

11236  
15  
2eje.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

## FACULTAD DE MEDICINA

### DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE  
CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"  
DE LA MEDICINA  
I. S. S. S. T. E.  
DEPARTAMENTO DE  
SERVICIOS ESCOLARES  
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO  
MDMR

### I. S. S. S. T. E.

### DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA

## "ALTERACIONES HISTOLOGICAS DE LA MUCOSA NASAL POR EL EMPLEO DE VASOCONSTRICTORES TOPICOS: ESTUDIO EXPERIMENTAL"

### TESIS DE POSTGRADO Para obtener el Título de Especialista en OTORRINOLARINGOLOGIA

p r e s e n t a

### DRA. NORMA KARINA LOPEZ SANABRIA

México, D. F.

1994

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASESOR Y PROFR. TITULAR DEL CURSO

  
DR. HECTOR RAMIREZ OJEDA

OTORRINOLARINGOLOGO  
JEFE DEL DEPTO. DE OTORRINOLARINGOLOGIA

DIVISION DE CIRUGIA

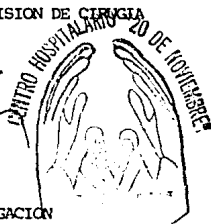
  
DR. ROBERTO REYES MARQUEZ

COORDINADOR DE ENSEÑANZA DE LA DIVISION DE CIRUGIA

ENSEÑANZA E INVESTIGACION

  
DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ

COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



INVESTIGACION Y DIVULGACION

  
DR. ERASMO MARTINEZ CORDERO

JEFE DE LA OFNA. DE INVESTIGACION Y DIVULGACION

JEFATURA  
DE ENSEÑANZA

#### A MIS PADRES

Por darme su ejemplo, por su confianza, apoyo, comprensión, amor y cariño; por cuidarme y guiarme; por su esfuerzo y sus consejos para salir adelante; por enseñarme a valorar y apreciar lo que tengo en la vida. Con todo mi cariño, respeto y agradecimiento.

#### A MIS HERMANOS

Oscar, Eric, Marco, Yéssica; por ser un incentivo para seguir adelante, y compartir conmigo tantas y tan variadas experiencias, por ser parte de mi vida.

## A MIS MAESTROS

Por transmitirme sus conocimientos de manera desinteresada, sembrar en mí la inquietud del estudio y por --  
saber encauzarme en el camino de la superación.

A todas aquellas personas que con su orientación, -  
apoyo, consejos y valiosa colaboración, hicieron posible  
la realización de este trabajo; mi más sincero agradeci--  
miento.

## I N D I C E

I. RESUMEN . . . . .	2
II. INTRODUCCION . . . . .	4
III. MATERIAL Y METODO . . . . .	7
IV. RESULTADOS . . . . .	10
V. DISCUSION . . . . .	13
VI. BIBLIOGRAFIA . . . . .	15

" ALTERACIONES HISTOLOGICAS DE LA MUCOSA NASAL

POR EL EMPLEO DE VASOCONSTRICTORES TOPICOS : ESTUDIO EXPERIMENTAL "

**RESUMEN:**

Existen en la actualidad una gran cantidad de descongestivos -- nasales y su empleo en ocasiones es indiscriminado, posiblemente por la publicidad y disponibilidad de los mismos, ya que son drogas que no requieren prescripción médica; sin embargo son escasos los reportes en relación a los cambios histológicos de la mucosa nasal por el empleo de estos fármacos. Se realizó un estudio prospectivo, comparativo y experimental, en 47 ratones, en los cuales se observaron -- las alteraciones histológicas de la mucosa nasal, ocasionadas por -- fenilefrina, oximetazolina y solución fisiológica; a los cinco días, cuatro y ocho semanas. A los cinco días se observó que la oximetazolina ocasionó mayores cambios histológicos que la fenilefrina; a las cuatro semanas, el grupo de fenilefrina presentó mayores alteraciones que el de oximetazolina, y a las ocho semanas los cambios fueron similares en ambos grupos. En los ratones que recibieron solución -- fisiológica, se identificaron cambios estructurales importantes durante las tres etapas del estudio.



**SUMMARY:**

A lot of nasal decongestants are known today. People have been used them uncontrolled because of easy availability, no prescription is required to get these drugs.

Very few reports are related to histological changes in the -- mucosa, due to these drugs usage.

A prospective, comparative and experimental survey was done with 47 mice. Histological changes in the nasal mucosa were observed due to phenylephrine, oximetazoline and physiologic solution at five --- days, four and eighth weeks.

More histological changes were produced due to oximetazoline than phenylephrine. At four weeks greater changes were presented in the phenylephrine group than the oximetazoline one. At eighth weeks, similar - changes were observed in both groups.

Structural changes were found in those mice which received physio logic solution during 3 survey stages.

## INTRODUCCION:

Cuando el otorrinolaringólogo se enfrenta a patología rinosinusal, en la que la obstrucción nasal constituye un síntoma importante, o bien cuando se requiere de restaurar la función de la trompa de Eustaquio para el tratamiento de diversas alteraciones otológicas, es usual el empleo de descongestivos nasales en forma sistémica o tópica ( 1, 2 ). Dentro de estos últimos, en la actualidad existe una gran variedad de aminas simpaticomiméticas que han sido empleadas con este objetivo ( 3 ).

Este tipo de medicamentos tienen la capacidad de actuar sobre los receptores alfa adrenérgicos de la capa muscular de los vasos sanguíneos de resistencia y capacitancia. De esta manera producen su efecto final que es la vasoconstricción, por lo que sistémicamente incrementan la resistencia periférica total, lo cual ocasiona un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica, con la consecuente disminución del flujo sanguíneo a órganos vitales, piel, músculo esquelético y vasos renales ( 4, 5, 6 ).

Se han reportado complicaciones sistémicas por el empleo de -- descongestivos nasales tópicos. En el sistema cardiovascular se han observado algunos casos de bloqueo atroventricular, bradicardia, -- síncope y dolor precordial; en el sistema nervioso central, alteraciones como insomnio, ansiedad, parestesias, cefalalgias y mareos; -- problemas visuales como bloqueo de la arteria retiniana, visión borrosa y glaucoma, y algunas otras alteraciones como vómito, dificul

ta respiratoria; y un caso de alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal, por el uso materno de un descongestivo nasal en spray, ya que la absorción sistémica de estos agentes, puede resultar en hipoperfusión por constricción de los vasos uterinos y placentarios ( 7, 8, 9, 10, 11 ).

La aplicación intranasal de estos fármacos, disponibles en forma comercial, produce una rápida y dramática retracción de la mucosa con disminución de la congestión nasal y de la producción de moco, con la consecuente mejoría de la sintomatología obstructiva y drenaje de los senos paranasales.

Así mismo, su empleo por tiempo prolongado puede ir seguido de un fenómeno de rebote llamado rinitis medicamentosa, en la cual la mucosa nasal se hace aun más congestiva y edematosa, observando cambios patológicos como destrucción de cilios, mitocondrias y células epiteliales, dilatación arteriolar y proliferación de glándulas. Por lo anterior en la literatura se recomienda emplear los descongestivos nasales por un periodo no mayor a 5 días, aplicando dos a tres gotas cada 8 hs., lo que equivale por ejemplo a una dosis de 0.023 mg/Kg/día de fenilefrina y 0.0047 mg/kg/día de oximetazolina ( 12, 13, 14, 15, 16 ).

El agente descongestivo tópico ideal, debe tener un efecto rápido y prolongado, sin efectos sistémicos colaterales, y aun no se ha encontrado.

En la práctica clínica cotidiana se observa a menudo, que un --

gran número de pacientes emplea descongestivos nasales por tiempo -- prolongado, debido probablemente a la publicidad y fácil disponibilidad de los mismos. No obstante, en la literatura se reportan escasos estudios sobre los patrones histológicos de la mucosa nasal, que ha sido sometida a la aplicación de vasoconstrictores tópicos ( 16 ).

Este estudio tiene como propósito observar los cambios histológicos de la mucosa nasal de ratones, debidos a la aplicación tópica de dos descongestivos nasales a diferentes periodos de tiempo.

#### MATERIAL Y METODO:

El presente trabajo, consiste en un estudio prospectivo, comparativo y experimental, realizado de septiembre de 1992 a enero de 1993.

Se estudiaron 47 ratones blancos ( *Mus musculus* ) machos, con una edad promedio de dos meses y un peso aproximado de 35g, los cuales se mantuvieron bajo control sanitario en bioterio, con una temperatura ambiente constante.

Se dividieron en tres grupos de manera aleatoria, cada uno con catorce ratones y a su vez se formaron tres subgrupos: Seis ratones para aplicación de fenilefrina, con una dosis de 0.023 microgramos/g/día, seis para oximetazolina con una dosis de 0.0047 microgramos/g/día, y dos para aplicación de solución fisiológica al 0.9%; el grupo control que constó de 5 ratones no recibió ningún tipo de solución, se realizaron determinaciones de pH de moco nasal, así como electrolitos en suero sanguíneo.

El primer grupo de catorce ratones se sacrificó a los cinco días, el segundo grupo a las cuatro semanas y el tercero a las ocho semanas; el grupo control se sacrificó en este último periodo. Se realizaron cortes histológicos para detectar cambios en el epitelio, submucosa y cavidad nasal, los cuales fueron valorados por el mismo patólogo, sin conocer el subgrupo al cual pertenecían. Los grados de alteraciones fueron clasificados de 0 a 4, donde 0 correspondió a estructuras normales y 4 al grado máximo de alteración.

Se realizaron diluciones de los fármacos, para obtener una dosis proporcional a la del humano en la siguiente forma: Fenilefrina al -- 0.25% en dilución 1:90, con una concentración de 0.268 microgramos -- por 10 microlitros, y oximetazolina al 0.05% en dilución 1:90, con -- una concentración de 0.548 microgramos por 10 microlitros, los cuales equivalen a la dosis del medicamento calculada para su administración cada 8 hs. La solución fisiológica se aplicó sin modificar su concentración al 0.9%.

Para la aplicación de los medicamentos y solución fisiológica, se empleó una pipeta automática de 10 microlitros marca OXFORD P 7000 SAMPLER SYSTEM, con puntillas intercambiables, lo que permitió no -- mezclar las soluciones en estudio.

Para el sacrificio, se empleó tiopental sódico a razón de 100-- microgramos/g, por vía intraperitoneal, con el objeto de producir -- depresión respiratoria y paro cardiorrespiratorio, ya que a diferencia de otros anestésicos por inhalación, el tiopental no es irritante para las vías respiratorias, lo que eliminó la posibilidad de modificaciones en los resultados.

Los ratones sacrificados fueron fijados en formaldehído al 4% - amortiguado con pH neutro, y posteriormente fueron preparados cortes de nariz con la técnica de inclusión en parafina. La tinción de los mismos se realizó con hematoxilina y eosina, siendo observados con - microscopía de luz.

Los datos fueron analizados estadísticamente con la prueba de -

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

9

ANOVA de una vía de Kruskal-Wallis, y ANOVA para dos factores, de -  
acuerdo al diseño experimental de dos o más grupos independientes.

**RESULTADOS:**

Los cambios histológicos del primero ( cinco días ), segundo ( cuatro semanas ) y tercer sacrificio ( ocho semanas ), se reportan en la tabla No I.

A los cinco días solo fueron significativas las alteraciones -- epiteliales, siendo mínimas en el grupo de fenilefrina, en donde 5 ratones ( 83.3% ), tuvieron epitelio de características normales, -- mientras que un ratón ( 16.6% ) presentó un grado de adelgazamiento epitelial. En el grupo de oximetazolina, cinco ratones ( 83.3% ) mostraron diferentes grados de adelgazamiento epitelial, y solamente un ratón ( 16.6% ) presentó un grado de metaplasia escamosa (  $p = .007$  ).  
Tabla II.

A las cuatro semanas; en el grupo de fenilefrina, cuatro ratones ( 66.6% ) mostraron diversos grados de adelgazamiento epitelial, y 2 de ellos ( 33.3% ) presentaron metaplasia escamosa de tercer grado. En tanto que el grupo de oximetazolina tuvo 5 ratones ( 83.3% ) con distintos grados de adelgazamiento epitelial y un ratón ( 16.6% ) con -- metaplasia escamosa grado tres. Las modificaciones histológicas observadas en el segundo sacrificio no fueron estadísticamente significativas. Tabla III.

A las ocho semanas; en el grupo de fenilefrina, se observaron 2 ratones ( 33.3% ) con epitelio normal y 4 ( 66.6% ) con metaplasia -- escamosa; en el grupo de oximetazolina, un ratón ( 16.6% ) con epitelio normal, tres ratones ( 50% ) con adelgazamiento epitelial, y dos



( 33.3% ) con grado cuatro de metaplasia escamosa. Tabla IV.

El grupo que recibió solución fisiológica presentó adelgazamiento epitelial moderado en los tres sacrificios, encontrando en el último de ellos, un ratón ( 50% ) con metaplasia escamosa de tercer -- grado.

Se realizó una comparación de las modificaciones observadas entre los tres sacrificios, sin tomar en cuenta el fármaco aplicado en contrando diferencias estadísticamente significativas para el infiltrado submucoso, (  $p = .04$  ) y hemorragia en cavidad (  $p = .001$  ). - Tabla V.

En el grupo control se encontró que dos ratones ( 40% ) tuvieron epitelio normal y tres ( 60% ) presentaron adelgazamiento epitelial leve. Tabla I.

Se analizaron los cambios producidos por los diferentes fármacos en cada estructura independientemente del tiempo de sacrificio, encontrando diferencias significativas en el epitelio (  $p = .07$  ) e infiltrado en cavidad (  $p = .03$  ). Tabla VI.

Mediante la prueba de ANOVA DE DOS FACTORES, se calculó la probabilidad de influencia de los factores fármaco y tiempo en forma individual, así como su interacción para producir alteraciones sobre -- las variables en estudio. El tiempo favoreció el infiltrado submucoso (  $p = .07$  ) y la hemorragia submucosa (  $p = .03$  ) siendo significativo solamente para este último; se observó también que el tipo de fármaco influyó decisivamente sobre los cambios epiteliales, aunque no -

alcanzó valor estadístico (  $p = .06$  ), sin embargo la interacción -- del fármaco y tiempo ocasionó modificaciones importantes en esta estructura, con un valor muy significativo. Tabla VII.

El pH del grupo control fue de 8.5, y los electrolitos séricos-- tuvieron un valor de Na: 169.6 mEq/l, y de K: 13.4 mEq/l.

## DISCUSION:

En la literatura existen escasos reportes en cuanto a los cambios histológicos originados por el empleo de vasoconstrictores locales, y las alteraciones observadas no se describen en la forma referida en este artículo.

En forma general, a los cinco días la oximetazolina ocupó el primer lugar en cuanto a cambios histológicos, seguida por el grupo de solución fisiológica y fenilefrina, siendo el epitelio la estructura que tuvo alteraciones más importantes en forma muy significativa.

A las cuatro semanas, predominaron las modificaciones ocasionadas por el grupo de fenilefrina, seguidas de oximetazolina y solución fisiológica, sin observar diferencias significativas para cada estructura.

A las ocho semanas las alteraciones encontradas en el grupo de fenilefrina y oximetazolina fueron similares, siendo menores con la solución fisiológica.

Con el uso prolongado de los descongestivos nasales se incrementaron paulatinamente los cambios epiteliales, siendo más importantes en el grupo de fenilefrina el cual presentó en el último sacrificio cuatro ratones con metaplasia escamosa; a diferencia del grupo de oximetazolina donde solamente se observaron dos ratones con esta alteración.

Se observó que el tiempo de empleo del fármaco influyó sobre el -

infiltrado y la hemorragia submucosa, y cuando se consideró su interacción con el fármaco, el epitelio fue la estructura que presentó - mayores alteraciones.

El grupo control presentó dos ratones con mucosa nasal de características normales y tres casos con adelgazamiento epitelial leve.

El grupo que recibió solución fisiológica presentó adelgazamiento epitelial moderado durante las tres etapas del estudio, llegando a observarse un ratón con metaplasia escamosa de tercer grado en el último sacrificio. Dentro de los factores que posiblemente influyeron en estos hallazgos se encuentran la concentración electrolítica del moco nasal del ratón y el pH, el cual se observó que no difiere significativamente del humano que es de 8.5; de tal manera que la concentración de electrolitos pudiera ser un factor determinante en las modificaciones observadas; sin embargo éste no pudo ser cuantificado ya que técnicamente no se logró obtener una muestra suficiente de moco nasal para su análisis.

## BIBLIOGRAFIA:

- 1 .- Goodman,G.A., et al. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Médica. 7a Ed. Ed.Médica Panamericana. 1988; Buenos Aires, Argentina. p 174 - 180.
- 2 .- Hayden,G.F., et al. Topical phenylephrine for the treatment of - middle ear effusion. Arch Otolaryngol; 1984 Aug;110(8);p 512-514.
- 3 .- Loebs et al. Handbook of pediatric drug therapy. Springhouse -- Corporation; 1990. U.S.A.
- 4 .- Penna, R.T., et al. Topical decongestants. In: Handbook 07 Non-prescription drugs. 7th edition. Americal Pharmaceutical Association N.W.; 1985. U.S.A. p 135-138.
- 5 .- De Bernardis J.P., et al. A new nasal decongestant: a comparison with oximetazoline. J Pharm Pharmacol; 1987 sep; 39(9): p 760-3.
- 6 .- Berridge, I.L., Roach, A.G., Characterization of alpha adrenoceptors in the vasculature of the canine nasal mucosa. Br J Pharmacol; 1986 Jun; 88(2); p 345 - 54.
- 7.- Burton, B.T., et al. Atrioventricular block following overdose of decongestant cold medication. J Emerg Med; 1985; 2(6); 415-419.
- 8 .- Magargal,L.E., et al. Branch retinal artery occlusion after ---- excessive use of nasal spray. Ann Ophthalmol; 1985 Aug; 17(8); -- p 500-501.
- 9 .- Bradley, J.G. Nonprescription drugs and hypertension which ones affect blood pressure ?. Postgrad Med; 1991 May; 89(6);p196-7 201-2.
- 10.- Glazener,F.,et al. Bradycardia, hipotension and near syncope asso--

- ciated with afrin nasal spray. N Engl J Med; 309(731) p 22.
- 11.-Baxi,L.V., et al. Fetal heart rate changes following maternal - administration of a nasal decongestant. Am J Obstet Ginecol; - 1985; 153: 799 - 800.
  - 12.-Empey D.W., Medder,K.T. Nasal decongestants. Drugs; 1981;21(6)- p 438-443.
  - 13.-Watase T., Okuda,M. The effects of autonomicotropic drugs on --- allergic nasal mucosa. Rhinology; 1986; 24 (3); p 181-186.
  - 14.-Bende,M., Loth,S. Vascular effects of topical oximetazoline on - Human nasal mucosa. J Laryngol Otol; 1986 Mar; 100(3); p 285-288.
  - 15.-Wang,J.U. Studies of rhinitis medicamentosa. Chin Med J. ( Engl ); 1991; 104(1); p 60-63.
  - 16.-Phillips,P.P., et al. The in vivo and in vitro effect of phenyl- ephrine on nasal ciliary beat frequency and mucociliary transport. Otolaryngol Head Neck Surg; 1990 Oct; 103(4); p 558 - 565.
  - 17.-Levrier,J., et al. A new ex vivo method for the study of nasal - drops on ciliary function. Fundam clin Pharmacol; 1989; 3(5); -- p 471 - 482.

TABLA I

	EPITELIO			SUBMUCOSA									CAVIDAD					
	1o	2o	3o	INFILTRADO			CONGESTION			HEMORRAGIA			INFILTRADO			HEMORRAGIA		
				1o	2o	3o	1o	2o	3o	1o	2o	3o	1o	2o	3o	1o	2o	3o
FENILEFRINA	NL	A-2	NL	2	3	2	2	2	2	0	0	1	0	2	0	0	2	1
	NL	ME-3	NL	2	3	2	3	3	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	NL	A-1	ME-3	0	3	3	3	2	3	0	0	0	1	3	4	2	2	0
	A-1	A-2	ME-3	2	2	3	3	2	0	0	0	2	3	0	0	0	2	0
	NL	ME-3	ME-1	2	2	2	2	2	2	1	0	0	2	2	0	0	1	0
	NL	A-2	ME-3	2	3	2	2	2	2	0	0	0	0	2	3	0	3	0
OXIMETAZOLINA	ME-1	A-2	NL	2	2	3	2	1	2	0	0	0	3	0	0	0	2	0
	A-3	ME-3	A-2	2	2	2	3	3	4	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	A-4	A-2	A-2	2	2	2	3	3	2	0	0	0	2	0	0	0	2	0
	A-3	A-2	A-1	2	3	0	1	2	3	0	0	0	2	1	3	0	1	1
	A-2	A-2	ME-3	2	3	2	2	2	2	0	0	0	0	3	0	0	0	0
	A-2	A-1	ME-3	3	3	2	2	2	2	0	0	2	0	0	2	2	0	0
SOL. FISIOLÓG.	A-4	A-1	ME-3	2	2	2	2	2	1	0	0	0	4	3	3	0	3	0
	A-2	A-1	A-1	2	2	2	2	2	1	0	0	0	2	2	0	0	2	0
CONTROL	NL			2			0			0			0			0		
	A - 1			2			2			0			0			0		
	A - 2			2			2			0			0			0		
	NL			2			2			0			0			0		
	A - 1			2			2			0			0			0		

NL: NORMAL

A: ADELGAZAMIENTO

ME: METAPLASIA ESCAMOSA

T A B L A I I

	SOL. FISIOLÓG.	FENILEFRINA	OXIMETAZOLINA	KRUSKAL-WALLIS
EPITELIO	3	0.1	2.5	p = .007
INFILTRADO SUB.	2	1.6	2.1	p = .3
CONGESTION SUB.	2	2.5	2.1	p = .4
HEMORRAGIA SUB.	0	0.1	0	p = .8
INFILTRADO CAV.	3	1	1.1	p = .2
HEMORRAGIA CAV.	0	0.3	0.3	p = .8

CAMBIOS HISTOLOGICOS A LOS CINCO DIAS



T A B L A I I I

	SOL. FISIOLÓG.	FENILEFRINA	OXIMETAZOLINA	KRUSKAL-WALLIS
EPITELIO	1	2.1	2	p = .1
INFILTRADO SUB.	2	2.6	2.5	p = .2
CONGESTION SUB.	2.5	2.1	2.1	p = .7
HEMORRAGIA SUB.	0	0	0	p = 0
INFILTRADO CAV.	2.5	1.5	0.8	p = .2
HEMORRAGIA CAV.	0.9	1.6	1	p = .1

CAMBIOS HISTOLOGICOS A LAS CUATRO SEMANAS.

T A B L A I V

	SOL. FISIOLÓG.	FENILEFRINA	OXIMETAZOLINA	KRUSKAL-WALLIS
EPITELIO	3	2.3	2.6	p = .4
INFILTRADO SUB.	3	2.3	1.8	p = .08
CONGESTION SUB.	2	1.5	2.5	p = .2
HEMORRAGIA SUB.	0	0.8	0.3	p = .2
INFILTRADO CAV.	1.5	1.1	0.8	p = .4
HEMORRAGIA CAV.	0	0.1	0.1	p = .7

CAMBIOS HISTOLÓGICOS A LAS OCHO SEMANAS.

T A B L A V

	1er. SACRIFICIO	2o.SACRIFICIO	3er.SACRIFICIO	CONTROL	KRUSKAL-WALLIS
EPITELIO	1.5	1.9	1.7	0.8	p = .2
INFILTRADO SUB.	1.9	2.5	2.2	2.0	p = .04
CONGESTION SUB.	2.2	2.2	2.0	1.2	p = .6
HEMORRAGIA SUB.	0.07	0	0.5	0	p = .06
INFILTRADO CAV.	1.3	1.3	1	0	p = .1
HEMORRAGIA CAV.	0.2	1.5	0.14	0	p = .0001

COMPARACION DE LAS MODIFICACIONES OBSERVADAS EN LOS TRES SACRIFICIOS Y EL GRUPO CONTROL.

T A B L A VI

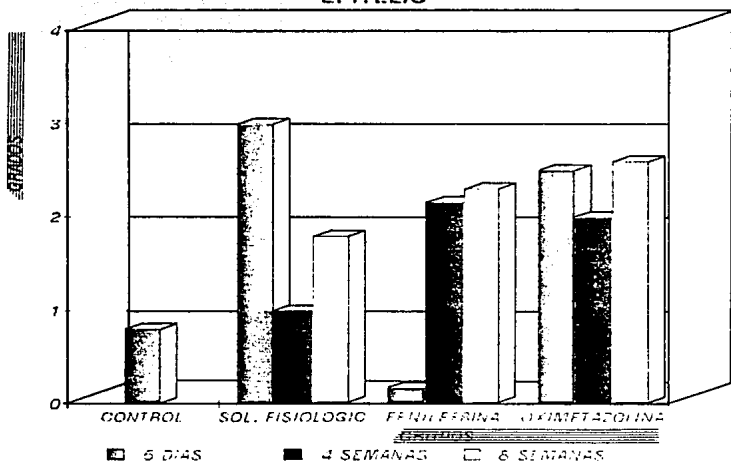
	SOL. FISIOLÓGIC.	FENILEFRINA	OXIMETAZOLINA	CONTROL	KRUSKAL-WALLIS
EPITELIO	2	1.3	2.1	0.8	p = .07
INFILTRADO SUB.	2.3	2.2	2.1	2.0	p = .6
CONGESTION SUB.	2.1	2.0	2.2	0.2	p = .2
HEMORRAGIA SUB.	0	0.3	0.1	0	p = .2
INFILTRADO CAV.	2.3	1.2	0.9	0	p = .01
HEMORRAGIA CAV.	0.8	0.7	0.5	0	p = .4

MODIFICACIONES OBSERVADAS ENTRE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS.

TABLA VII

ANOVA DOS FACTORES				
ESTRUCTURA	EFFECTOS PRINCIP.	FARMACO	TIEMPO	FARMACO/TIEMPO
	p	p	p	p
EPITELIO	.180	.069	.642	.006
INFILTRADO SUB.	.221	.853	.071	.091
CONGESTION SUB.	.771	.689	.597	.261
HEMORRAGIA SUB.	.060	.291	.034	.617
INFILTRADO CAV.	.318	.120	.822	.834
HEMORRAGIA CAV.	.0002	.536	.000	.237

### EPITELIO

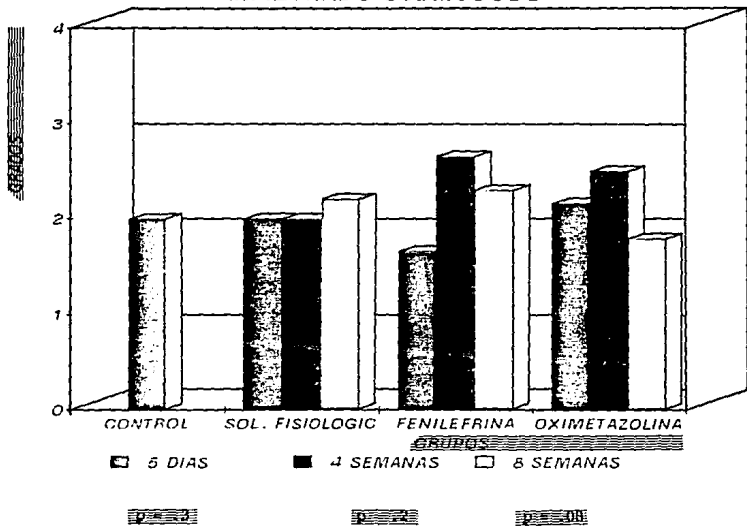


$p < .007$

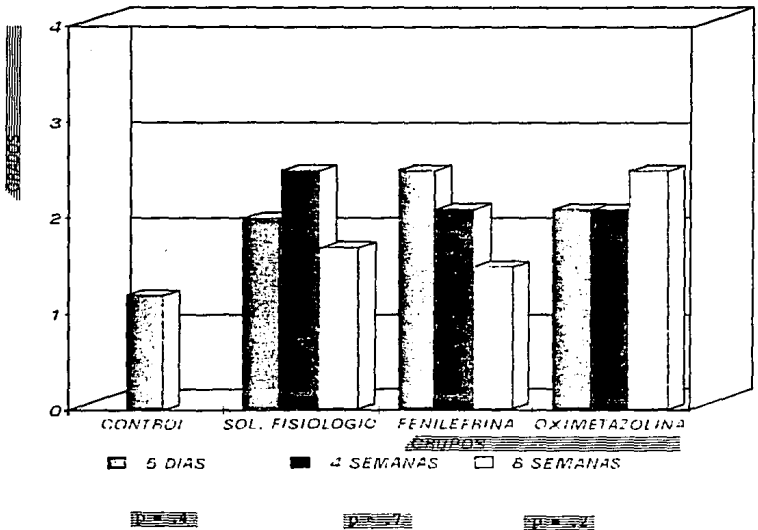
$p < .1$

$p < .7$

### INFILTRADO SUBMUCOSO

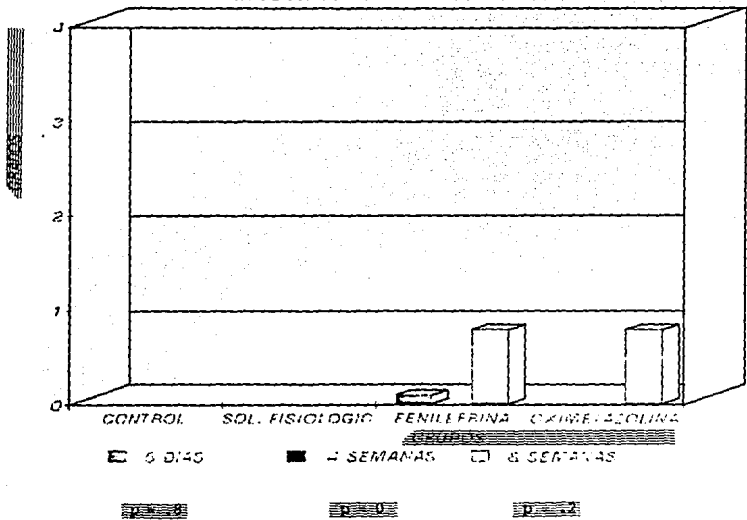


### CONGESTION SUBMUCOSA

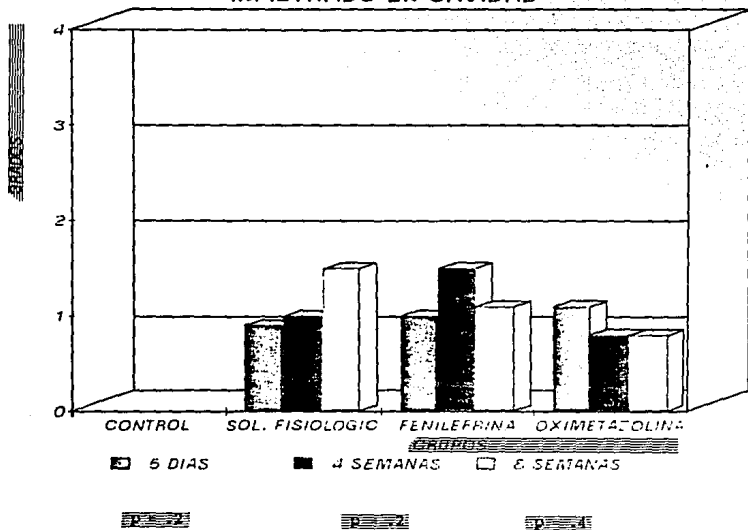




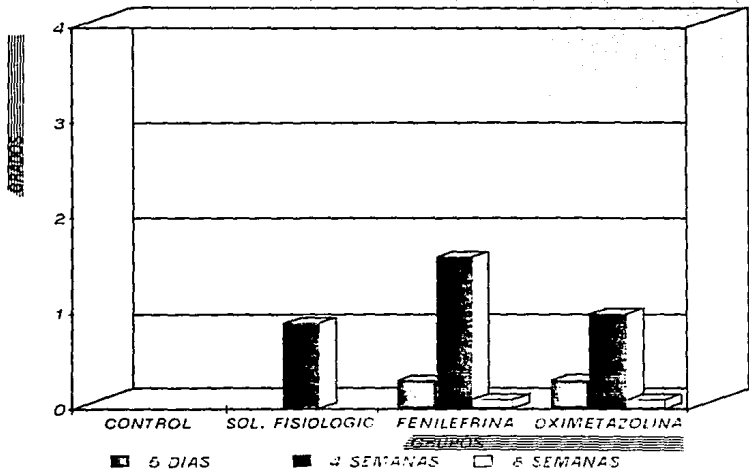
### HEMORRAGIA SUBMUCOSA



### INFILTRADO EN CAVIDAD



### HEMORRAGIA EN CAVIDAD



0.8

0.1

0.7

## ALTERACIONES HISTOLOGICAS COMPARATIVAS

