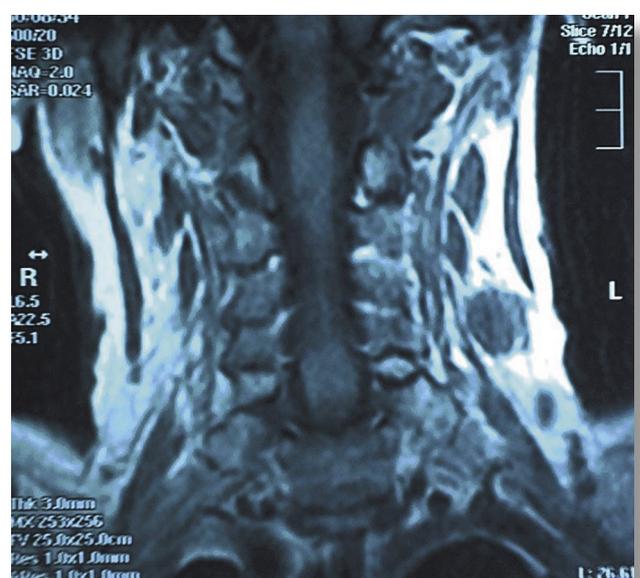


Figura 2: RNM coronal. Esta proyección sugiere la posibilidad de tratarse de un neurinoma de una raíz nerviosa cervical.

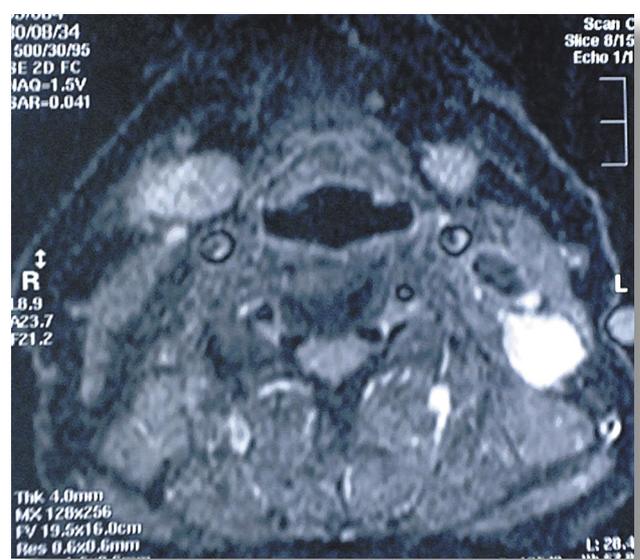


Figura 3: Imagen RNM contrastada por sustracción.

El estudio preoperatorio incluye una radiografía de tórax que no presenta patología evidente.

Se decidió realizar exéresis de la tumoración mediante anestesia general con doble intención: diagnóstica y terapéutica. La extirpación fue completa debido a la definición de sus límites, aunque varios nervios del plexo cervical sensitivo y algunas fibras musculares del ECM estaban infiltrados e incluidos en la masa patológica, que tenía una consistencia de dureza pétreo, dando el aspecto quirúrgico macroscópico de un posible, tal como apuntaba la PAAF, neurinoma con características de malignidad. No estaba infiltrada la rama posterior del espinal, y la tumoración pudo ser despegada con relativa facilidad de una yugular interna, que lejos de estar trombosada, era absolutamente normal. En el tejido graso peritumoral se encontraron varias adenopatías pequeñas de aspecto normal incluyéndose en la pieza quirúrgica.

El informe de anatomía patológica describe una pieza de resección quirúrgica de 4 cm de diámetro, dentro de la que aparece un nódulo circunscrito por un fino perímetro conectivo. Se encuentra constituido por una densa proliferación celular, de hábito fusiforme, con marcada atipia nuclear y elevada actividad mitótica (fig 4); células dispuestas en diversas direcciones, formando ocasionalmente empalizadas celulares y frecuentes áreas de necrosis. La celularidad tumoral expresa filamentos intermedios de actina músculo liso específica, de manera difusa (fig. 5).

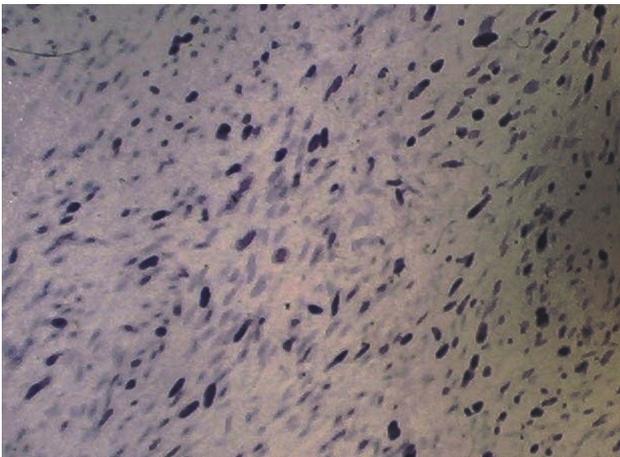


Figura 4: Elevada actividad mitótica, puesta de manifiesto mediante identificación de la expresión de proteína Ki-67, presente en las células incluidas dentro del ciclo celular (marcaje nuclear; Técnica de peroxidasa; 10x).

Por todo ello, concluye el informe etiquetándolo de LEIOMIOSARCOMA.

Ante este diagnóstico, hemos considerado conveniente completar el tratamiento local mediante radioterapia cervical mientras completamos el estudio de extensión.

Con esta finalidad se realizó estudio ginecológico, que fue normal. Se solicitó ECO y TAC abdominal encontrándose dos zonas hipodensas en hígado, que fueron definidas por el radiólogo como compatibles con metástasis, y no se encontraron hallazgos patológicos en región pélvica.

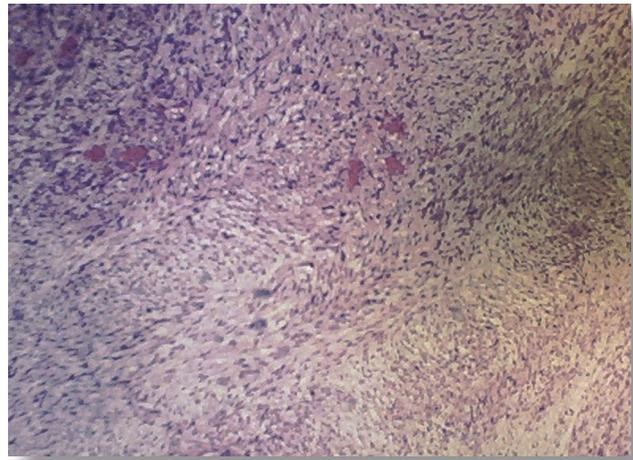


Figura 5: Expresión tumoral de Actina músculo liso específica (Marcaje citoplasmático; Técnica de peroxidasa; 10x).

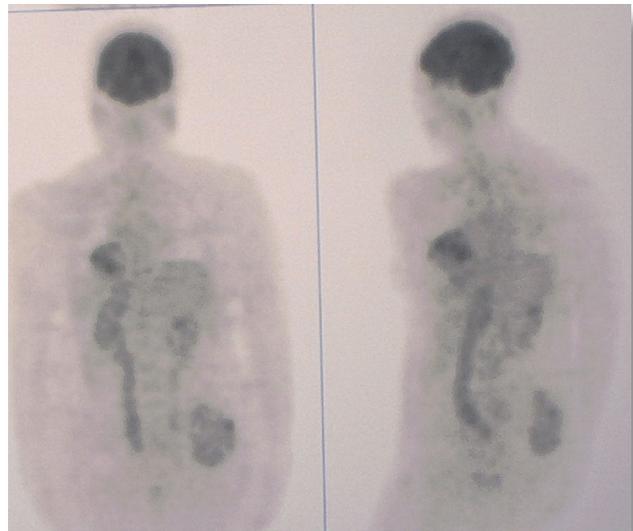


Figura 6: PET. No se aprecia actividad en cuello, tampoco en hígado, pero sí en región glútea izquierda.

Se realizó un estudio mediante PET, (figura 6) para aclarar las imágenes hepáticas y otras posibles lesiones ocultas. En dicho estudio, no se encuentra actividad en región cervical, asiento de la lesión extirpada; ni tampoco en hígado donde aparecían las imágenes hipodensas descritas. Si aparece una imagen de hipercaptación sospechosa de malignidad en glúteo izquierdo, pendiente de diagnóstico.

Se realizó TAC craneal, detallándose que la imagen del meningioma antes comentado permanecía igual que en estudios anteriores.

La cicatriz de la pierna, donde se extirpo el tumor muscular descrito en los antecedentes, no muestra signos de recidiva.

Según la clasificación TNM para sarcomas (20). Nuestra paciente se encontraría en un T1,N0,M0, G3 (alto grado). Estadío III, si estamos ante un tumor primario y único; o en un Estadío VI b, si se demostrasen que las lesiones en glúteo son también malignas.

Discusión

El caso que presentamos es reciente y, por tanto, permanece abierto en cuanto a los aspectos de pronóstico y supervivencia, que tratamos más abajo. La revisión bibliográfica en un caso infrecuente como este, nos puede resultar muy útil para orientar nuestra actitud terapéutica.

El estudio de imagen es imprescindible en toda tumoración cervical, pero los hallazgos que podemos encontrar en estas imágenes TAC y RNM de cuello no son específicos en cuanto al tipo de tumor, aunque sí altamente orientadores. En este caso se realizó RNM. Esta, según algunos, define mejor los límites de la lesión que la TAC, aunque la especificidad de la lesión sigue quedando en manos del patólogo. (16) La utilidad de las pruebas de imagen es indudable para la planificación del posterior tratamiento quirúrgico y posible aplicación de radioterapia.

Según autores (17), el pronóstico del LMS, viene correlacionado con el tamaño y actividad mitótica, pero sobre todo con la profundidad: pues mientras que las localizaciones superficiales raramente metastatizan, las profundas de partes blandas lo hacen en un 30 % de los casos.

La distinción histológica entre leiomioma y leiomioma se basa fundamentalmente en la presencia de necrosis o hemorragia en éste último caso, así como también en la mayor densidad celular y actividad mitótica (18).

Es difícil encontrar series amplias de LMS, que nos orienten sobre el pronóstico clínico, que asegure el tratamiento quirúrgico y radioterápico empleado en nuestra paciente, por lo que tenemos que recurrir al estudio en conjunto de todos los sarcomas, aunque estos constituyen, como sabemos, un grupo de enfermedades demasiado heterogéneo.

En este sentido, una de las revisiones más amplias sobre el tema lo encontramos en un artículo publicado por Zagars (19) sobre 1225 sarcomas tratados en el "Anderson Cancer Center de Houston". El estudio se centra en 225 casos tratados, como nuestro caso, mediante cirugía conservadora y tratamiento complementario con radioterapia, con los siguientes resultados:

La Supervivencia media fue de 9,5 años. El Control local de la enfermedad a los 5, 10 y 15 años, fue del 83 %, 80 % y 79 % respectivamente. Los factores predictivos de mayor riesgo de recurrencia local fueron: positiva o incierta resección de márgenes; localización en cabeza y cuello o en partes profundas del tronco; pacientes mayores de 65 años; histopatología de histiocitoma, neurogénico o epitelioide; medida del tumor superior a 10 cm; grado histopatológico. Libre de metástasis a los 5, 10 y 15 años, se encontraban el 71 %, 68 % y 66 % respectivamente. Fueron predictivos de metástasis: el alto grado histológico; el tamaño superior a 5 cm; histología de leiomioma, rhabdomioma, sarcoma sinovial o sarcoma epitelioide.

En este estudio se apunta que el LMS, del que aquí tratamos, tiene cierta tendencia a producir metástasis a distancia por encima de otros sarcomas.

También podemos decir que el tratamiento quirúrgico, en los casos que la lesión es única, aunque no implique una exéresis radical excesiva, junto con la radioterapia obtiene un buen control de la enfermedad sarcomatosa y una estimable supervivencia.

Backer (20), sobre una serie de 44 sarcomas con características homogéneas tratados con cirugía y/o radioterapia, da mayor importancia a la radicalidad quirúrgica y a la combinación cirugía radioterapia como tratamientos más eficaces. La supervivencia media era más modesta en esta serie, 79 meses.

La utilidad de la quimioterapia (21) es más discutida en el tratamiento de los sarcomas, aunque excepcionalmente se ha utilizado con carácter paliativo, en modalidad intraarterial y en combinación con radioterapia, logrando respuestas parciales y prolongando la supervivencia en casos en los que no ha sido posible la exéresis quirúrgica. La respuesta a quimioterapia convencional es escasa o nula para esta enfermedad cuando está extendida con diversas metástasis.

Conclusión

Nos encontramos ante un diagnóstico de LMS reciente y, por lo tanto, es un caso clínico abierto. Se trata de un tumor raro en el área cabeza y cuello.

El patólogo sigue siendo el principal protagonista en el diagnóstico de los tumores, sea cual sea su origen. El área cabeza y cuello es asiento de tumores raros cuyo comportamiento es radicalmente distinto según su estirpe.

El pronóstico de estos LMS, depende de la histología, de la profundidad de localización, del tamaño, así como de la posible extensión en otros lugares del cuerpo.

Son enfermedades en las que el médico ORL cumple fundamentalmente una labor de colaboración diagnóstica y orientación terapéutica, siendo la imagen, la PAAF y la biopsia (completa si es posible) nuestras principales armas.

Bibliografía

1. Rosenberg SA, Suit HD, Baker LH, Rosen G. Los sarcomas de partes blandas y de los huesos. En *Cáncer. Principios prácticos de oncología*. DeVita, Hellman, Rosenberg. Salvat Ed. Tomo II. 1984: 972
2. Dequanter D, Lothaire P, Larsimont D, De Saint-Aubain de Somerhausen N, Andry G. Intrathyroid metastasis: 11 cases. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2004 May; 65(3):205-8.
3. Burgos Sánchez AJ, Papi M, Talavera J, Trigueros M. Metástasis in submandibular gland from a leiomyosarcoma of the uterus. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2002. Jan;53(1):67-70.
4. Demirkan F, Unal S, Cenetoglu S, Cinel L. Radiation-induced leiomyosarcomas as second primary tumours in the head and neck region: report of 2 cases. *Oral Maxillofac Surg*. 2003 Feb; 61(2):259-63.
5. Sedghizadeh PP, Angiero F, Allen CM, Kalmar JR, Rawal Y, Albright EA. Post-irradiation leiomyosarcoma of the maxilla: report of case in a patient with prior radiation treatment for retinoblastoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004 Jun; 97(6):726-31.

6. De Saint Aubain Somerhausen N, Fletcher CD. Leiomyosarcoma of soft tissue in children: clinicopathologic analysis of 20 cases. *Am J Surg Pathol.* 1999 Jul; 23(7):755-63
7. Sivanandan R, Kong CS, Kaplan MJ, Fee WE Jr, Thu-Le Q, Goffinet DR, Laryngeal embryonal rhabdomyosarcoma: a case of cervical metastases 13 years after treatment and a 25-year review of existing literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Oct; 130(10): 1217-22.
8. Montgomery E, Goldblum JR, Fisher C. Leiomyosarcoma of the head and neck: a clinicopathological study. *Histopathology.* 2002 Jun; 40(6):518-25.
9. Lo Muzio L, Favia G, Farronato G, Piattelli A, Maiorano E. Primary gingival leiomyosarcoma. A clinicopathological study of 1 case with prolonged survival. *J Clin Periodontol.* 2002 Feb;29(2): 182-7
10. Pérez Villa J, Muntané MJ, Del Prado Venegas M, Viladot J. Leiomyosarcoma de laringe. A propósito de un nuevo caso. *Acta otorrinolaringol Esp* 2001; 52: 254-257.
11. Sindwani R, Matthews TW, Thomas J, Venkatesan VM. Epithelioid leiomyosarcoma of the larynx. *Head Neck.* 1998 Sep;20(6):563-7.
12. Kang J, Levinson JA, Hitti IF. Leiomyosarcoma of the parotid gland: a case report and review of the literature. *Head Neck.* 1999 Mar;21(2):168-71.
13. Burgos Sánchez AJ, Papi M, Talavera J, Trigueros M. Metástasis in submandibular gland from a leiomyosarcoma of the uterus. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2002. Jan;53(1):67-70.
14. Dequanter D, Lothaire P, Larsimont D, De Saint-Aubain de Somerhausen N, Andry G. Intrathyroid metastasis: 11 cases. *Ann Endocrinol (Paris).* 2004 May; 65(3):205-8.
15. Ozaki O, Sugino K, Mimura T, Ito K, Tamai S, Hosoda Y. Primary leiomyosarcoma of the thyroid gland. *Surg Today.*1997;27(2):177-80.
16. Patel SC, Silbergleit R, Talati SJ. Sarcomas of the head and neck. *Top Magn Reson Imaging.* 1999 Dec; 10(6): 362-75.
17. Fields LP, Helwing EB: Leiomyosarcoma of the skin and subcutaneous tissue. *Cancer* 1981; 47:156-169.
18. Stout AP, Hill WT. Leiomyosarcoma of the superficial soft tissue. *Cancer* 1958; 11:844-854.
19. Zagars Gk, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, Evans HL. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 225 patients. *Cancer.* 2003 May 15;97(10):2530-43.
20. Barker JL Jr, Paulino AC, Feeney S, McCulloch T, Hoffman H. Locoregional treatment for adult soft tissue sarcomas of the head and neck: an institutional review. *Cancer J.* 2003 Jan-Feb; 9(1): 49-57.
21. Tokiya R, Imajo Y, Yoden E, Hiratsuka J, Kobatake M, Gyoten M, Imai S, Kajihara Y. A long-term survivor of leiomyosarcoma around the right side of the base of the skull: effective radiotherapy combined with intraarterial chemotherapy. *In J Clin Oncol.* 2002 Feb;7(1):57-61

Correspondencia

J. M. Abad Royo
Nicolás Guillén, 4 - 1.º E
50015 Zaragoza

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: Rupafin 10mg Comprimidos. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene: 10mg de rupatadina (como fumarato). **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido. Comprimidos redondos de color salmón claro. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Tratamiento de los síntomas asociados a la rinitis alérgica estacional y perenne. **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** Adultos y adolescentes (mayores de 12 años) La dosis recomendada es de 10mg (un comprimido) una vez al día, con o sin alimento. Ancianos Rupafin debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos. Niños No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de rupatadina en pacientes menores de 12 años. Pacientes con insuficiencia renal o hepática Dado que no hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal o hepática, actualmente no se recomienda el uso de Rupafin 10mg Comprimidos en estos pacientes. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a rupatadina o a cualquiera de los excipientes. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:** No se recomienda el uso de Rupafin 10mg Comprimidos en combinación con ketoconazol, eritromicina o cualquier otro inhibidor potencial del isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, ya que estos principios activos aumentan las concentraciones plasmáticas de rupatadina. Rupafin 10mg Comprimidos debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos (más de 65 años). Aunque en los ensayos clínicos realizados no se observaron diferencias en la eficacia o seguridad, debido al bajo número de pacientes incluidos, no puede excluirse una mayor sensibilidad en algunos individuos. **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:** La administración concomitante de rupatadina y ketoconazol o eritromicina aumenta 10 veces y 2-3 veces respectivamente la exposición sistémica a rupatadina. Por tanto no se recomienda el uso de rupatadina con estos fármacos y, en general, otros inhibidores del isoenzima CYP3A4. Estas modificaciones no se acompañaron de efectos en el intervalo QT ni se asociaron con un aumento de los efectos adversos en comparación con los fármacos administrados por separado. No se han realizado estudios "in vivo" con otros substratos distintos a ketoconazol o eritromicina. **Interacción con alcohol:** La administración concomitante de alcohol y 10 mg de rupatadina produjo efectos marginales en algunos ensayos sobre la función psicomotora que no fueron significativamente distintos a los efectos producidos por una ingesta única de alcohol. Con una dosis de 20 mg de rupatadina se observó un incremento de los efectos producidos por el alcohol. **Interacciones con otros depresores del Sistema Nervioso Central:** Como ocurre con otros antihistamínicos no puede excluirse la interacción con fármacos depresores del Sistema Nervioso Central. **EMBARAZO Y LACTANCIA:** No hay datos clínicos sobre la exposición a rupatadina durante el embarazo. Los estudios llevados a cabo en animales no mostraron efectos perjudiciales directos o indirectos respecto al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo. Las mujeres embarazadas no deberían utilizar rupatadina a menos que los potenciales efectos beneficiosos para la madre justifiquen el riesgo potencial para el feto. No hay estudios clínicos controlados que den información sobre si rupatadina se excreta en la leche humana, por lo que no debe utilizarse durante el período de lactancia a menos que los potenciales efectos beneficiosos para la madre justifiquen el riesgo potencial para el lactante. **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:** La administración de 10mg al día de rupatadina no ha mostrado efectos significativos sobre la función del sistema nervioso central en estudios específicos sobre la función psicomotora, no obstante, el paciente deberá tener precaución al conducir o manejar maquinaria, hasta que no se establezca cómo le puede afectar la toma de rupatadina de forma individual. **REACCIONES ADVERSAS:** En los estudios clínicos llevados a cabo las reacciones adversas atribuibles a Rupafin 10mg Comprimidos se comunicaron en un 8% de pacientes más que en los tratados con placebo. Los acontecimientos adversos y sus frecuencias, una vez restadas las incidencias en el grupo placebo, fueron, en orden decreciente: Frecuentes (> 1/100, ≥1/10): somnolencia, astenia, fatiga. Infrecuentes (> 1/1000, ≥1/100): sequedad de boca, faringitis, dispepsia, aumento de apetito, rinitis. **SOBREDOSIS:** No se han comunicado casos de sobredosis. Una ingestión accidental de dosis muy elevadas debería ser tratada sintomáticamente junto a las medidas de soporte necesarias. **INCOMPATIBILIDADES:** No procede. **PERÍODO DE VALIDEZ:** 3 años. **PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:** Mantener el envase en el embalaje exterior. **NATURALEZA Y CONTENIDO DEL RECIPiente:** Blisters de PVC/PVDC/aluminio. Envases de 20 comprimidos. **INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN:** Ninguna especial. **PRESENTACIÓN Y PVP IVA 4:** Rupafin 10 mg 20 comprimidos: 11,99 € **ESTIMACION DEL COSTE TRATAMIENTO:** 0,60 €/día **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Financiable por la Seguridad Social. **GRUPO URIACH.** J. Uriach & Cía., S.A. Av. Camí Reial 51-57 08184 Palau-solità i Plegamans (Barcelona-España) **FECHA DE REVISIÓN DE TEXTO:** Octubre 2002