

11236

70

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
SECRETARÍA DE SALUD**

**UTILIZACIÓN DE ADHESIVO TISULAR A
BASE DE FIBRINA EN LA REPARACIÓN DE
PERFORACIONES TIMPÁNICAS**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
OTORRINOLARINGOLOGÍA
Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO**

P R E S E N T A

DR. FRANCISCO JAVIER SAYNES MARÍN

ASESOR: DR. GUILLERMO HERNÁNDEZ VALENCIA



MÉXICO, D.F. AGOSTO 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

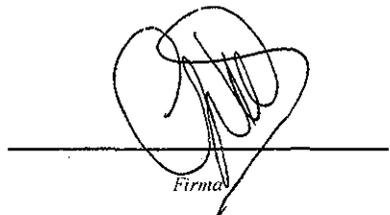
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOJA DE APROBACIÓN

DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
Jefe de la División de Enseñanza
Hospital Juárez de México



DR. GUILLERMO HERNÁNDEZ VALENCIA
Jefe del Servicio de Otorrinolaringología
Hospital Juárez de México
Profesor titular del curso universitario de
Otorrinolaringología



DR. GUILLERMO HERNÁNDEZ VALENCIA
Jefe del Servicio de Otorrinolaringología
Hospital Juárez de México
Asesor de Tesis



AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por el invaluable don de la Vida y por guiar mi camino como hasta ahora....

Gracias a mi familia en especial a mi madre, por la oportunidad de existir. Por sus sacrificios en algún tiempo incomprensidos, por el ejemplo de superación incansable, por haberme dado lo mejor de sí misma, por su comprensión, confianza y amor incondicional....

Gracias a mis maestros por haberme transmitido lo mejor de sus conocimientos.

Gracias Dr. Guillermo Hernández Valencia por haber creído en mi al aceptarme en la residencia, y por haber confiado en mi para este proyecto

Gracias a todas aquellas personas que de alguna forma intervinieron en la realización de este trabajo.

Gracias a todos

UTILIZACIÓN DE ADHESIVO TISULAR A BASE DE FIBRINA EN LA REPARACIÓN DE PERFORACIONES TIMPÁNICAS

CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN.....	1
1. Marco Teórico sobre adhesivos en reparación de perforaciones timpánicas	1
▪ Introducción.....	1
▪ Desarrollo de adhesivos para el oído medio	3
▪ Características de la fibrina y la papaina	9
▪ Procedimientos de reparación de perforaciones timpánicas	12
2. Impacto socioeconómico del uso de adhesivos en el Hospital Juárez de México	16
II. OBJETIVOS.....	18
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
IV. RESULTADOS.....	22
V. DISCUSIÓN.....	26
VI. CONCLUSIONES.....	30
VII. ANEXOS.....	31
VIII. REFERENCIAS.....	38

RESUMEN

En los últimos años se han hecho varias investigaciones sobre la utilización de adhesivos tisulares en diversas áreas de la medicina. En otorrinolaringología los procedimientos otológicos de índole quirúrgica comúnmente implican el uso de biomateriales que no impliquen rechazo por el receptor o complicaciones posteriores atribuibles a ellos. En México la reparación de perforaciones timpánicas con el uso de adhesivos tisulares sintéticos es controversial por los efectos tóxicos que pueden provocar en el oído medio e interno y por otro lado porque no se cuenta con la suficiente experiencia en su manejo ni con la disponibilidad de contar con el adhesivo ideal. Se presenta un estudio de investigación y revisión sobre la elaboración de adhesivos tisulares naturales a base de fibrina y papaina fabricado con la infraestructura disponible en el Hospital Juárez de México para la reparación de perforaciones timpánicas en consultorio. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Se trabajó con 35 pacientes de la consulta externa del servicio de otorrinolaringología del Hospital Juárez de México con perforación timpánica de diferentes causas y con oído libre de otorrea. El procedimiento se realizó con fascia de músculo temporal homóloga más la aplicación de adhesivo ya mencionado. Los resultados fueron evaluados en función del índice de cierre de la perforación y del tiempo de estancia del injerto sobre la perforación. **RESULTADOS.** 31 pacientes cerraron su perforación (88.5%) de estos en 20 pacientes fue necesaria la recolocación de la fascia temporal (57.1%). Ahora bien en algunos casos aunque hubo migración la perforación no se descubrió o bien la permanencia del injerto logró que se reepitelizara la perforación con lo que ya no hubo necesidad de recolocar la fascia (3 pacientes). 24 pacientes (70%) reportaron mejoría de su audición posterior a haber logrado el cierre de la perforación. 30% restante se refirió sin cambios. Ningún paciente experimentó empeoramiento de la audición después de la aplicación del injerto. La mayoría de nuestros pacientes presentó la migración entre la segunda y la tercera semana (>60%). **CONCLUSIONES.** La duración y firmeza de la adhesión es suficiente para permitir en condiciones adecuadas la unión del injerto a las perforaciones timpánicas no marginales que tengan remanente suficiente para sostener el injerto y en promedio esto se logra después de la tercera semana.

Utilización del adhesivo tisular a base de Fibrina en la reparación de perforaciones timpánicas

INTRODUCCIÓN.

Antes de 1950 la cirugía de los procesos infecciosos crónicos del oído medio se limitaba principalmente a la extirpación de las lesiones irreversibles óseas y de partes blandas. Sus objetivos fundamentales eran entonces: a) seguridad al extirpar las lesiones capaces de provocar complicaciones graves; y b) mantener el oído seco libre de infecciones al eliminar lesiones necróticas y obstructivas ambas se lograban mediante alguna forma de cirugía mastoidea de las que existían previas al advenimiento de la timpanoplastia los que incluían la mastoidectomía radical, la mastoidectomía radical modificada y la aticomastoidectomía las cuales estaban orientadas a la erradicación de la lesión, pero no a la reconstrucción.¹

Desde 1950 con el advenimiento del microscopio quirúrgico, el desarrollo de las técnicas timpanoplásticas modificó el empleo de estos métodos quirúrgicos, empleando abordajes que permiten la reconstrucción de las estructuras del oído medio y con ello brindar al paciente una mejor calidad de vida al recuperar, aunque sea de manera parcial, la función auditiva.

Como es sabido las perforaciones timpánicas pueden cerrarse con o sin mejoría de la audición de manera espontánea con tratamiento médico o con manejo quirúrgico, es decir, con una timpanoplastia. Zöllner y Wullstein² fueron los precursores de esta técnica y propusieron una clasificación de estos procedimientos en base a la ubicación del injerto con respecto a los huesecillos de oído medio o las ventanas de la cóclea. Estos avances hicieron posible la combinación de una resección quirúrgica por medio de una mastoidectomía radical o modificada combinada con una técnica de reconstrucción de la membrana timpánica y/o la cadena osicular con lo cual se obtenía la restauración de la función del oído medio. Las técnicas timpanoplásticas se han innovado gracias a los

adelantos en la tecnología microquirúrgica con la implantación de prótesis osiculares y el uso de materiales homólogos. Los tejidos utilizados en la reconstrucción quirúrgica inicialmente fueron con piel retroauricular o piel del conducto auditivo externo, hasta la actualidad en donde se utilizan los derivados de tejidos mesodérmicos de los cuales los más utilizados son la fascia de músculo temporal y el pericondrio del cartilago del trago; en menor grado se han utilizado injertos adiposos y vasculares.

Ante la posibilidad de realizar una timpanoplastia deben considerarse varios aspectos como la infraestructura adecuada, la revisión adecuada del paciente preoperatoriamente, lo que incluye el estado general del paciente y las condiciones del oído a operarse como la ausencia de otorrea y/o infección, las causas que originaron la perforación, si es que aun persisten, la audición del paciente, el estado del oído contralateral y la revisión de los estudios de imagen necesarios para descartar otras patologías coexistentes (v gr Colesteatoma).

Dentro del procedimiento quirúrgico propiamente dicho es necesario valorar el tipo de anestesia a utilizar (local o general), la vía de abordaje, el tipo de injerto a utilizar en la reconstrucción de la MT y su colocación (v gr lateral o medial al mango del martillo), no sin antes haber reavivado los bordes del remanente eliminado el rodete fibroso que usualmente se forma, de lo contrario no garantizaremos una adecuada adhesión del injerto al remanente, además de que podemos crear pequeñas cavidades que impedirán que el injerto sea asimilado. En el caso de las perforaciones centrales en las cuales el injerto se coloque lateralmente es necesario eliminar solo la capa epitelial del remanente.

Con respecto a la colocación del injerto sobre el remanente se han utilizado algunos materiales tales como películas de gelatina sintética absorbibles (Gelfilm) la cual es de naturaleza estéril y no antigénica; esta película favorece una adhesión más firme del injerto sobre el remanente lo que permite una reepitelización más fácil y de mejor calidad; sin embargo su adquisición se ve limitada por el costo del mismo. Por otro lado se han realizado miringoplastias posteriores a la aplicación sobre el remanente timpánico de nitrato de plata, ácido tricloroacético o ácido crómico, sin embargo estas sustancias tienen el inconveniente de ser sumamente irritables para la mucosa del oído medio, además que todas ellas pueden ser ototóxicas para el oído interno si llegasen a penetrar el mismo a través de las ventanas cocleares. Hasta la actualidad el manejo de perforaciones timpánicas con las técnicas antes mencionadas ha logrado un éxito de hasta un 90%. esto

debido a que en ocasiones el injerto no se integra de manera adecuada, además de otras complicaciones que se pueden presentar como infección o mala técnica quirúrgica³

DESARROLLO DE ADHESIVOS PARA OÍDO MEDIO

En los últimos años se han hecho varias investigaciones sobre la utilización de adhesivos tisulares en áreas como las de ortopedia, trasplantes, cirugía maxilofacial, y ahora en el campo de la otorrinolaringología; dichos adhesivos son capaces de lograr una unión bioestable entre los tejidos y favorecer los mecanismos de reparación tisular propias del paciente

En 1090 Berger fue el primero en reportar el efecto hemostático de la fibrina, y posteriormente en 1944 Kronkite y cols usaron por primera vez fibrinógeno y trombina para reconstrucciones con injerto de piel. En 1972, Matrás haría lo mismo en animales de experimentación y humanos en la anastomosis de nervios, y en 1979 Staindl reporta el uso del mismo adhesivo en pacientes con hemorragia postamigdalectomía y con tendencia hemorrágica. Ya en 1983 Katzke y cols⁴ reportaban el uso de adhesivos tisulares en otorrinolaringología y la ausencia de efectos tóxicos en el oído medio e interno. Posteriormente Siedentop y cols^{5,6} hacen mención sobre las características de adhesividad y hemostasia, y reparación de heridas con el adhesivo tisular de fibrina y establecen que dicho material sobre la platina del estribo es biocompatible y no causa efectos tóxicos⁷. Strauss en 1984 reportó que la tasa de perforación recurrente en timpanoplastias había disminuido posterior a la utilización del adhesivo tisular a base de fibrina⁸; Wood en 1985 y Zikk en 1990⁹ comprobaron la ausencia de efectos tóxicos en el oído medio e interno en chinchillas¹⁰.

Los procedimientos otológicos de índole quirúrgica comúnmente implican el uso de biomateriales o de tejidos biológicos los cuales son utilizados como injerto o prótesis. Sin embargo y a pesar de que existen en el mercado una gran variedad de materiales que podemos emplear, el investigador clínico siempre está en busca de usar un material que cumpla las funciones básicas; eficacia, costo, la seguridad de que no provoque algún efecto colateral en el paciente y si es posible que la composición estructural del material sea lo más similar posible a los tejidos humanos. Con este último pensamiento, desde hace dos décadas se han manejado diversas líneas de investigación en el desarrollo de biomateriales que puedan ser utilizados en la cirugía del oído medio, y en cuya

preparación puedan ser manejadas sus propiedades mecánicas físicas y biocompatibles, así se han inventado diversos medios que sirven de membrana timpánica, prótesis para los tres huesecillos del oído medio y el desarrollo de sustancias que favorezcan su integración al microambiente de la caja timpánica, así se han desarrollado prototipos de adhesivos tisulares que se utilizan en reconstrucciones de membrana timpánica, osculoplastías, en injertos nerviosos, o en la reparación de defectos que comuniquen a la fosa craneal^{11 12}

Los materiales utilizados han sido varios desde los naturales como la fibrina y la colágena pasando a los sintéticos como los derivados del cianoacrilato el cual es empleado en múltiples adhesivos de usos común. Muchos de ellos han pasado ya las pruebas del tiempo, algunos han tenido que ser eliminados en esta búsqueda debido a varias situaciones como es la dificultad para su obtención, la pobre eficacia, la falta de control en sus componente y en muchos lugares por el costo que representa el uso de materiales fabricados con tecnología de punta que en la mayoría de los casos requiere de un apoyo financiero sustancioso para su realización y una vez obtenido, realizar una inversión en su distribución y finalmente la más importante permitir su accesibilidad a los pacientes, objetivo final de estas materiales.

Al respecto de los materiales existentes en la actualidad, uno de los más usados son los derivados del cianoacrilato, el cual se ha utilizado sobretodo en la cirugía ortopédica por muchos años gracias a su fuerte poder de adhesión resultado de sus propiedades poliméricas que le permiten incluso aumentar su poder de adhesión en la medida que más moléculas se unan a la cadena básica del alcylicianoacetato, uno de ellos es el cianoacrilato el cual ha demostrado pocos efectos tóxicos en el ser humano. En el caso del oído Tabb y cols¹³ así como otros investigadores¹⁴ utilizaron por primera vez el derivado isobutil-2-cianoacrilato como adhesivo tisular diez años después Kerr y Smith encontraron que la aplicación de este material había despertado una respuesta inflamatoria intensa en la mucosa del oído medio y provocaba destrucción en el hueso adyacente en oídos de gato, y Kauffman años después descubría la misma respuesta en el oído humano a pesar del uso de esteroides, lo anterior se debía a que estos compuestos provocan angionecrosis, lo cual sumado a la respuesta inflamatoria provoca la pérdida de biomaterial y reacción a cuerpo extraño, y donde las toxinas generadas pasaban al oído interno produciendo daño sensorial, lo que llevo a perfeccionar el primer material hasta

obtener el histoacrilato, el cual es utilizado también en otras especialidades como oftalmología y odontología con mínimos efectos inflamatorios. tiempo después se encontraría que el contacto crónico con el adhesivo en conejos provocaría sarcomas en el sitio de la inoculación. sin embargo la cantidad utilizada y el tiempo de absorción del histoacrilato en el oído medio al parecer no han revelado efectos carcinogénicos; por otro lado estudio en el oído medio han revelado que la presencia de estos derivados pueden ocasionar fenómenos de resorción ósea lo que ha disminuido también el entusiasmo por el uso de estos materiales.^{15 16} La FDA de los EU han autorizado su uso intrahospitalario, sin embargo es un material sumamente costoso y en muchos hospitales no se cuenta con él.

Desde hace unos 20 años también se ha intentado en esta búsqueda de biomateriales compatibles, la búsqueda de derivados de la fibrina la cual se ha demostrado su gran efecto adhesivo en animales. En cuanto a su técnica de preparación se han descrito diversas formas a base de sangre del propio paciente, los estudios de varios años de Siedentop y cols.^{17 18 19} han mejorado paulatinamente la eficacia del producto sin embargo hasta hace unos años la FDA no había aprobado su uso salvo en animales debido a la posibilidad de transmisión de virus de la hepatitis B, C y de virus de inmunodeficiencia humana. Siedentop ha descrito básicamente 5 métodos que han sido la precipitación con etanol la centrifugación como método único, la crioprecipitación, que al respecto sea dicho la conservación en medios a bajas temperaturas no afecta la eficacia del adhesivo lo que permite almacenar el producto hasta por espacio de 4 semanas, así también se han probado la obtención de fibrina mediante precipitación con etilenglicol y con sulfato de amonio, además de la utilización en todos los procedimientos antes mencionados de cloruro de calcio que permite la precipitación de una mayor cantidad de fibrinógeno.

Al respecto al uso de biomateriales como la fibrina, o cualquier otro, esta debe cumplir con las siguientes normas para poder ser utilizado normas que sugiere la FDA para su utilización²⁰:

- 1 Que la sustancia utilizada no sea capaz de provocar inflamación crónica o reacción de cuerpo extraño
 - 2 El material debe no ser inmunogénico o carcinogénico ya sea inmediata o mediatamente
-

3. Las propiedades físicas del biomaterial (adhesividad, fuerza tensil, y propiedades de contracción) deben de ser adaptables al sitio de implantación
4. Cuando sea posible el biomaterial sustituto deberá adoptar la forma del original
5. Dependiendo del objetivo y propósito del biomaterial este debe conservar sus propiedades de absorción o no reabsorción
6. Que la cantidad de biomaterial siempre este disponible para su uso
7. El material utilizado debe tener una vida media de acuerdo al objetivo de uso, si es degradable debe realizarlo sin provocar efectos colaterales locales o sistémicos, y si es un material definitivo su presencia no debe generar reacciones de autodegradación a través del tiempo, así como también mantener sus propiedades físicas y no experimentar fenómenos de migración del sitio original de reemplazo, ni cambiar tampoco de forma
8. El costo del material y su producción deben ser accesibles
9. Los componentes del biomaterial deben ser capaces de ser esterilizados las veces que sea necesario tanto en su preparación como en su uso posterior si es reutilizable (p ej pegamentos)

Al respecto el adhesivo ideal para uso en el oído medio debe ser fácil de preparar y aplicarse, debe ser flexible, absorbible y no tóxico como se ha mencionado. Todas esas propiedades las podemos encontrar en los adhesivos preparados a base de fibrina. Tidrick y Warner en 1944 los primeros en utilizar la fibrina como adhesivo, aunque evidentemente los resultados si bien fueron buenos no eran del todo aceptables debido principalmente a la cantidad de adhesivo utilizado y a la técnica de preparación que con los años se ha vuelto más efectiva gracias a la adición de sustancias que permiten generar mayor cantidad de fibrina precipitada y de acrecentar su poder de adhesividad, y fue hasta en 1975 que Matras y Kuderma encontraron la forma de obtener mayores cantidades de fibrinógeno gracias a la crioprecipitación, con los años estas técnicas han mejorado y puede utilizarse el adhesivo en múltiples situaciones^{21 22}

Estudios realizados por Katzke y cols sobre los efectos de la fibrina en el oído medio, comprándolo con los derivados del cianoacrilato, demostraron que en un lapso de 3 meses no se habían encontrado alteraciones inflamatorias a nivel del oído medio del conejo salvo la generada por el procedimiento quirúrgico; en comparación los derivados químicos provocaron una reacción inflamatoria intensa y con lesión del laberinto en cerca de un tercio de la muestra estudiada (9 oídos). Además se encontró que el cianoacrilato

provocaba erosión progresiva del hueso, formación de tejido de granulación y reacción a cuerpo extraño. situación que no se observó con la fibrina. Además se observó que su uso no afectara la evolución en casos de Osiculoplastia en los conejos a diferencia de los oídos manejado con cianoacrilato donde se observó reerosión de la cadena de huesecillos, erosión de la platina del estribo y formación de tejido de granulación entre las articulaciones de los osículos, a diferencia, la fibrina no presentó ninguna de estas alteraciones. Su reporte refiere así mismo que el uso de fibrina como adhesivo tisular se había utilizado con gran éxito en cirugía de etmoides, cirugía de base de cráneo, resección de neurinomas del acústico y en la cirugía timpanoplástica en un periodo de tres años, y en donde casi en la mayoría se observaron los criterios mencionados líneas arriba sobre el uso de biomateriales.

Entre otros prototipos que se han desarrollado, además del uso de fibrina en solución como pegamento, se encuentra aquellos que forman una especie de gel el cual es inyectado directamente a la caja timpánica. Estos han sido utilizados principalmente en la corrección de defectos de la duramadre, de dehiscencias de la pared ósea del seno lateral y en la corrección de fístulas perilinfáticas²³. Dicho adhesivo que como ya se mencionó se inyecta directamente en la membrana timpánica a través de una miringotomía ha tenido el inconveniente que al momento de degradarse provoca un efecto de válvula en la caja de oído medio lo que puede llevar a la reapertura de la dehiscencia que se trataba de corregir por lo que se utiliza solo en caso muy selectos, además de otros problemas no contemplados como la presión que ejercían el líquido cerebroespinal o la perilinfa, asociado a una falta adecuada de adherencia del gel a los bordes de la dehiscencia y la falta de control en este sentido. Problemas que hasta ahora no se han resuelto.

Además de los estudios arriba mencionados recientemente se ha redescubierto que el uso de ciertas sustancias adicionadas a la fibrina acrecientan su poder adhesivo al degradar mayor cantidad de fibrinógeno. La papaína es una enzima proteolítica capaz de activar a varios zimógenos dentro del cuerpo humano. Entre ellos, los factores de coagulación y otras proteínas del tejido conectivo, según lo publicado por Zucker-Franklin en su estudio sobre reparación de cartilago y su interrelación con las plaquetas. Interrelación que puede ser inducida por enzimas proteolíticas²⁴.

Zubairov en 1988 realizó nuevos experimentos sobre este tema y encontró que el adhesivo tisular acortaba la fase de cicatrización, al aumentar los sitios de enlace para el factor X sobre la superficie del factor III, y donde la actividad proteolítica de la papaína favorecía de manera importante este proceso²⁵

En México Serrano, reportó un estudio a base del mismo adhesivo tisular a base de fibrina utilizado en timpanoplastía donde observo un mejor sellado de las perforaciones sin efectos colaterales en humanos²⁶

CARACTERÍSTICAS DE LA FIBRINA Y LA PAPAÍNA

Fibrinógeno y fibrina

La formación del adhesivo como se vera mas adelante basa su formación en los fenómenos de la cascada de la coagulación

El fibrinógeno (o Factor I) es una molécula dimérica formada por dos pares de tres cadenas polipeptídicas diferentes denominadas α , β y γ Posee una estructura trinodular, el nódulo central esta formado por los extremos NH_2 terminales de las 6 cadena; cada nódulo distal esta compuesto por los segmentos carboxilo terminales de un par de las tres cadenas

La trombina cataliza dos reacciones que conducen a la formación de y estabilización de la fibrina:

- 1 Escisión de pequeños pépticos a partir del segmento terminal nh_2 de las cadenas α (fibrinopéptido A) y de las cadenas β (fibrinopéptido B)
- 2 Escisión de un péptido del factor XIII (factor estabilizador de la fibrina) tras lo cual los iones calcio provocan una alteración morfológica en la molécula que activa al factor XIII (XIIIa)

La escisión de fibrinopéptidos del fibrinógeno da lugar a una molécula alterada de forma mínima llamada *monómero de fibrina* En ella quedan expuestos nuevos sitios en el nódulo central de otras moléculas, lo que da lugar a la *polimerización* de las moléculas monoméricas de fibrina y formación de filamentos insolubles de fibrina

El factor XIII activado actúa como una transglutaminasa Cataliza la formación de enlaces tipo amida entre un grupo carboxilo y en un residuo de glutamina sobre una molécula de fibrina y un grupo amino e de un residuo de lisina sobre esta molécula de fibrina además el factor XIIIa forma enlaces cruzados de fibrina con fibronectina, y esta a su vez con el colágeno, es decir toda una cascada de trasformaciones de zimógenos en factores activados los cuales se activan uno a otro simultanea y consecutivamente una vez que la molécula de fibrinógeno ha sido activada De este modo. el factor XIIIa lleva a

cabo la unión de la fibrina con el colágeno. Por otro lado el factor XIIIa une el inhibidor de la α_2 -plasmina con la fibrina, lo que es importante para limitar la lisis de la fibrina durante el plazo de varios días en que se mantiene el cierre hemostático y los procedimientos de generación son iniciados. Estas reacciones desencadenadas por el factor XIIIa son esenciales para la hemostasia y cicatrización de los tejidos.²⁷

Papaína

La papaína es un enzima derivada de la (papaya) los estudios *in vitro* de esta sustancia han demostrado que es un potente catalizador de reacciones al ser la sustancia que activa varios zimógenos conocidos entre ellos varios que se encuentran en el organismo humano.

La papaína pertenece al grupo de las cisteína-proteasas las cuales tienen la particularidad de unirse a pépticos con tendencia ácida (aminoterminal) y a formar enlaces covalentes con las moléculas de leucina y glicina las cuales degrada. Su óptima función la alcanza en un pH de 6.0 a 7.0 su uso se ha limitado en el campo de la experimentación con anticuerpos ya que su uso permite escindir las grandes macromoléculas de inmunoglobulinas para obtener los fragmentos Fab a manera de anticuerpos puede también hidrolizar moléculas de tipo Ester o tipo amida. En el cuerpo humano su acción puede ser limitada por la presencia de la α_2 -macromolécula un potente fibrinolítico que actúa de forma simultánea con la antitrombina II en los procesos de fibrinólisis del coágulo.

Es una sustancia que no se han demostrado que tenga efectos carcinógenos o mutágenos en animales. Animales expuestos al polvo inhalado de papaína han mostrado en algunos estudios dificultad respiratoria leve únicamente.

Relación entre el fibrinógeno y la papaína

La combinación del rico contenido de fibrinógeno precipitado, por el cloruro de amonio, adicionando el cloruro de calcio y otros factores de coagulación entre ellos la trombina, ofrecen un sustrato adecuado para que la adición de la papaína active al factor XIII de la coagulación. así como otros zimógenos contenidos en el plasma y de manera secundaria al fibrinógeno al provocar el entrecruzamiento de las cadenas alfa del

fibrinógeno. Lo anterior favorece la formación de una red de fibrina con un gran efecto adhesivo.

Los monómeros de fibrina formados, polimerizan en dímeros y posteriormente se unen entre sí mediante enlaces covalentes, por acción del factor XIII previamente activado por la trombina y en presencia de iones de calcio. La fibrina producida, se adhiere a los tejidos expuestos posterior a la lesión tisular, con especial afinidad hacia las fibras de colágeno. La malla de fibrina formada sirve de soporte para la proliferación de fibroblastos y capilares que se producen en el proceso de cicatrización, el proceso depende de muchos factores y entre ellos la trombina, fibrina y factor XIII estimulan la proliferación de fibroblastos.

En aproximadamente dos minutos después de haber combinado los componentes del pegamento el 70% del fibrinógeno se ha transformado en fibrina, el cual una vez aplicado ofrece una matriz sobre la cual los fenómenos de regeneración darán inicio permitiendo que el tejido subyacente comience con sus procesos de unión tisular de forma natural (consultase esquema en la sección de anexos de este reporte) ⁷

La etapa siguiente del proceso de curación de heridas es la degradación por proteólisis y fagocitosis de la malla de fibrina. La fibrinolisis entre otros factores depende de la presencia de los activadores tisulares del plasminógeno, cuya concentración puede variar de un tejido a otro. Así la etapa final es la sustitución de la malla de fibrina por tejido conjuntivo y después la formación de un tejido de cicatrización. En el proceso se absorbe completamente el adhesivo de fibrina solidificado.

La principal dificultad de la obtención de estos adhesivos es la obtención de una suficiente cantidad de fibrinógeno concentrado el cual es el componente más variable del adhesivo pero también del que depende su capacidad de unión. En el mercado existen algunas adhesivos que básicamente combinan la acción del fibrinógeno con la trombina (Tissucol^{MR}, Baxter) los cuales son muy efectivos pero tiene la inconveniencia del precio y de la cantidad de adhesivo (p.ej. el kit de Tissucol, Baxter contiene solo 1 ml de adhesivo).

PROCEDIMIENTOS PARA REPARAR LA MEMBRANA TIMPÁNICA (CIRUGÍA TÍMPANO PLÁSTICA)

La timpanoplastia es la reconstrucción del mecanismo transformador timpanoosicular mediante el injerto de tejidos autólogos u homólogos que se emplean para reparar o eliminar los defectos de estas estructuras. Las operaciones timpanoplásticas se realizan a menudo con otras operaciones mastoideas (Timpanomastoidectomía)

Antes de 1950 la cirugía de los procesos infecciosos crónicos del oído medio se limitaba principalmente a la extirpación de las lesiones irreversibles óseas y de partes blandas. Sus objetivos fundamentales eran entonces: a) seguridad, al extirpar las lesiones capaces de provocar complicaciones graves; y b) mantener el oído seco, libre de infecciones al eliminar lesiones necróticas y obstructivas, ambas se lograban mediante alguna forma de cirugía mastoidea de las que existían previas al advenimiento de la timpanoplastia, los que incluían la mastoidectomía radical, la mastoidectomía radical modificada y la aticomastoidectomía, las cuales estaban orientadas a la erradicación de la lesión, pero no a la reconstrucción.²⁸

Zöllner y Wullstein²⁹ fueron los precursores de esta técnica y propusieron una clasificación de estos procedimientos en base a la ubicación del injerto con respecto a los huecillos de oído medio o las ventanas de la cóclea. Estos avances hicieron posible la combinación de una resección quirúrgica por medio de una mastoidectomía radical o modificada combinada con una técnica de reconstrucción de la membrana timpánica y/o la cadena osicular, con lo cual se obtenía la restauración de la función del oído medio. Las técnicas timpanoplásticas se han innovado gracias a los adelantos en la tecnología microquirúrgica con la implantación de prótesis osiculares y el uso de materiales homólogos. Los tejidos utilizados en la reconstrucción quirúrgica inicialmente fueron con piel retroauricular o piel del conducto auditivo externo, hasta la actualidad en donde se utilizan los derivados de tejidos mesodérmicos de los cuales los más utilizados son la fascia de músculo temporal y el pericondrio del cartílago del trago; en menor grado se han utilizado injertos adiposos y vasculares.

Estos avances hicieron posible una combinación de resección quirúrgica de la enfermedad (esto es, la mastoidectomía) con una operación reconstructiva orientada a la

restauración de la función del oído medio. De este modo, el concepto de timpanoplastia se desarrolló como un avance sobre la mastoidectomía radical y la modificada. En los últimos 25 años han surgido muchas técnicas de timpanoplastia. El abordaje fundamental de Zöllner-Wullstein se basaba en la mastoidectomía radical modificada, en la que se creaba una mastoidectomía (concavidad mastoidea abierta) y se procedía a una reconstrucción timpánica y del oído medio.

La clasificación de timpanoplastias de Wullstein es útil conceptualmente como introducción a la planificación timpanoplástica. Para la audición normal o su restauración son necesarios cinco requisitos funcionales timpánicos: (1) Conducto externo permeable, (2) Membrana timpánica normal, (3) Continuidad intacta de tímpano, cadena osicular (o columela de sustitución) y base del estribo móvil, (4) Membrana de la ventana redonda flexible, pero protegida, y (5) Igualación de la cavidad aérea timpánica por función tubárica normal.

Cinco problemas fisiológicos timpánicos representativos requieren soluciones timpanoplásticas: 1) Lesiones de recepción acústica (perforaciones de la membrana timpánica), 2) Lesiones de transmisión acústica (necrosis del yunque), 3) Fijaciones de las ventanas, 4) Pérdida de la diferencia de presión del sonido (defectos de Ventana redonda y ventilación de la trompa), y 5) Cortos circuitos acústicos (ausencia de huesillos timpánicos con tejido cicatrizal que conecta los nichos de las ventanas oval y redonda).

Cinco métodos timpanoplásticos clásicos pueden restaurar la función

- 1 Timpanoplastia tipo I, fundamentalmente para reparar un defecto de la membrana timpánica (miringoplastia)
 - 2 Timpanoplastia tipo II, un injerto de membrana neotimpánica al martillo o al yunque (Timpanoplastia con osiculoplastia)
 - 3 Timpanoplastia tipo III, reconstrucción por injerto de membrana neotimpánica conectada directamente al estribo (miringoestapedopexia)
 - 4 Timpanoplastia tipo IV (pequeña cavidad), método de pantalla acústica de la ventana redonda con un injerto que aísla la continuidad de la membrana de la ventana redonda y la cavidad aérea de la trompa de una base de la ventana oval móvil
 - 5 Timpanoplastia tipo V, adaptación de la operación de tipo IV, pequeña cavidad combinada con fenestración del conducto semicircular horizontal
-

Ante la posibilidad de realizar una timpanoplastía deben considerarse varios aspectos como la infraestructura adecuada, la revisión adecuada del paciente preoperatoriamente lo que incluye el estado general del paciente y las condiciones del oído a operarse como la ausencia de otorrea y/o infección, las causas que originaron la perforación, si es que aun persisten la audición del paciente, el estado del oído contralateral y la revisión de los estudios de imagen necesarios para descartar otras patologías coexistentes (v g Colesteatoma)

Dentro del procedimiento quirúrgico propiamente dicho es necesario valorar el tipo de anestesia a utilizar (local o general) la vía de abordaje, el tipo de injerto a utilizar en la reconstrucción de la membrana timpánica y su colocación (v g lateral o medial al mango del martillo) en los casos en que el injerto sea colocado medial a la membrana timpánica, se sugiere reavivar los bordes del remanente eliminado el rodete fibroso que usualmente se forma. Cuando el injerto sea colocado de forma lateral la capa epitelial del remanente timpánico debe ser retirada

Con respecto a la colocación del injerto sobre el remanente se han utilizado algunos materiales tales como películas de gelatina sintética absorbibles (Gelfilm) la cual es de naturaleza estéril y no antigénica; esta película favorece una adhesión mas firme del injerto sobre el remanente lo que permite una reepitelización más fácil y de mejor calidad; sin embargo su adquisición se ve limitada por el costo del mismo. Las miringoplastias pueden realizarse posterior a la aplicación de nitrato de plata, ácido tricloroacético o ácido crómico sobre el remanente timpánico para reavivar los bordes de la perforación, sin embargo estas sustancias pueden llegar a ser sumamente irritables para la mucosa del oído medio además que todas ellas pueden ser ototóxicas para el oído interno si llegasen a penetrar a través de las ventanas oval y redonda

Un punto que es importante mencionar es lo referente a los mecanismos de migración de injertos de membrana timpánica las cuales hasta el momento explican parte de los mecanismos de falla de la colocación de injertos debido a este mecanismo natural que se presenta en la membrana. Como es sabido existen 4 teorías básicas al respecto que son la hipótesis del flujo linfático, la hipótesis de vibración, la de movimientos ameboideos y la hipótesis de crecimiento diferencial en el centro siendo esta última la

mas aceptada y es la que explica que la migración se debe a la importante actividad mitótica en el centro de una estructura donde el patrón de crecimiento es del centro a la periferia, es decir de forma centrípeta al centro de generación celular. en el caso de la membrana timpánica se han hecho estudios como el que reportan Del Ángel y cols³⁰ estudio realizado en el Hospital Juárez de México, donde se encontró que los injertos de membrana de fascia de músculo temporal colocados sobre la membrana timpánica íntegra o perforada tienden a emigrar hacia arriba y hacia atrás, lo cual explicaría ciertos casos de falla de injerto no por mala técnica sino por este crecimiento centrípeta. En función de este último punto podría pensarse que el uso de sustancias que favorecerían una adhesividad de forma rápida y efectiva podría evitar que el injerto migrase a otra región en vista de que ha sido adherido a la superficie de la membrana

Hasta la actualidad el manejo de perforaciones timpánicas con las técnicas antes mencionadas ha logrado un éxito de hasta un 90% esto debido a que en ocasiones el injerto no se integra de manera adecuada, además de otras complicaciones que se pueden presentar como infección o mala técnica quirúrgica³¹

IMPACTO SOCIOECONÓMICO DEL USO DE ADHESIVOS EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

En el hospital donde se realiza este estudio, dentro del servicio de otorrinolaringología uno de los principales motivos de consulta son las otitis medias crónicas que ocasionan de manera casi constante la presencia de perforaciones timpánicas como parte de la evolución natural de la enfermedad. Por otro lado acuden frecuentemente pacientes que cursan con perforaciones timpánicas causadas por otros mecanismos diferentes al infeccioso, generalmente postraumáticas. Una vez revisado al paciente, habiendo eliminado cualquier posibilidad de infección y evaluado el estado de la mucosa de la caja timpánica y la audición del paciente, el manejo quirúrgico de estas perforaciones con reconstrucción osicular puede ofrecer al paciente la solución de su problema. Sin embargo ante la gran cantidad de pacientes que se manejan en nuestra institución, la falta de tiempos quirúrgicos suficientes y la necesidad de que el manejo del paciente una vez que se ha sometido a cirugía sea definitivo es decir en un solo tiempo quirúrgico nos estimula en la búsqueda de nuevas alternativas quirúrgicas que brinden mejores resultados al paciente y disminuya el número de fracasos y con ello el número de gastos y la sobresaturación de los turnos quirúrgicos.

Como se ha mencionado líneas arriba la aplicación de adhesivos tisulares en procedimientos quirúrgicos del oído permite un mejor sellado de las perforaciones al combinar el uso de estos adhesivos con los procedimientos quirúrgicos ya existentes. Sin embargo se ha visto que el uso de adhesivos comerciales origina grandes gastos en torno a su adquisición lo cual limita su uso a una pequeña parte de la población enferma que es capaz de solventar los gastos, aunados al de los generados por el proceso de hospitalización y el manejo postoperatorio. La posibilidad de producir dicho adhesivo con los recursos con los que cuenta el hospital y bajo la supervisión adecuada a nivel del laboratorio puede ofrecer una posibilidad para el mejoramiento de las técnicas utilizadas además de que como ya se mencionó también dicho adhesivo tisular esta hasta el momento exento de efectos adversos a nivel del oído, y favorece la rápida cicatrización.

La realización del presente trabajo de investigación constituye un paso inicial en nuestro servicio encaminado al mejoramiento de la atención de los pacientes con perforaciones timpánicas y se presenta un estudio preliminar de la situación actual con

vistas en un futuro presentar nuestros resultados y las ventajas no solo para la cirugía de oído medio sino para otros procedimientos quirúrgicos en cabeza y cuello.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- 1 Utilización del adhesivo tisular a base de fibrina en el manejo de perforaciones timpánicas

OBJETIVOS PARTICULARES

- 1 Determinar el tiempo promedio de estancia del injerto sobre la perforación, utilización el adhesivo tisular a base de fibrina en el manejo de perforaciones timpánicas en el consultorio
 - 2 Preparar el adhesivo con los recursos del hospital
-

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal y observacional donde el universo estuvo conformado por los pacientes que acuden a la consulta de Otorrinolaringología del hospital con diagnóstico de perforación timpánica independientemente de las causas que la hubiese originado (postraumática, otitis media crónica, dehiscencia de injerto colocado en quirófano).

Los criterios que se manejaron en la realización de este estudio fueron:

Criterios de Inclusión

- a Pacientes con perforación timpánica del 30 al 70% con presencia de remanente timpánico
- b Edad Cualquier paciente de mas de 15
- c Sin predilección por sexo
- d La cavidad de oído medio del oído deberá estar libre de secreción por lo menos por espacio de 6 semanas previas al procedimiento
- e La Tomografía computada de oídos deberá mostrar la ausencia de enfermedad en oído medio (p ej colesteatoma)

ADD No se tomo en consideración la audición del paciente ya que en varios casos el objetivo no era mejorar la audición sino corregir la perforación timpánica

Criterios de exclusión

- a. Pacientes con perforaciones marginales
 - b Presencia de proceso infeccioso activo a nivel de oído medio o de Colesteatoma, así como la presencia de infección de vías respiratorias superiores
 - c Finalmente paciente que no cumplan con alguno de los criterios de inclusión arriba mencionados
-

Una vez que han sido detectados y habiendo cumplido con los criterios de inclusión abajo mencionados se le expondrá al paciente el procedimiento, sus riesgos y el seguimiento que deben mantener posteriormente. Todo procedimiento deberá estar avalado por consentimiento informado por escrito del paciente.

La muestra reunida una vez aceptado el procedimiento, se procedió a realizar una exploración otorrinolaringológica completa en el momento de la colocación del injerto para verificar ausencia de infección. Bajo visión microscópica se procedía a determinar el tamaño y características de la perforación.

Posteriormente se preparo el fragmento de fascia homologa de músculo temporal obtenido de los pacientes del mismo servicio bajo cirugía. Se recortaba un fragmento lo suficientemente grande para evitar que durante la migración de la falacia la perforación se descubriera nuevamente.

Se impregnaba el remanente con adhesivo tisular preparado en el hospital (ver modo de preparación abajo) y encima se colocaba el fragmento de fascia, en seguida se procedía a acomodarlo de tal forma que estuviera perfectamente cubierta la perforación y posteriormente se aplicaban una gota de adhesivo sobre el injerto ya colocado. A los pacientes se les indicaba un ciclo con Ciprofloxacina 500 mg VO cada 12 hs por 10 días. Los pacientes eran citados a la consulta externa a la semana para revisión y posteriormente a la 1a semana, 2, 3, 4 y 6.

La presentación de resultados se presentaran mediante graficas y tablas descriptivas.

TÉCNICA DE PREPARACIÓN DEL ADHESIVO TISULAR

La técnica de preparación del adhesivo tisular se basó en la diseñada por Sandoval y cols y su realización se llevo a cabo en las instalaciones y con los recursos del Banco de Sangre del Hospital Juárez de México bajo la supervisión del QBP Conrado Medina

El adhesivo se compone de dos componentes: el componente I diseñado a base de fibrinógeno, Factor XIII (F XIII) y cloruro de calcio (ClCa₂), y el componente II que es la adición de papaína al 10%

Obtención del componente I Se seleccionaba las unidades de sangre total de aquellos pacientes candidatos a donación en el Banco de Sangre; la sangre en cuestión se le adicionaba 4 cc de solución de citrato-fosfato-dextrosa-adenina (CPDA), se fraccionaba en sus componentes y se extraía el plasma rico en factores de coagulación. Una vez hecho lo anterior el plasma fresco se sometía a pruebas de detección de VIH, y antígenos contra Hepatitis B y C

Una vez obtenido las pruebas de certificación, de la unidad de plasma se colectaba en 4 tubos estériles y era centrifugada a 3200 RPM por 12 minutos. Se tomaban 10 cc del plasma centrifugado y se colocaba en 4 diferentes tubos plásticos estériles con 1.3 cc de solución estéril, fría, y saturada de sulfato de amonio purificado, agregado a cada tubo; con lo anterior se precipitaba el fibrinógeno inmediatamente

Los 4 tubos eran centrifugados a 3200 RPM por tres minutos y el precipitado de los 4 tubos era colectado en un tubo estéril. El fibrinógeno finalmente se diluía en 1 cc de solución de ClCa₂ y de esta manera se obtuvo el componente I; una vez obtenido se mantenía en congelación hasta el momento de su uso

El componente II lo integramos al mezclar 1 gr de papaína en solución de agua bidestilada en relación 1 a 10 la papaína se obtuvo en solución de los Laboratorios REAMEX SA de C V Número de Catalogo P3125. La forma de presentación era en suspensión en 0.05 M de acetato de sodio, pH 4.5

Para la obtención final del adhesivo se mezclaban en partes iguales ambos componentes justo en el momento de su utilización

RESULTADOS

Se logro conjuntar una muestra de 35 pacientes con perforación timpánica quienes cubrían los criterios de inclusión ya mencionados. En total fueron 8 hombres que constituyó el 22.8% de la muestra y el restante 77.2% fueron mujeres 27 en total para conformar el 100%. La edad presento un rango de 16 a 60 años con un promedio de 34.2 años

El 100% de nuestros pacientes refirió haber mantenido por lo menos 3 meses con oído libre de secreción en el momento de la aplicación del injerto. Las causas que originaron la perforación se muestran en la tabla I

TABLA I CAUSAS DE PERFORACIÓN TIMPÁNICA N= 35	
Causa	Porcentaje (%)
Otitis media crónica	48.5
Perforación postraumática	28.5
Dehiscencia de injerto colocado en cirugía otológica previa	23.0

En cuanto a su ubicación las perforaciones centrales fueron las que predominaron en nuestro estudio en un 57%, y donde el tamaño de la perforación era en su mayoría entre el 30 y 50% de la membrana. los resultados completos se muestran en la tabla II y III respectivamente

TABLA II UBICACION DE LA PERFORACIÓN TIMPÁNICA N= 35	
Sitio de la perforación	Porcentaje (%)
Central	57
Cuadrante anterosuperior	6
Cuadrante anteroinferior	9
Cuadrante posterosuperior	17
Cuadrante posteroinferior	11

TABLA III TAMAÑO DE LA PERFORACIÓN TIMPÁNICA N= 35		
Tamaño	Porcentaje (%)	Número de pacientes (N)
< 10 por ciento	5.7	2
10 a 30 por ciento	34.2	12
30 a 50 por ciento	42.8	15
50 a 70 por ciento	17.3	6

De los 35 pacientes en 31 pacientes cerraron su perforación es decir el 88.5% de los pacientes del estudio lograron cerrar su perforación y mantenerla después la 6ta semana de revisión

Como ya se sabe cualquier cuerpo que sea colocado sobre la superficie de la membrana timpánica, o de su remanente, experimentara un fenómeno de migración, y en el caso de

los injerto de fascia no fue la excepción. De estos pacientes 32 de ellos presentaron este fenómeno de migración es decir el 91.4% en algunos de ellos esta migración provocó que la perforación se descubriera por lo que fue necesario recolocar la fascia en un segundo tiempo. Concretamente en 20 pacientes fue necesaria la recolocación es decir el 57.1%. Ahora bien en algunos casos aunque hubo migración la perforación no se descubrió o bien la permanencia del injerto logro que se reepitelizara la perforación con lo que ya no hubo necesidad de recolocar la fascia.

En la tabla IV mostramos los resultados con respecto a la permanencia del injerto sobre la perforación timpánica y por ende el tiempo en que tardan en migrar del sitio original de implantación del injerto, estas valoraciones se hicieron en función de las visitas periódicas que manteníamos con los pacientes.

TABLA IV TIEMPO DE PERMANENCIA DEL INJERTO SOBRE LA PERFORACIÓN TIMPÁNICA CON EL USO DE ADHESIVO TISULAR N= 35		
Tiempo de estancia	Número de pacientes (N)	Porcentaje (%)
1ª Semana	3	8.5
2ª Semana	11	31.4
3ª Semana	13	37.1
4ª Semana	3	8.5
5ª Semana	2	5.7
6ª Semana	0	0
SIN efecto de migración	3	8.5
TOTAL	35	100

En 31 pacientes se logró el cierre de la perforación, en los 4 restantes no se logró cerrar la perforación, dos de ellos debido a migración de la fascia desde la primera semana donde encontrábamos el injerto prácticamente adosado a las paredes del conducto auditivo.

externo. Otra paciente por presentar rinitis alérgica que no se logró controlar con medicamentos y que no pudo mantenerse libre de los efectos de Valsalva y finalmente uno por haber desarrollado infección de vías respiratorias superiores y un cuadro de otitis secundaria con secreción la cual no se había controlado al momento del corte de resultados de este estudio

Del total de pacientes en 24 de ellos, o sea el 70%, reportaron mejoría de su audición posterior a haber logrado el cierre de la perforación, el 30% restante se refirió sin cambios y ningún paciente experimentó empeoramiento de la audición después de la aplicación del injerto

Durante la realización del estudio 6 pacientes desarrollaron secreción del oído medio, incluidos 3 de los pacientes en quienes no se logró el injerto. En los 6 se procedió a uso de gotas óticas con Ciprofloxacina más Ciprofloxacina por vía oral. Una vez controlada la infección y aproximadamente después de 6 semanas se reintentó colocar el injerto obteniéndose cierre de la perforación en 3 de ellos. De los otros tres uno es el paciente con rinitis alérgica y no se logró cerrar y en los otros dos pacientes solo se desarrolló un recubrimiento epitelial parcial

No se observó ningún efecto adverso tras la aplicación del adhesivo tales como reacción a cuerpo extraño, dermatitis o alguna forma de celulitis

DISCUSIÓN

En los últimos 15 años los adhesivos a base de fibrina han experimentado un gran desarrollo y con las nuevas técnicas de manufacturación la calidad del producto obtenido es excelente. sin embargo, ésto ha llevado a que sus costos se eleven de la misma manera. En todo el mundo son utilizados dentro de la otorrinolaringología en reparación del nervio facial, osciculoplastía y procedimientos timpanoplásticos corrección de fístula de líquido cefalorraquídeo reconstrucciones de la pared posterior del conducto selle de fistulas perilinfáticas, obliteración del seno frontal y de las grandes cavidades de mastoidectomía combinando en el ultimo caso con paté de hueso. en forma de gel en la reparación de perforaciones septales. y en el control del sangrado por Amigdalectomía en pacientes con tendencia hemorrágica³². Debido a que se prepara con hemoderivados, su uso años atrás estaba limitado ante el riesgo de contagiar el virus del VIH y los de la Hepatitis B y C; actualmente y gracias al elevando control de calidad. la FDA ya ha autorizado su uso en los Estados Unidos

En cuanto a su preparación se han desarrollado varios estudios, básicamente por el Dr Siedentop⁵⁶⁷⁸ donde la adición de diversas sustancia precipitan el fibrinógeno. En este estudio fue realizado tomando como base los resultados obtenidos por Sandoval y cols²⁶ quienes utilizaron una formula muy similar a la nuestra también a base de fibrinógeno y papaína para reparar perforaciones timpánicas. Las presentaciones comerciales de este tipo de adhesivos generalmente están combinadas con derivados de la trombina también con un excelente resultado pero con un costo mayor por la infraestructura que requiere obtener los dos componente. la papaína tiene la ventaja de ser relativamente barata y estar lista para usarse desde el momento en que se adquiere en su presentación en suspensión. y además los adhesivos hechos a base de fibrina tiene la ventaja sobre los de cianoacrilato de ser biodegradables

Los procedimientos timpanoplásticos han requerido desde sus inicios mantener la estabilidad de los componentes de la cirugía (injertos prótesis. etc) el uso de los adhesivos de fibrina en otorrinolaringología han sido diseñados con esa finalidad de tal forma que la tasa de éxito de este tipo de cirugías se incremente. Sin embargo hasta ahora no hay reportes que comparen los resultados de estos procedimientos con o sin el uso de adhesivos

Los adhesivos ideales para cirugía otológica deberían de permitir aquellas maniobras de reconstrucción que no tiene esa capacidad de estabilidad, pero que con el uso del adhesivo puedan ganar fuerza de soporte y mantener su unión por largo tiempo mientras los procesos de regeneración celular y cicatrización se llevan a cabo

No se han reportado reacciones toxicas como ya se ha demostrado en varios estudios previos y lo cual fue confirmado en nuestro estudio. Estos efectos adversos incluyen por supuesto alguna reacción de tipo alérgico tras la aplicación del adhesivo que generara una respuesta inmune que dañara al paciente o bien reacciones toxicas hacia el oído interno o que afectar la integridad de los elementos que se utilizarán durante el procedimiento timpanoplástico

Los adhesivos autólogos tienen la ventaja de ser prácticamente inofensivos para sus mismos usuarios ya que es su propia sangre. En este estudio utilizamos sangre tipo O Rh positivo considerada como donante universal y la cual fue sometida al más estricto control para evitar cualquier posibilidad de infección. Nuestros pacientes ninguno presentaron alguna reacción considerada como "toxica" sin embargo en la literatura no encontramos ningún estudio al respecto. Situación que si se puede presentar también con el uso de adhesivos fabricados comercialmente y que si están descritos en la literatura

El adhesivo es de fácil preparación, tan solo se requieren un par de minutos para mezclar los componentes ya que estos están ya preparados con anterioridad con un periodo de utilización de hasta 4 meses bajo refrigeración en el caso del fibrinógeno precipitado. En el caso de la papaína, se utilizó en suspensión y una vez diluida para obtenerla al 10% se mantuvo en refrigeración según las especificaciones del laboratorio con lo cual su poder enzimático estaba conservado. La preparación se puede realizar al igual que otros estudios justo en el momento de su utilización sin tener necesidad de realizar todo el procedimiento de separación de los componentes de la sangre y su preparación con los diversos compuestos que lleva la fórmula. En total la preparación del componente I se obtuvo en dos días, debido a que era necesario esperar los resultados que descartarán cualquier posibilidad de infección

En la revisión de la literatura no encontramos algún estudio similar salvo el presentado por Sandoval y cols²⁶ realizado en nuestro país en 1991 sobre cierre de perforación con el adhesivo donde se observó que el 72.5% de su muestra se logró

cerrar la perforación timpánica con un adhesivo similar al utilizado salvo algunos cambios en la concentración del sulfato de amonio y de la cantidad de cloruro de calcio que se agregaron en esta nueva fórmula, nosotros en 88% logramos cerrar nuestras perforaciones. Siedentop publicó un estudio donde menciona el uso de este adhesivo, precipitando el fibrinógeno con el sulfato de amonio, donde sus 10 casos de miringoplastia presentaron cierre de la perforación aunque no se especifica el tiempo y la evolución de estos pacientes¹⁷

La duración de la acción del adhesivo tisular según ha sido determinada por Harris y cols es de 1 a 2 semanas, en nuestro estudio no se realizó esta medición ya que no era el objetivo sin embargo este dato da pie para analizar otro factor importante que es la permanencia del injerto sobre la perforación. Normalmente el fenómeno de reepitelización puede ser visible de 4 a 10 días posteriores a la aplicación del adhesivo y su duración es variable de paciente a paciente³³. Como es sabido la membrana timpánica tiene las características de presentar un fenómeno de migración, motivo por el cual en ocasiones el injerto de membrana timpánica puede migrar y dejar descubierta la perforación. En el Hospital Juárez de México se realizó un estudio donde se analizaron los patrones de migración de la fascia de músculo temporal y se encontró que tenían una dirección centrifuga con respecto a la perforación y por cada cuadrante afectado había un patrón predecible de migración. Un punto importante con relación al trabajo aquí presentado era la posibilidad de lograr que el injerto permaneciera más tiempo cubriendo la perforación lo cual aunado al poder regenerador del adhesivo favorecería los procesos de reepitelización.

En el estudio realizado por Del Ángel y cols²⁶ mencionado anteriormente encontraron que el 100% de su muestra presentó el fenómeno de migración alrededor de la segunda semana de haber colocado la fascia. Referimos al lector a la tabla IV presentada en la sección de resultados de este estudio donde observamos que el 31.4% presentó este fenómeno en la segunda semana, siendo el mayor porcentaje de pacientes que iniciaron migración del injerto hasta la tercera semana (37% de la muestra) e incluso dos pacientes la migración se presentó hasta la tercera semana y en tres no se presentó. De ahí la ventaja de utilizar el adhesivo ya que al permanecer mayor tiempo sobre la perforación, disminuye el fenómeno de migración y permite una reepitelización más adecuada (incluso en 3 pacientes (8.5%) no observamos el fenómeno de migración).

En algunos casos fue necesario volver a colocar el injerto como ya fue mencionado sin embargo en varios pacientes una vez iniciado el patrón de migración observamos que había fenómenos de regeneración de la membrana timpánica por lo que ya no fue necesario recolocar el injerto de fascia. De los 3 pacientes (8.5%) que no presentaron fenómenos de migración se logró el injerto aproximadamente al mes de haberlo colocado; así mismo no observamos tejido de granulación adyacente al remanente como ha sido reportado por otros autores como Siedentop⁶ y Kratzke⁴.

En cuanto a las complicaciones en el estudio de Sandoval y cols²⁶ se presentó otorrea después de la colocación del injerto en 27.5% no se mencionan las causas y seguimiento de estos pacientes. En nuestro estudio en el 15% (6 casos) presentaron otorrea, en dos de ellos se justificó la infección: uno por exacerbación de rinitis alérgica, y en otro por IVRS; en los otros 4 pacientes no encontramos el factor que pudiese haber propiciado la infección, en todos se dió antibiótico y 3 meses después se intentó volver a colocar la fascia, lográndose el cierre de la perforación en tres pacientes.

Los resultados presentados en este estudio demuestran que el uso del adhesivo es de utilidad en el cierre de perforación y probablemente en otros procesos que se realizan de manera frecuente en nuestro hospital como son las osculoplastia pero también ofrece bajo ciertos lineamientos la posibilidad de preparar el adhesivo con los recursos propios del hospital, recursos con los cuales se cuenta en casi todos los hospitales del país ya que la preparación del biomaterial solo requiere de una unidad de sangre que será manejada en el banco de sangre y a la cual se le dará el manejo ya mencionado, de lograr esto se obtendrá un producto útil, de rápida y fácil preparación y bajo costo que permitiría la realización de diversos procedimientos quirúrgicos en cabeza y cuello.

CONCLUSIONES

- 1 El adhesivo tisular a base de fibrina obtenido de forma homologa puede prepararse con facilidad y de forma rápida, incluso justo en el momento se ser utilizado y es una alternativa practica ante los productos comerciales que son caros y en ocasiones difíciles de conseguir en países como el nuestro
 - 2 La duración y firmeza de la adhesión es suficiente para permitir, en condiciones adecuadas la unión del injerto a las perforaciones timpánicas no marginales que tengan remanente suficiente para sostener el injerto, en promedio esto se logra después de la tercera semana
 - 3 El uso de adhesivo tisular en la reparación de perforaciones en consultorio brinda un mejor resultado que aplicarlas sin adhesivo
 - 4 Este estudio mostró que es posible preparar el adhesivo con los recursos del hospital recursos con los cuales se cuentan en casi todos los hospitales del país, ya que la preparación del biomaterial solo requiere de una unidad de sangre que será manejada en el banco de sangre y a la cual se le dará el manejo ya mencionado, de lograr esto se obtendrá un producto útil de rápida y fácil preparación y bajo costo que permitiría la realización de diversos procedimientos quirúrgicos en cabeza y cuello
-

ANEXOS

PREPARACIÓN DEL ADHESIVO TISULAR A BASE DE FIBRINA

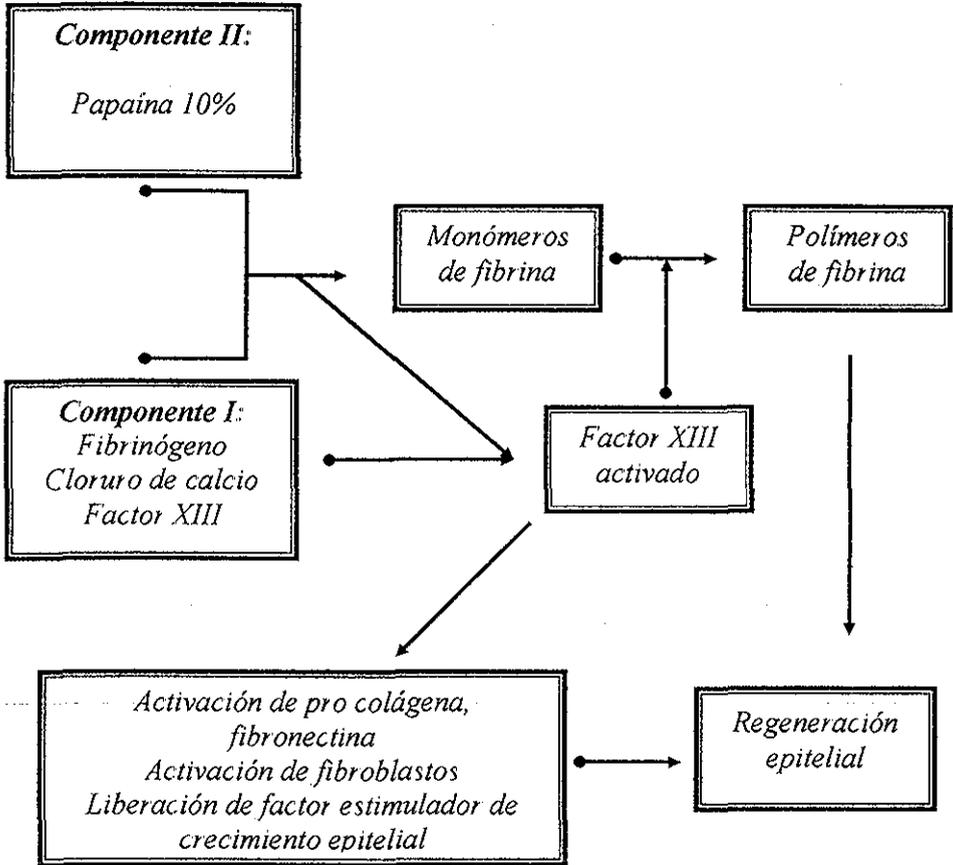
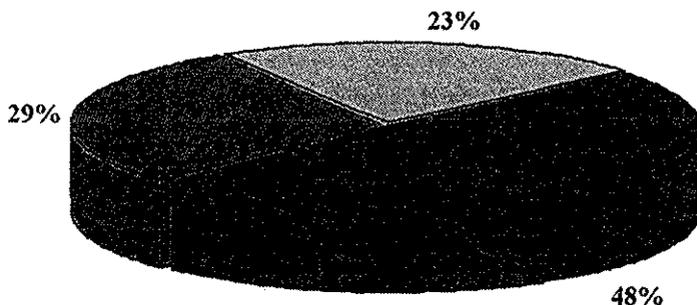


TABLA Y GRAFICA 1

TABLA I CAUSAS DE PERFORACIÓN TIMPÁNICA N= 35	
Causa	Porcentaje (%)
Otitis media crónica	48.5
Perforación postraumática	28.5
Dehiscencia de injerto colocado en cirugía otológica previa	23.0

CAUSAS DE PERFORACION TIMPÁNICA

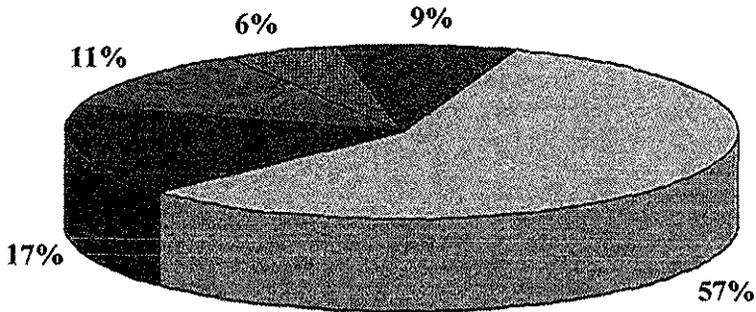


- Otitis media crónica (17)
- Perforación postraumática (10)
- Dehiscencia de injerto quirúrgico (8)

TABLA Y GRAFICA II

TABLA II UBICACION DE LA PERFORACIÓN TIMPÁNICA N= 35	
Síto de la perforación	Porcentaje (%)
Central	57
Cuadrante anterosuperior	6
Cuadrante anteroinferior	9
Cuadrante posterosuperior	17
Cuadrante posteroinferior	11

**UBICACIÓN DE LA PERFORACION
TIMPÁNICA**

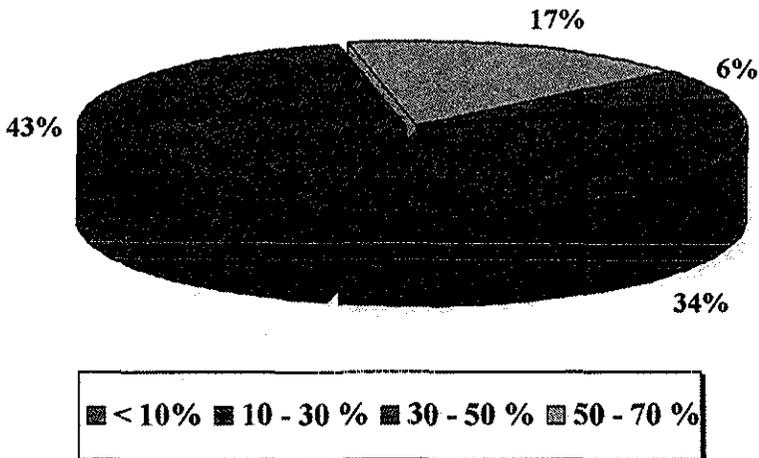


 CENTRAL (20)	 CPS (6)
 CPI (4)	 CAS (2)
 CAI (3)	

TABLA Y GRAFICA III

TABLA III TAMAÑO DE LA PERFORACIÓN TIMPÁNICA N= 35		
Tamaño	Porcentaje (%)	Número de pacientes (N)
< 10 por ciento	5.7	2
10 a 30 por ciento	34.2	12
30 a 50 por ciento	42.8	15
50 a 70 por ciento	17.3	6

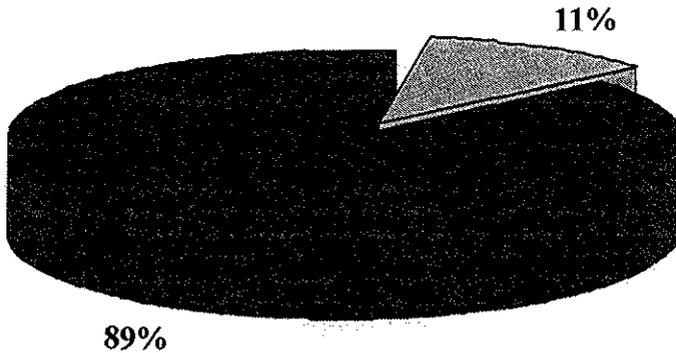
TAMAÑO DE LA PERFORACION
TIMPÁNICA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA IV

ESTADO FINAL DE LAS PERFORACIONES
TIMPANICAS DESPUES DE LA
MIRINGOPLASTIA CON ADHESIVO TISULAR



■ Membranas restauradas

■ Membranas perforadas

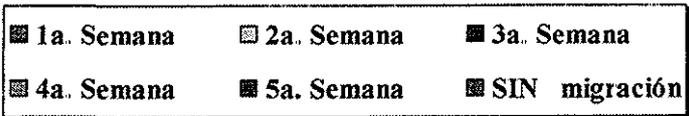
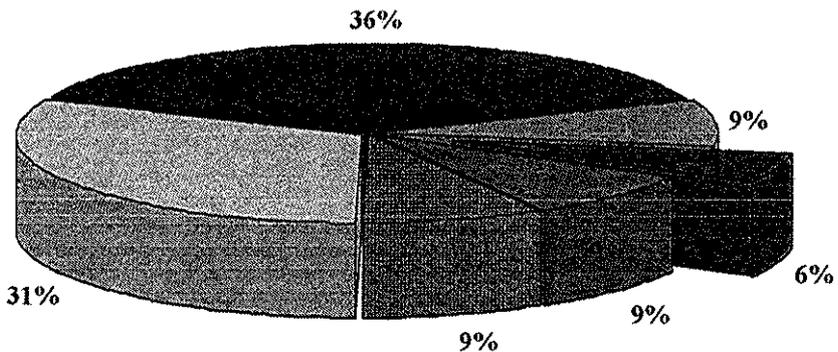
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA IV
TIEMPO DE INICIO DE MIGRACIÓN DE INJERTO DE FASCIA DE
MÚSCULO TEMPORAL EN PERFORACIONES TIMPÁNICAS
N= 35

Tiempo de estancia	Número de pacientes (N)	Porcentaje (%)
1ª Semana	3	8.5
2ª Semana	11	31.4
3ª Semana	13	37.1
4ª Semana	3	8.5
5ª Semana	2	5.7
6ª Semana	0	0
SIN efecto de migración	3	8.5
TOTAL	35	100

GRAFICA V

TIEMPO DE INICIO DE MIGRACIÓN DE INJERTO DE FASCIA
DE MUSCULO TEMPORAL EN PERFORACIONES
TIMPÁNICAS N=35



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

Doy mi mas sincero agradecimiento al Dr. Guillermo Hernández Valencia, Jefe del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Juárez de México por haber sido el asesor de esta tesis. Agradezco al QBP Conrado Medina Campos, asistente de la Jefatura de Banco de Sangre por su valiosa cooperación en al preparación del adhesivo a base de fibrina realizado en las instalaciones del Banco de Sangre del Hospital Juárez de México, así como al Dr. César German Mondragón Galindo Jefe del Servicio de Banco de sangre de este hospital por las facilidades prestadas para este estudio También deseo agradecer la colaboración del Dr. Jerry Sandoval Serrano, Otorrinolaringólogo, por habernos facilitado sus estudios previos sobre el uso y preparación de adhesivos a base de fibrina. A todos Gracias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Goodhill V, Brockman S, Harris H, Shulman JB, Cooper SH En Cirugía de la otomastoiditis: mastoidectomía y timpanoplastia En: Goodhill V El Oído Barcelona: Salvat; 1993 p 362-85
 - 2 Wullstein H Theory and practice of tympanoplasty. Laryngoscope 1956; 66: 1076-93
 - 3 Lambert PR, McElveen JT Tympanoplastic surgery for chronic ear disease En Cummings, CW, Gates GA Otolaringology Head & Neck Surgery 3ª ed Missouri (USA): Mosby; 1998 p. 3108-17
 - 4 Katzke D, Pusalkar A, Steinbach E The effect of fibrin tissue adhesive in middle ear J Laryngol Otol 1983; 97 (2): 141-7
 - 5 Siedentop KH, Harris DM, Loewy A Experimental use of fibrin tissue adhesive in middle ear surgery Laryngoscope 1983; 93: 1310-3
 - 6 Siedentop KH, Harris DM, Sanchez B Autologous fibrin tissue adhesive Laryngoscope 1985; 95: 1074-6
 - 7 Siedentop KH, Harris DM, Sánchez B Autologous fibrin tissue adhesive: factors influencing bonding power Laryngoscope 1988; 98 (7): 731-3
 - 8 Strauss P, Pult P, Kurzeja A, Isselstein M, Mach P Does human fibrinogen glue improve results in tympanoplasty Laryngol Rhinol Otol 1984; 63 (12): 615-7
 - 9 Zikk D, Rapaport Y, Himerlfarb MZ Changes in auditory function associated with 2-cyano-butyl-acrylate adhesive implanted en the Middle ear of experimental animals Laryngoscope 1990; 100: 179-83
-

- 10 Wood AP, Harner SG The effect of fibrin tissue adhesive in middle ear in chinchillas *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 98 (2):104-10
- 11 Li JC, Leonetti JP, Mokarry V The concept of transtympanic injection of fibrin Caulk *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 854-7
- 12 Hadlock T, Elisseeff J, Langer R, Vacanti J, Cheeney M A tissue-engineered conduit for peripheral nerve repair *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 1081-6
- 13 Park JJ, Siedentop KH, Chung S, Sanchez B, Bhattacharya T Comparison of the bonding power of various autologous fibrin tissue adhesives *Am J Otol* 1997; 18: 655-9
- 14 Samuel PR, Roberts AC, Phil M The use of interdermil (n-butyl cyanoacrylate) in otorhinolaryngology and head and neck surgery A preliminary report of the first 33 patients *J Laryngol Otol* 1997; 111: 536-40
- 15 Brown PN, McGuff H, Noorly AD Comparison of N-Octyl-cyanoacrylate vs suture in the stabilization of cartilage grafts *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122:873-7
- 16 Toriumi DM, Raslan M, Tardy ME Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives A comparative study *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116 (5): 546-50
- 17 Siedentop KH, Harris DM, Ham KR Extended experimental and preliminary surgical findings with autologous fibrin tissue adhesive made from patient's own blood *Laryngoscope* 1986; 96: 1062-4
- 18 Siedentop KH, Park JJ, Sanchez B An autologous fibrin tissue adhesive with greater bonding power *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121 (7): 769-72
- 19 Siedentop KH, Chung SE, Park JJ, Sanchez B, Bhattacharya T Evaluation of pooled fibrin sealant for ear surgery *AM J Otol* 1997; 18: 660-4

20 Maniglia AJ, Nakabayashi N, Paparella MM, Werning JW. A new adhesive bonding material for the cementation of implantable devices in otologic surgery. *Am J Otol* 1997; 18: 322-7

21 Park MS. Autologous fibrin glue for tympanoplasty. *Am J Otol* 1994; 15 (5): 687-9

22 Menovsky T, De Vries J. Use a fibrin glue to protect tissue during CO2 laser surgery. *Laryngoscope* 1998;108 (9): 1390-3

23 Vanclooster C, Debruyne F, Vantrappen G, Desloovere C, Feenstra L. Labyrinthine fistulae: a retrospective analysis. *Acta Otorinolaryngol Belg* 1997; 51(2): 119-21

24 Zucker-Franklin D, Rosenberg L. Platelet interaction with modified articular cartilage: its possible relevance to joint repair. *J Clin Invest* 1977; 54(4): 641-51

25 Zubairov DM, Timeraev VA, Kisslev VA, Kirshin SV. Interaction of human prothrombin with tissue thromboplastin. *Biokhinia* 1984; 54 (6): 1046-54

26 Sandoval SJ. Adhesivo tisular FP en el manejo de perforaciones timpánicas. México: IMSS; 1991

27. Rapaport SI. Introducción a la hepatología. 2ª Ed. Salvat, Mexico 1994

28 Goodhill V, Brockman S, Harris H, Shulman JB, Cooper SH. En Cirugía de la otomastoiditis: mastoidectomía y timpanoplastia. En: Goodhill V. El Oído. Barcelona: Salvat; 1993 p 362-85

29 Wullstein H. Theory and practice of tympanoplasty. *Laryngoscope* 1956; 66: 1076-93

30 Del Ángel LMC. Patrones de Migración de fascia temporal en membrana íntegra y perforada. Reporte de Tesis, Hospital Juárez de México. SS. México, 2000

31 Lambert PR, McElveen JT Tympanoplastic surgery for chronic ear disease. En Cummings CW, Gates GA Otolaryngology Head & Neck Surgery 3ª ed Missouri (USA); Mosby; 1998 p. 3108-17

32 Staindl O Tissue adhesion with highly concentrated human fibrinogen in otolaryngology Ann Otol. 1979;88:413-18

33 Harris D, SiedentopK, HA K; Sanchez B Autologous fibrin tissue adhesive biodegradation and systemic effects Laryngoscope 1987;97: 1141-44
