



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

Facultad de Medicina



**FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

*Eficacia y seguridad del acexamato de sodio como
coadyuvante a la fascia de músculo temporal en el cierre de
perforaciones crónicas de la membrana timpánica en
consultorio.*

TESIS

*Para obtener el Diploma de especialista en
Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*

Presenta

Dra. Bertha Paola Reynal Baeza

ASESOR: Dr. Juan Francisco Gutiérrez Piedra

Julio 2012



Hospital Juárez de México





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 AUTORIZACIÓN

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS.
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA

DR. JESÚS OMAR JUÁREZ NIETO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

DR. JUAN FRANCISCO GUTIÉRREZ PIEDRA
ASESOR DE TESIS Y PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO UNIVERSITARIO DE
ESPECIALIZACIÓN EN OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y
CUELLO

NO. DE PROTOCOLO HJM2026/11-R

Con todo mi cariño a mi mamá y a mis hermanas por su apoyo incondicional en todo el largo camino de convertirme en médico y ahora en especialista, en todos estos años de estudio, desvelo y esfuerzo, que no solo fue mio, porque compartieron conmigo cada momento.

Lo Logramos!!!

Gracias.

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO.....	5
DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.....	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	17
OBJETIVOS.....	18
PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS.....	19
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	20
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	21
MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	26
TÉCNICA.....	27
ESQUEMA TERAPÉUTICO.....	28
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	29
CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	30
RESULTADOS.....	33
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	37
CONCLUSIÓN.....	42
BIBLIOGRAFÍA.....	43

MARCO TEÓRICO:

La membrana timpánica es la estructura anatómica que representa el límite entre el oído externo y el oído medio, con forma de cono irregular, cuyo ápex está formado por el umbo (en la punta del manubrio del martillo). La membrana timpánica del adulto tiene un diámetro aproximado de 9 mm y mantiene un ángulo agudo con respecto a la pared inferior del canal auditivo externo. El anillo fibroso se ancla a nivel del surco timpánico. Además, se encuentra firmemente unida al martillo a través del proceso lateral y del umbo. Se encuentra separada en una porción superior, pars flácida (membrana de Shrapnell) y una porción inferior, la pars tensa ⁽¹⁾. Tiene una estructura trilaminar, la capa externa o escamosa que se continúa con la piel del conducto auditivo externo, la capa media o fibrosa, también conocida como lámina propia y por último la capa medial o mucosa que se continúa con la capa del oído medio ⁽²⁾. Es importante conocer estas características anatómicas, ya que la estructura trilaminar se pierde al presentarse una perforación. Por otra parte, dependiendo de la localización, las perforaciones de la membrana timpánica puede clasificarse en centrales y marginales. Las perforaciones centrales se encuentran rodeadas completamente por membrana timpánica y no se extienden al anillo, mientras que las perforaciones marginales se extienden hacia el anillo, característica que le condiciona cierto grado de dificultad para el cierre ⁽²⁾.

Las perforaciones de la membrana timpánica constituyen una condición común que afecta a menos del 1 % de la población mundial ⁽³⁾ y aproximadamente

el 1 al 3 % de la población americana ⁽⁴⁾. Éstas son resultado de la infección aguda o crónica del oído medio, traumáticas o por disfunción de la trompa de Eustaquio ^(3,4). Se ha estimado que la incidencia de las perforaciones traumáticas de la membrana timpánica es de 8.6 por cada 1,000 personas. Sin embargo la incidencia exacta de las atribuibles a un proceso infeccioso o de origen iatrogénico, es desconocida ⁽⁵⁾.

El patrón de curación normal de una perforación aguda ha sido estudiado y descrito por diversos autores durante el siglo veinte, y ocurre inicialmente por la proliferación de epitelio escamoso hiperplásico queratinizado, en caso de que esto no se lleve a cabo, puede ocurrir un cierre secundario de la capa fibrosa. Se sabe que al presentarse una perforación, se desencadena la proliferación de epitelio escamoso estratificado a partir del remanente de la membrana timpánica, el cual migra hacia los bordes de la perforación hasta formar una masa apilada, que se adhiere al orificio e inicialmente cierra el defecto. Es importante hacer notar que este proceso de epitelización se lleva a cabo a cierta distancia de los bordes de la perforación, originado del centro de regeneración epitelial, es decir, las porciones mejor vascularizadas del remanente, incluyendo el mango del martillo y el anillo fibroso. Sin embargo la formación de este componente fibroso, que a menudo es incompleta, ocurre solo después de que el epitelio migrado ha sellado la perforación. Esta secuencia es opuesta a la observada en la mayoría de los procesos de curación de heridas de otros sitios, en los cuales el tejido fibroso debe cubrir el defecto antes de que la reepitelización se lleve a cabo ⁽⁶⁾.

Poco se sabe acerca del retardo en el cierre de las perforaciones y los mecanismos involucrados en el proceso por medio de los cuales persisten como perforaciones crónicas. A nivel celular, se cree que la fibrosis de los bordes de la perforación, constituye el factor responsable de prevenir el cierre espontáneo de la membrana timpánica ⁽⁴⁾.

Una perforación persistente de la membrana timpánica representa una entidad clínica resultado de una alteración en el proceso de curación, por lo que el tratamiento usual para éstas es la Timpanoplastia tipo 1 (Miringoplastia) ⁽⁷⁾, la cual posee una tasa de éxito variable que va desde el 85 hasta más del 90 % de éxito, dependiendo del autor que se revise ⁽³⁾, pero desafortunadamente, algunos pacientes, debido a condiciones médicas agregadas, no serán buenos candidatos a la cirugía, aunado a los altos costos, los riesgos quirúrgicos y anestésicos, y sobretodo a que la timpanoplastia es un procedimiento quirúrgico cuyo éxito recae en gran parte, tanto en el material utilizado, como en la técnica quirúrgica y la familiaridad del cirujano con la misma ⁽⁷⁾.

Desde el siglo XVII al XIX, se han realizado una gran cantidad de intentos para lograr el cierre de las perforaciones de la membrana timpánica utilizando materiales prostéticos, concluyendo en la técnica del “parche de papel” desarrollada por Blake en 1887 ⁽¹⁾. El uso de agentes cauterizantes para promover el cierre fue introducido en 1876 por Roosa ^(1,8), al utilizar nitrato de plata en el borde de la perforación. Posteriormente en 1895 ⁽¹⁾ se utilizó ácido tricloroacético. Pero fue hasta que Joynt ^(1,9) combinó ambas técnicas utilizando el parche de papel y el agente cauterizante que se obtuvieron avances en el cierre de las

perforaciones, introduciendo así las bases de las técnicas modernas basadas en el parche, popularizadas por Derlacki ^(1,10).

La reparación quirúrgica fue introducida al mismo tiempo que la técnica del parche de papel, pero no produjo resultados adecuados hasta 1952, cuando Wullstein ⁽¹¹⁾ publicó un método de cierre de perforaciones con un delgado injerto de piel. Un año después, Zöllner ^(1,12) describió su experiencia con injerto similar. Al mismo tiempo, ambos introdujeron el uso del microscopio quirúrgico, mejorando de manera significativa los resultados quirúrgicos al mejorar la exactitud de la técnica.

Los problemas con los injertos de piel, como material para el cierre para las perforaciones de la membrana timpánica de inmediato se volvieron aparentes, y en 1956, Zöllner ^(1,13) utilizó por primera vez injerto de fascia lata. En 1958, Heermann ^(1,14) comenzó a utilizar fascia de músculo temporal. En 1960, Shea ⁽¹⁵⁾ describió el cierre utilizando injertos de vena. Las ventajas del tejido conectivo sobre la piel fueron confirmadas por el alto porcentaje de cierre exitoso obtenido, por lo que los injertos de piel fueron abandonados, dejándose reservados únicamente para casos especiales.

En 1958 Juers ^(16,17) publicó los primeros resultados de cierre de perforaciones de la membrana timpánica en el consultorio, obteniendo resultados aceptables con un éxito de cierre de 75%. En los años sesentas y setentas se introdujo el uso de injertos homólogos cadavéricos ^(1,18-22), incluyendo membrana timpánica, duramadre, pericardio, entre otros, todos con variadas tasa de éxito,

por lo que ninguno alcanzó un éxito mundial, y actualmente no son utilizados, siendo además, un problema de salud pública por el elevado riesgo de transmisión de enfermedades que representa su uso.

Esto alentó a que la fascia de músculo temporal continuara siendo el material de elección para la reconstrucción de la membrana timpánica hasta la fecha ^(1,23,24), ya que independientemente de la técnica empleada, se reporta un cierre desde el 81 % hasta el 88 % ^(25,26).

Aunque los resultados de cierre con los materiales mencionados fueron exitosos, las perforaciones crónicas continuaban representando un reto, lo que llevo a profundizar el estudio histopatológico de éstas. Spandow et al ⁽²⁷⁾, en 1996, mediante análisis inmunohistoquímico demostró que la presencia de factor de crecimiento epidérmico en los bordes de una perforación crónica son mínimos. Thomas Somers y cols ⁽⁴⁾, en 1998 investigaron la histología de las perforaciones de la membrana timpánica y examinaron la expresión inmunohistoquímica de diversos factores y receptores de crecimiento ya conocidos por su rol clave en el proceso normal de curación, estudiando veinte membranas timpánicas con perforación central crónica y diez íntegras, reportando la existencia de alteraciones histológicas principalmente a nivel de la lámina propia de las membranas perforadas, las cuales mostraron una notable expresión del Factor Transformador de Crecimiento Beta 1, relacionada con el grado de fibroplasia en el borde de la perforación, proponiendo que la cicatriz fibrótica desorganizada en el margen de la perforación puede ser inducida por la estimulación autocrina del Factor de Crecimiento Beta, el cual juega un rol en la curación retardada ⁽⁴⁾.

Lo anterior, ha sugerido la posibilidad de acelerar la curación de las perforaciones de la membrana timpánica mediante el uso de diversos factores de crecimiento polipéptidos ⁽³⁾, lo que ha encaminado a estudiar dos mecanismos. El primero consiste en proveer soporte estromal adicional para guiar al tejido de regeneración. Y el segundo, al que pertenecen los factores de crecimiento, el cual consiste en inducir la replicación y la migración celulares ⁽⁶⁾.

Desde hace algunos años se han venido estudiando diversos fármacos a nivel celular y sus efectos en la cicatrización de heridas por quemadura, úlceras de decúbito, úlceras de pacientes diabéticos, epidermiolisis bulosa, entre otras. Hasta el momento el fármaco más ampliamente estudiado ha sido la fenitoína en el tratamiento de más de cien enfermedades. Una búsqueda en la base de datos de Medline en Noviembre de 2002 reportó 12,860 artículos publicados acerca de la fenitoína hasta 1996 ⁽²⁸⁾. Su estudio a nivel celular ha comprobado su capacidad de inhibir la colagenasa in vitro, lo que ha teorizado la probabilidad de estabilizar las fibras de colágeno y por lo tanto disminuir la formación de ampollas. La fenitoína aumenta la expresión genética del factor de crecimiento derivado de las plaquetas B y promueve la curación de heridas mediante múltiples y simples mecanismos, incluyendo la estimulación de fibroblastos, la proliferación y facilitando el depósito de colágeno, el antagonismo a los glucocorticoides y su actividad antibacteriana ⁽⁷⁾. Ha sido aplicada sola y comparada con la solución salina, diversos ungüentos antibióticos, con vestiduras de Duoderm y el Silverex (Gluconato de Clorhexedina y Sulfadiazina de plata) en el tratamiento de úlceras en pacientes con lepra, en úlceras por decúbito grado II en pacientes ancianos, en

úlceras en pies de pacientes diabéticos tipo 2 y en heridas por quemaduras superficiales, demostrando en todos los estudios efectos superiores tanto en la cicatrización, como en el tiempo de solución de las mismas ^(29,30,31,32,33). También se ha estudiado la aplicación de clorhidrato de buflomedil liposómico encapsulado utilizando el modelo del oído de ratón, realizándose una herida en la epidermis y el tejido celular subcutáneo, obteniendo resultados sugerentes de que esta sustancia puede ser benéfica para el uso clínico de las heridas, lo cual a diferencia de la fenitoína no ha sido ampliamente estudiado ⁽³⁴⁾.

En 1995 Dvorak y colaboradores ⁽³⁵⁾ compararon el uso del factor de crecimiento epidérmico a largo plazo versus la aplicación de fosfato salino en 32 perforaciones crónicas (mayor de 8 semanas) inducidas en chinchillas laniger adultas, de aproximadamente 60 a 80 % de la membrana timpánica notando una importante hiperplasia de las tres capas de la membrana timpánica en el grupo de factor de crecimiento, sobretodo a nivel de la capa fibrosa, con efectos adversos en la curación de la membrana timpánica con el uso del factor epidérmico a largo plazo, por lo que no lo recomiendan ya que además de afectar la cicatrización puede inducir a la presentación de colesteatoma.

La cicatrización de heridas involucra la actividad de células epiteliales y fibroblastos. En cuanto a los fibroblastos, este proceso se asocia a un aumento en su capacidad proliferativa, así como a la biosíntesis de proteínas constitutivas del tejido conectivo. Los fibroblastos in vitro constituyen un interesante modelo de estudios de los efectos de drogas cicatrizantes en estas células. Adolphe y colaboradores ⁽³⁶⁾ describieron una técnica de cultivo celular que permite un

crecimiento subóptimo, en la que diversos factores de crecimiento son capaces de acelerar el lento proceso de proliferación. Para asegurarse de que los fármacos cicatrizantes fueran además capaces de estimular el crecimiento, el ácido acexámico y la centella asiática fueron también estudiadas en el modelo in vitro. Se utilizaron además, el factor de crecimiento de fibroblastos y el factor de crecimiento ocular derivado. Los resultados demostraron que la adición de factores de crecimiento a los medios de crecimientos menos favorables, permite una tasa de crecimiento más elevada. Se documentó una inhibición en la proliferación con la centella asiática, dosis dependiente. En cuanto al ácido acexámico, se comprobó que incrementa la tasa de crecimiento de las líneas celulares de fibroblastos cuando se utiliza a concentraciones de 0.001 %, a concentraciones más elevadas se observa un efecto citotóxico, sin efecto alguno a concentraciones más bajas. Por lo tanto, los dos fármacos cicatrizantes evaluados, no tuvieron la misma acción en su capacidad de proliferación de fibroblastos, lo cual puede ser explicado por el distinto mecanismo de acción de estos dos fármacos. Concluyeron que el ácido acexámico aumenta la capacidad de proliferación de los fibroblastos. Este efecto puede estar relacionado con la biosíntesis aumentada de las proteínas conectivas específicas que mejoran la curación in vivo.

El ácido acexámico es un cicatrizante y regenerador tisular indicado en heridas, ya sea de origen traumático, quirúrgico, úlceras de diversos orígenes o quemaduras, en las cuáles se desee acelerar el proceso de cicatrización. Su administración es por vía cutánea, en donde presenta una pobre absorción,

permaneciendo inalterado en el lugar de aplicación. También puede ser administrado por vía oral, con buena absorción, alcanzando concentraciones séricas elevadas. Su vida media es de 3 a 4 horas, con metabolismo hepático y eliminación urinaria. Se desconocen metabolitos activos, su unión a proteínas es menor del 70%.

Larrieu M. ⁽³⁷⁾ demostró que el ácido acexámico a diferencia de su análogo, el ácido épsilon aminocaproico, carece de actividad antifibrinolítica y no interfiere en la coagulación.

Bouyand ⁽²⁶⁾ destacó los múltiples efectos del ácido acexámico sobre el tejido de granulación, la cicatrización, la consolidación ósea y el edema por sustancias vasoactivas, al provocar una inflamación tisular mediante la implantación subcutánea de 5 mg de poliuretano aséptico en la rata wistar. El cuadro histológico en los controles puso de manifiesto la aparición de tejido entre los alvéolos de las masas esponjosas del poliuretano, tejido formado por cordones celulares de fibroblastos y una trama fibrosa reticular en grandes bandas de colágeno. Se observaron histiocitos aislados, células polinucleares en contacto con el cuerpo extraño. La vacuolización era buena y el granuloma se rodea de una cúpula fibrosa densa, bien vascularizada. En los animales tratados con ácido acexámico, la proliferación fibroblástica era similar, aunque la organización de tejidos conjuntivos era menor y le faltaban las bandas de colágeno. En un estudio experimental realizado en ratas Wistar por medio de la incisión de zonas de piel hechas necróticas por la inyección local de aceite de crotón, se encontró que el ácido acexámico reduce la inflamación de fibras de colágeno y no interfiere con la

multiplicación celular. Por lo tanto, el medicamento actúa como regulador del tejido conectivo, permitiendo una epitelización más fácil sin retracción. El ácido acexámico participa en la acción proteica del colágeno, lo que le permite actuar en el proceso de cicatrización, regulando la producción de fibroblastos y la disposición de las fibras colágenas dentro del mismo proceso biológico natural, pero de manera ordenada.

DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA:

Las perforaciones crónicas de la membrana timpánica constituyen una entidad común en la consulta otorrinolaringológica, por lo que, independientemente de su etiología, es importante la investigación acerca de nuevos métodos que contribuyan con el cierre de éstas, ofreciendo nuevos tratamientos accesibles y con mínimos efectos adversos, sobretodo en pacientes en los que el tratamiento quirúrgico está contraindicado por el riesgo que este implica debido a la coexistencia de enfermedades sistémicas, o incluso en los que no es posible por no poder cubrir los costos del acto quirúrgico.

El hecho de que algunos pacientes con perforación de membrana timpánica no serán candidatos a tratamiento quirúrgico, y como ya se ha venido mencionando, los avances recientes en biología molecular y curación de heridas, que sugieren la posibilidad de acelerar la curación de las perforaciones de la membrana timpánica por medio de fármacos cicatrizantes y factores de crecimiento, nos ha llevado a realizar este estudio, eligiendo como coadyuvante al ácido acexámico, debido a sus importantes efectos sobre la cicatrización demostrados en la literatura y los hallazgos reportados por Adolphe y colaboradores ⁽³⁶⁾, su fácil disponibilidad en el mercado y su bajo costo. Por otra parte, nos declinamos por la combinación con antibiótico, en este caso la neomicina ya que en el trabajo publicado por Estrada y colaboradores ⁽³⁸⁾, en el que compararon el uso de fenitoína tópica con ketanserina en el cierre de perforaciones de membrana timpánica menores al 30 %, reportaron que el 100 %

de los pacientes incluidos en el estudio presentaron otorrea, lo que puede afectar en el resultado final del cierre de la perforación.

Esto ha motivado la realización de este estudio, la búsqueda de una nueva opción que ofrezca un tratamiento efectivo, técnicamente simple, que sea reproducible, que pueda realizarse en el consultorio, con riesgos mínimos para el paciente, a un bajo costo, y que pueda ofrecerse a cualquier paciente, aún a los que por otras patologías concomitantes o por los riesgos de la anestesia general no son candidatos a ser sometidos a una timpanoplastia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la eficacia y seguridad del Acexamato de sodio como coadyuvante de la fascia de músculo temporal en el cierre de perforaciones crónicas de la membrana timpánica en consultorio?

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la eficacia del Acexamato de sodio con neomicina tópico como coadyuvante en el cierre de perforaciones crónicas de la membrana timpánica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar una alternativa de tratamiento para el cierre de perforaciones de la membrana timpánica que sea simple, reproducible y efectiva en el consultorio.
- Diseñar un tratamiento para el cierre de perforaciones de la membrana timpánica en el consultorio que disminuya los costos para el paciente.
- Determinar la seguridad del uso del acexamato de sodio con neomicina tópico en el cierre de perforaciones crónicas de la membrana timpánica

PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS:

Si el acexamato de sodio es un regulador de la epitelización y de la producción de fibroblastos, entonces puede coadyuvar en el proceso de cicatrización y cierre de las perforaciones de la membrana timpánica.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Tamaño de muestra (*n*) para varios Niveles de Confianza

Nivel de Confianza (%)	Tamaño de muestra
95%	16
80%	7
90%	11
97%	19
99%	27
99.9%	43
99.99%	60

Ecuación

$$n = [DEFF * Np(1-p)] / [(d^2 / Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1) + p * (1-p))]$$

OpenEpi, Version 2, open source calculator--SSPropor

Muestra: 16 pacientes del Grupo A.

16 pacientes del Grupo B.

TOTAL: 32 pacientes.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio prospectivo, comparativo, longitudinal y experimental.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se incluyeron pacientes de cualquier edad y sexo hasta alcanzar el tamaño de la muestra, que acudieron al servicio de otorrinolaringología del Hospital Juárez de México con perforación crónica de la membrana timpánica, de más de tres meses de evolución, de cualquier origen: traumático y/o quirúrgico, o de origen infeccioso; asignándose de manera consecutiva a los grupo A (Miringoplastia con fascia de músculo temporal) y Grupo B (Miringoplastia con fascia de músculo temporal y acexamato de sodio con neomicina).

A todos los pacientes se les realizó historia clínica, otoscopia bajo visión microscópica y tomografía computada simple de oídos en cortes axiales y coronales. No se documentó la capacidad de audición, ya que el objetivo del estudio no era mejorar la audición, sino únicamente el cierre de la perforación de la membrana timpánica.

RECURSOS MATERIALES:

- Diapasón 512 Hz
- Lidocaína solución en spray al 10 % marca Unipharm de México TM
- Recoveron NC Crema TM
- Microscopio Carl Zeiss modelo LF150.
- Otoscopio metálico sin marca.
- Pinza caimán.

- Pico de entrada a caja tipo Rosen.
- Microtorunda de algodón de 5 mm.

RECURSOS PERSONALES:

- Médico Especialista en Otorrinolaringología.
- Médico residente del servicio de Otorrinolaringología.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Sexo indistinto.
- Cualquier edad.
- Perforaciones centrales no mayores a 40%.
- Sin datos de infección (con oído seco mínimo de tres meses).
- Tomografía Axial Computada simple de oídos sin alteraciones adicionales en el oído medio además de la perforación, es decir datos de colesteatoma, lisis o disrupción de la cadena osicular.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Perforaciones marginales o mayores a 40%.
- Infección activa o cuadros de otorrea en los últimos tres meses.

- Tomografía Axial Computada de Oídos con presencia de densidad de tejidos blandos en el oído medio, datos de colesteatoma, lisis o disrupción de la cadena osicular.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Que no acuda a su cita de revisión a las 3 semanas de la aplicación o a la revaloración a los 2 meses de la aplicación.
- Que presente otorrea posterior a la aplicación o durante la consulta de revisión.

DEFINICIÓN DE VARIABLES INDEPENDIENTES:

- Tipo de tratamiento.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal dicotómica

MEDICIÓN: tratamiento A o tratamiento B

DEFINICIÓN DE VARIABLES DEPENDIENTES:

- Porcentaje de la perforación de la membrana timpánica.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa ordinal.

MEDICIÓN: Discreta.

- Cierre de la perforación de la membrana timpánica.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal, Dicotómica.

MEDICIÓN: Presente o ausente.

- Variable de Seguridad.

Evento adverso

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa nominal, dicotómica

MEDICIÓN: Presente o ausente

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO

SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO

NOMBRE		
EDAD		
SEXO	Hombre	Mujer
ETIOLOGIA	Traumática	Infecciosa
TIEMPO DE EVOLUCION		
TAMAÑO		
TAC DE OÍDOS	Normal	Anormal

TÉCNICA:

➤ **Grupo A:** Miringoplastia en consultorio.

En el consultorio, previa colocación de algodón impregnado con lidocaína en spray al 10 %, solución comercial, en contacto con la membrana timpánica durante diez minutos, bajo visión microscópica con lente de 200mm a un aumento de 1 x, se reavivaron los bordes de la perforación de la membrana timpánica con pico de entrada a caja tipo Rosen, retirando el anillo fibroso de la misma, y posteriormente se colocó fascia de músculo temporal que cubriera el defecto.

➤ **Grupo B:** Miringoplastia con Acexamato de sodio con neomicina en consultorio.

En el consultorio, previa colocación de algodón impregnado con lidocaína en spray al 10 %, solución comercial, en contacto con la membrana timpánica durante diez minutos, bajo visión microscópica con lente de 200mm a un aumento de 1 x, se reavivaron los bordes de la perforación de la membrana timpánica con pico de entrada a caja tipo Rosen, retirando el anillo fibroso de la misma, y se colocó fascia de músculo temporal con aplicación tópica de la preparación comercial de ácido acexámico y neomicina (Recoveron NC Crema™) en la cara interna del injerto haciendo contacto con los bordes de la perforación .

ESQUEMA TERAPÉUTICO:

Con la técnica antes mencionada se aplicó la crema, cuyo contenido es el siguiente:

Cada 100 g de CREMA contienen:

Acexamato de sodio 5 g

Sulfato de neomicina equivalente a0.4 g de neomicina base

- Se citaron a valoración a las 3 semanas y se evaluó el cierre de la perforación.
- Posteriormente se revaloraron a los 2 meses.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

De acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia, en Junio 1964, sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

El estudio de investigación en base a la ley general de salud en materia de investigación en el artículo 17° refiere que es una investigación con riesgo mayor al mínimo, ya que a pesar de que en 20 años la crema de Recoveron NC™ no ha reportado efectos adversos o reacciones indeseables que pongan en riesgo la vida del paciente, se cataloga como una investigación con un riesgo mayor al mínimo por tratarse de un ensayo experimental y comparativo con un medicamento, que ha sido ampliamente utilizado, pero no en la membrana timpánica, por lo que se considera una nueva indicación. Para minimizar el riesgo se estará en estrecha vigilancia a los pacientes y tendrán derecho a acudir al servicio de urgencias en presencia de cualquier molestia ocasionada por el uso del medicamento y si presentarán alergia a alguno de los componentes se les dará el tratamiento necesario para la alergia así como la suspensión del medicamento evaluado y la notificación del evento adverso presentado.

Por lo anterior, los pacientes incluidos deberán leer y firmar el consentimiento informado diseñado para este estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los pacientes que accedieron a participar en este estudio, llenaron, leyeron, y firmaron el siguiente formato de consentimiento informado:

**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA
CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE
INVESTIGACIÓN MÉDICA**

México D.F., a _____ de _____ de 20__

TITULO: “Empleo de Acexamato de sodio como coadyuvante a la fascia de músculo temporal en el cierre de perforaciones crónicas de la membrana timpánica en consultorio.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Bertha Paola Reynal Baeza, residente de tercer año del servicio de Otorrinolaringología.

NOMBRE DEL PACIENTE:

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como **OBJETIVO** evaluar si la crema de acexamato de sodio con neomicina (Nombre comercial Recoveron NC™) aumenta el cierre de las perforaciones crónicas de la membrana timpánica, como la que usted padece.

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que la crema de acexamato de sodio ayuda a la cicatrización de heridas.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido al lograr la curación de más perforaciones de la membrana timpánica con el uso de esta crema.

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, su edad, sus antecedentes médicos, y se procederá a realizar una exploración física a sus oídos observando de manera directa con un microscopio la membrana timpánica, asignándole a uno de los grupos del estudio, ya sea, que solo se le coloque fascia de músculo temporal para cerrar la perforación, o además se le agregue la crema de acexamato de sodio a la fascia de músculo temporal.

EFFECTOS ADVERSOS: Después de más de 20 años de utilizar la crema de Recoveron NC™ en diversos países, no se han reportado reacciones indeseables, salvo el ardor que pudiera presentarse en el momento de su aplicación, el cual cede en pocos minutos. Además por tratarse de un compuesto en crema, lo cual favorece a la humedad en el oído puede presentar supuración del oído. El ácido acexámico ha mostrado buena tolerancia, a

excepción de algunos casos de hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes. No existen a la fecha precauciones o restricción alguna para su uso durante el embarazo y la lactancia. No provoca alteración en pruebas de laboratorio, y los estudios realizados no han reportado casos de carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis, y los realizados sobre la reproducción, no han revelado evidencia que afecte la fertilidad.

ESTUDIO: Este estudio consta de las siguientes **FASES:**

La primera implica asignarle un grupo y en base al grupo que le corresponda realizarle el tratamiento, el cual se llevara a cabo en este consultorio, donde le aplicaremos en un algodón anestesia en spray en el oído en contacto con la membrana timpánica durante diez minutos, pudiendo presentar ardor provocada por la Lidocaína en spray. Posteriormente, bajo visión microscópica vamos a retirar el tejido cicatricial que rodea a la perforación de la membrana con un pico, lo cual solo sentirá sin presentar dolor, ya que el área se encontrará anestesiada, y finalmente se colocará la fascia de músculo temporal con la crema de acexamato cubriendo así el orificio de la membrana. Debe evitar realizar esfuerzos en su domicilio, y acudir en tres semanas a que la revisemos. Si en este tiempo presentará salida de secreción deberá acudir inmediatamente y no esperar a que sea su cita.

ACLARACIONES: Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.

Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo 1 Fecha

Testigo 2 Fecha

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

RESULTADOS:

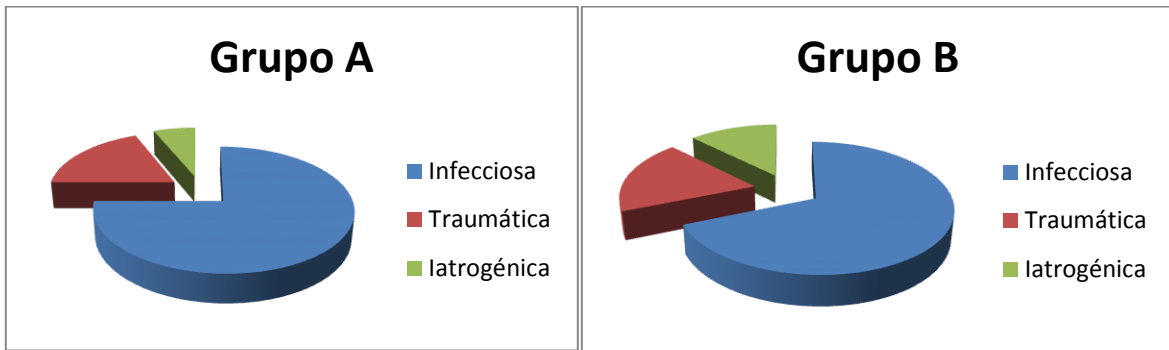
Se incluyeron un total de 32 pacientes, 16 en el Grupo A y 16 en el Grupo B, con un total de 22 pacientes del sexo femenino (Grupo A 12 y Grupo B 10), y 10 pacientes del sexo masculino (Grupo A 4 y Grupo B 6) (Ver Tabla 1), con un rango de edad de 10 a 76 años (Media 40.9 años) de todos los pacientes, y de 16 a 76 años (Media de 42.1 años) para el Grupo A y de 10 a 74 años (Media 39.7 años) para el grupo B.

Tabla 1. Distribución por sexo en ambos grupos.

Sexo	Grupo A	Grupo B
Femenino	12	10
Masculino	4	6

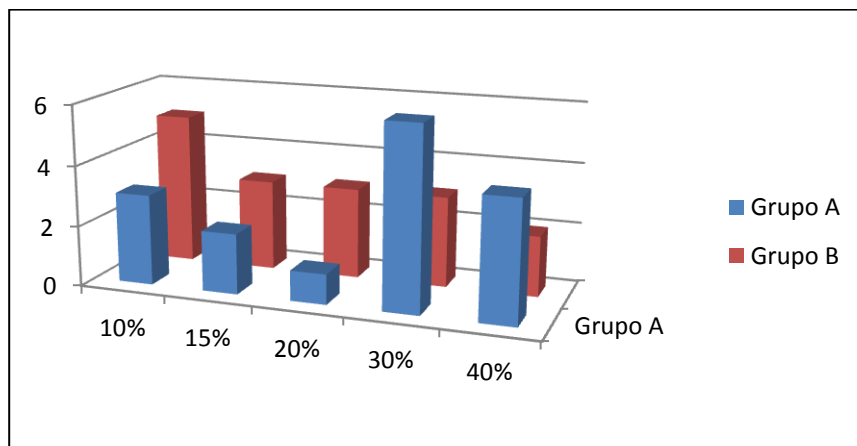
La etiología más común de la perforación fue infecciosa en un total de 23 pacientes (12 pacientes en el Grupo A y 11 en el Grupo B), traumática en 6 pacientes (3 pacientes en el Grupo A y 3 en el Grupo B), y iatrogénica en 3 pacientes (1 paciente del Grupo A y 2 en el Grupo B), (Ver Gráfica 1 y 2).

Gráfica 1 y 2. Distribución de acuerdo a la etiología de la perforación por grupo.



Todas las perforaciones fueron centrales. En cuanto al tamaño de la perforación, el mínimo fue de 10 % y el máximo de 40 %, de acuerdo a los cuadrantes de la membrana timpánica que abarcaba, con un total de 8 pacientes con 10 % de perforación (3 pacientes en el Grupo A y 5 en el Grupo B), 5 pacientes con 15 % de perforación (2 pacientes en el Grupo A y 3 en el Grupo B), 4 pacientes con 20 % de perforación (1 paciente en el Grupo A y 3 pacientes en el Grupo B), 9 pacientes con 30 % de perforación (6 pacientes en el Grupo A y 3 en el Grupo B), y 6 pacientes con 40 % de perforación (4 pacientes en el Grupo A y 2 en el Grupo B), (Ver Gráfica 3).

Gráfica 3. Tamaño de la perforación en % en cada grupo.



En la valoración a las 3 semanas, del Grupo A se observó el cierre de la perforación en 10 pacientes (62.5 %), dehiscencia completa del injerto en 5 pacientes (31.25 %) y cierre parcial en un paciente (6.25 %). En el Grupo B se observó el cierre de la perforación en 14 pacientes (87.5 %) y dehiscencia completa del injerto en 2 pacientes (12.5 %).

En la revaloración a los 2 meses el cierre completo de la perforación se corroboró en 11 pacientes (68.75 %) del Grupo A, ya que el paciente con cierre parcial en la evaluación a las 3 semanas, presentó cierre completo a los 2 meses, el resto de pacientes (31.25 %) presentaba pérdida completa del injerto (Ver Tabla 2). En el grupo B el cierre completo se corroboró en 14 pacientes (87.5 %), y los otros dos pacientes (12.5%) presentaban pérdida completa del injerto. Los 7 pacientes (5 del Grupo A y 2 del Grupo B) que no presentaron cierre de la perforación fueron de etiología infecciosa (Ver Tabla 3).

Tabla 2. Pacientes con dehiscencia del injerto en el Grupo A.

PACIENTE	SEXO	EDAD	% PERFORACIÓN	ETIOLOGÍA
1.	M	65	10	Infecciosa
2.	F	50	40	Infecciosa
3.	M	47	25	Infecciosa
4.	F	54	40	Infecciosa
5.	M	65	10	Infecciosa

Tabla 3. Pacientes con dehiscencia del injerto en el Grupo B.

PACIENTE	SEXO	EDAD	% PERFORACIÓN	ETIOLOGÍA
1.	M	45	15	Infecciosa
2.	F	54	40	Infecciosa

Ningún paciente presentó algún efecto adverso durante el estudio. Ningún paciente fue eliminado del estudio por presentar otorrea o por abandonar sus citas de evaluación a las 3 semanas y a los 2 meses.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

En base a los criterios de evaluación establecidos entre los dos grupos, es necesario establecer el criterio de evaluación mediante el cual es posible considerar las variables como dicotómicas, a efecto de poder establecer una correspondencia de ausente/presente con fines estadísticos.

De esta forma, se tomó como criterio el cierre completo de la perforación en los dos grupos, como porcentaje de éxito en la aplicación de los métodos para cada uno de los casos, obteniendo los resultados de acuerdo a los datos finales observados en la valoración a los dos meses de la aplicación (Ver Tabla 4).

Tabla 4. Resultados en la valoración a los 2 meses.

Grupo	Cierre completo	Cierre parcial o ausente	Total
Grupo B	14(a)	2(b)	16(a+b)
Grupo A	11(c)	5(d)	16(c+d)
Total	25	7	32

En la tabla 4 se muestran las frecuencias observadas del caso de estudio, siendo 32 el número total, y los datos de a+b, c+d, a+c y b+d totales marginales. En el estudio se obtendría la correspondencia de a+b como el número completo de casos del grupo A, con la aplicación de la técnica sin el Acexamato de Sodio (Grupo A), o la suma de los datos a+c, como el número de casos que presentan un cierre completo sin importar el grupo del cual se obtienen. Para este caso se

tratará de establecer si existe una relación estadísticamente significativa entre las variables estudiadas.

Existen diferentes procedimientos para el análisis de prueba, tales como el caso de la Chi-cuadrada, el cual nos permitirá conocer si estadísticamente el uso de acexamato de sodio se encuentre asociado al resultado de cierre completo de acuerdo a los datos expuestos en la tabla anterior, siendo el principal objetivo de la presente tesis.

Para el cómputo de esto, se necesita calcular las frecuencias esperadas, y compararlas con las frecuencias observadas, esto se realiza de acuerdo a la siguiente ecuación.

$$x^2 = \sum_{i=1}^v \sum_{j=1}^k \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

- En donde O_{ij} denota las frecuencias observadas, es decir, el número de casos observados clasificados en la fila i de la columna j .
- Y E_{ij} denota las frecuencias esperadas o teóricas, es decir, el número de casos esperados correspondientes clasificados en la fila i de la columna j . Para obtener estos valores esperados, se calculan a través del producto de los totales marginales dividido por el número total de casos (n). Para el caso de nuestra tabla de 2×2 , se tiene:

$$E_{11} = \frac{(a+b)(a+c)}{n}$$

$$E_{21} = \frac{(c+d)(a+c)}{n}$$

$$E_{12} = \frac{(a+b)(b+d)}{n}$$

$$E_{22} = \frac{(c+d)(b+d)}{n}$$

Sustituyendo los valores, tenemos:

$$E_{11} = 12.5$$

$$E_{21} = 12.5$$

$$E_{12} = 3.5$$

$$E_{22} = 3.5$$

Para lo cual se obtiene el valor de la χ^2 de la siguiente forma:

$$\chi^2 = \frac{(14 - 12.5)^2}{12.5} + \frac{(2 - 3.5)^2}{3.5} + \frac{(11 - 12.5)^2}{12.5} + \frac{(5 - 3.5)^2}{3.5}$$

$$\chi^2 = .18 + .6428 + .18 + .6428$$

$$\chi^2 = 1.6456$$

Ya con este dato se aplica la fórmula de distribución de chi-cuadrada para obtener el valor p , identificando los valores de independencia, para lo cual usualmente se considera $p < 0.05$ como poco probable que se cumpla la hipótesis nula y es necesario rechazarla.

La hipótesis nula se refiere al hecho de que no hay asociación entre variables, es decir que el hecho de la aplicación de la técnica de injerto de Fascia temporal con la aplicación de Acexamato de sodio y neomicina, no influiría en el

cierre completo, por lo que cualquier valor de p menor al valor de 0.05 indica la hipótesis nula como verdadera.

Para el cálculo de esta variable p es necesario definir los grados de libertad a utilizar y conocer la distribución de la chi-cuadrada, para nuestro caso es necesario realizar el producto tal y como se muestra a continuación:

$$gl = (r - 1)(k - 1)$$

Siendo los valores de r, k los valores de filas y columnas respectivamente, para nuestro caso, en una tabla de 2×2 , se obtiene:

$$gl = (2 - 1)(2 - 1)$$

$$gl = 1$$

Por lo que obtenemos el valor de la distribución de chi-cuadrada con los siguientes valores:

$$p = \text{distrchidistrchi}^2(1.645, 1)$$

Este valor se calcula, con herramientas de cálculo de distribución a fin de simplificar el cálculo numérico, indicando el valor obtenido anteriormente de la χ^2 y como segundo parámetro los grados de libertad (1), para lo cual se obtiene:

$$p = .1995$$

Este valor es mayor al considerado como valor de la variable de hipótesis nula, por lo que finalmente podemos concluir que las variables dicotómicas categóricas de aplicación de la técnica de injerto de fascia temporal con

acexamato de sodio (Grupo B), influye directamente en el cierre directo con los datos obtenidos a dos meses de realizar el procedimiento.

Con lo anterior se concluye que la aplicación del acexamato, influye positivamente en el cierre completo y la recuperación del paciente, corroborando la hipótesis formulada de la presente tesis.

CONCLUSIÓN:

- El Ácido Acexámico/Neomicina (Recoveron NC) es eficaz como coadyuvante en el cierre de las perforaciones crónicas de la membrana timpánica.
- Lo anterior quedó demostrado en el análisis estadístico con un valor de $p = .1995$, siendo estadísticamente significativa con un intervalo de confianza del 95 %.
- La sencillez del procedimiento permite su realización en el consultorio, lo cual disminuye la necesidad de una intervención quirúrgica y los riesgos anestésicos y costos que implica.
- No se reportó ningún efecto adverso con el uso tópico de la combinación de Ácido acexámico/Nemocina en la membrana timpánica.
- La aplicación del Ácido Acexámico/Neomicina es una alternativa sencilla, segura, reproducible, de bajo costo y eficaz para el cierre de las perforaciones crónicas de la membrana timpánica.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Glasscock M. Gulya AJ. **GLASSCOCK-SHAMBAUGH SURGERY OF THE EAR.** 5ta Edición. España. BC Decker Inc, 2003; 35-36,
2. Jafek BW. Murrow BW. **ETN SECRETS.** 3era Edición. Philadelphia. Elsevier Mosby, 2005; 64-65.
3. Soumekh B. y col. **TREATMENT OF CHRONIC TYMPANIC MEMBRANE PERFORATIONS WITH PLATELET-DERIVED RELEASATE.** The American Journal of Otolaryngology 1996; 17; 4: 506-510.
4. Somers T. y col. **GROWTH FACTOR IN TYMPANIC MEMBRANE PERFORATIONS.** The American Journal of Otolaryngology 1998; 19; 4: 428-434.
5. Laidlaw DW. y col. **TYMPANIC MEMBRANE REPAIR WITH A DERMAL ALLOGRAFT.** Laryngoscope 2001; 111: 702-706.
6. Yuanxui MA. Zhao H., Xiangning Z. **TOPICAL TREATMENT WITH GROWTH FACTORS FOR TYMPANIC MEMBRANE PERFORATIONS: PROGRESS TOWARDS CLINICAL APPLICATION.** Acta Otolaryngol 2001; 122: 586-599.
7. Clymer MA. Schwaber MK. Davidson JM. **THE EFFECTS OF KERATINOCYTE GROWTH FACTOR ON HEALING OF TYMPANIC MEMBRANE PERFORATIONS.** Laryngoscope 1996; 106: 280-285.
8. Roosa DB. **DISEASES OF THE EAR.** New York 1876: William Wood & Co.
9. Joynt JA. **REPAIR OF DRUM.** Iowa Med Soc 1919; 9: 51.
10. Derlacki EL. **REPAIR OF CENTRAL PERFORATIONS OF TYMPANIC MEMBRANE.** Arch Otolaryngol 1953; 58: 405.
11. Wullstein H. **FUNKTIONELLE OPERATIONEN IM MITTELOHR MIT HILFE DES FREIEN SPALT-LAPPEN-TRANSPLANTATES.** Arch Ohren-Nasen- u Kehlkopfh 1952; 161: 422.
12. Zollner F. **PANEL OF MYRINGOPLASTY. SECOND WORKSHOP ON RECONSTRUCTIVE MIDDLE EAR SURGERY.** Arch Otol 1963;78:301.
13. Zollner F. **THE PRINCIPLES OF PLASTIC SURGERY OF THE SOUND-CONDUCTING APPARATUS.** J Laryngol Otol 1955; 69: 637.
14. Heermann H. **TYMPANIC MEMBRANE PLASTIC WITH TEMPORAL FASCIA.** Hals-Nasen-Ohrenh 1960;9:136.
15. Shea JJ. **VEIN GRAFT CLOSURE OF EARDRUM PERFORATIONS.** J Laryngol Otol 1960; 74: 358.
16. Kartush JM. **TYMPANIC MEMBRANE PATCHER: A NEW DEVICE TO CLOSE TYMPANIC MEMBRANE PERFORATIONS IN AN OFFICE SETTING.** The American Journal of Otolaryngology 2000; 21: 615-620.

17. Juers A. **OFFICE CLOSURE OF TYMPANIC MEMBRANE PERFORATIONS.** Laryngoscope 1958; 58: 1207-15.
18. Glasscock ME, House WF, Graham M. **HOMOGRAFT TRANSPLANTS TO THE MIDDLE EAR. A FOLLOW-UP REPORT.** Laryngoscope 1972;82:868.
19. Overbosch HC. **HOMOGRAFT MYRINGOPLASTY WITH MICRO-SLICED SEPTAL CARTILAGE.** Pract Otorhinolaryngol 1971; 33: 356-7.
20. Brandow EC Jr. **HOMOGRAFT TYMPANIC MEMBRANE TRANSPLANT IN MYRINGOPLASTY.** Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1969; 73: 825-35.
21. Packer P, Mackendrick A, Solar M. **WHAT'S BEST IN MYRINGOPLASTY: UNDERLY OR OVERLAY, DURA OR FASCIA?** J Laryngol Otol 1982; 96: 25-41.
22. Zakzouk S, Attallah M. **TRANSCANAL TYMPANOPLASTY: DURA VERSUS TEMPORALIS FASCIA.** Ear Nose Throat J 1992; 71: 590-2.
23. Glasscock ME III, Jackson CG, Nissen AJ, Schwaber MK. **POSTAURICULAR UNDERSURFACE TYMPANIC MEMBRANE GRAFTING: A FOLLOW-UP REPORT.** Laryngoscope 1982; 92: 718-27.
24. Sheehy JL, Anderson RG. **MYRINGOPLASTY. A REVIEW OF 472 CASES.** Ann Otol Rhinol Laryngol 1980; 89: 331-4.
25. Vartiainen E, Nuutinen J. **SUCCESS AND PITFALLS IN MYRINGOPLASTY: FOLLOW-UP STUDY OF 404 CASES.** The American Journal of Otology 1993; 14; 3: 301-305.
26. Halik JH, Smyth GDL. **LONG-TERM RESULTS OF TYMPANIC MEMBRANE REPAIR.** Otolaryngol Head & Neck Surg 1988; 98: 162-169.
27. Spandow O, Hellstrom S, Dahistrom M. **STRUCTURAL CHARACTERIZATION OF PERSISTENT TYMPANIC MEMBRANE PERFORATIONS IN MAN.** Laryngoscope 1996; 106: 346-52.
28. Scheinfeld N. **PHENYTOIN IN CUTANEOUS MEDICINE: ITS USES, MECHANISMS AND SIDE EFFECTS.** DOJ 1999; 9; 3: 1-7
29. Bansal NK. **COMPARISON OF TOPICAL PHENYTOIN WITH NORMAL SALINE IN THE TREATMENT OF CHRONIC TROPHIC ULCERS IN LEPROSY.** International Journal of Dermatology 1993; 32; 3: 210-213.
30. Rhodes RS, Y col. **TOPICAL PHENYTOIN TREATMENT OF STAGE II DECUBITUS ULCERS IN THE ELDERLY.** The Annals of Pharmacotherapy 2009; 6: 43-49.
31. Sodani A, Hada S. **TOPICAL PHENYTOIN IN WOUND HEALING.** International Journal of Dermatology 1993; 32; 3: 214-217.
32. Pai M, Sitaraman N, Kotian MS. **TOPICAL PHENYTOIN IN DIABETIC ULCERS: A DOUBLE BLIND CONTROLLED TRIAL.** Indian J Med Sci 2001; 55; 11: 593-599.

33. Carneiro PM. Rwanyuma LR. Mkony CA. **A COMPARISON OF TOPICAL PHENYTOIN WITH SILVEREX IN THE TREATMENT OF SUPERFICIAL DERMAL BURN WOUNDS.** Cent Afr J Med 2002; 48: 105-108.
34. Roesken F. y col. **ACCELERATION OF WOUND HEALING BY TOPICAL DRUG DELIVERY VIA LIPOSOMES.** Langenbeck's Arch Surg 2000; 385: 42-49.
35. Dvorak DW. Y col. **REPAIR OF CHRONIC TYMPANIC MEMBRANE PERFORATIONS WITH LONG-TERM EPIDERMAL GROWTH FACTOR.** Laryngoscope 1995; 105: 1300-1304.
36. Adolphe M. y col. **USE OF FIBROBLAST CELL CULTURE FOR THE STUDY OF WOUND HEALING DRUGS.** International Journal of Cosmetic Science 1984; 5; 5: 55-58.
37. Larrieu, M. J., Rigollot, C., Kubis, Z. **"Platelet Agregation after Thrombolytic Therapy".** Angiology. Volumen 31. Número 2. Febrero 1980. Pp. 91-99. Francia.
38. Estrada Tristán CA. Martínez Chávez J. Díaz de León LV. **ADMINISTRACIÓN TÓPICA DE PROMOTORES DE LA CICATRIZACIÓN EN PACIENTES CON PERFORACIÓN CRÓNICA DE LA MEMBRANA TIMPÁNICA.** Anales de Otorrinolaringología 2008; 53; 2: 75-80.