

11235
2es,
4

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

PETROLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCION TECNICA ADMINISTRATIVA
GERENCIA DE SERVICIOS MEDICOS
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE CONCENTRACION NACIONAL
SERVICIO. DE OTORRINOLARINGOLOGIA



ACCION DE LOS ANTIHISTAMINICOS
EN LA TROMPA DE EUSTAQUIO.
¿ALTERAN LA FUNCION CILIAR?

T R A B A J O
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGIA
PRESENTA EL M. C.

CARLOS GARCINI PABLOS VELEZ

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1983



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ACCION DE LOS ANTIHISTAMINICOS EN LA TROMPA DE EUSTAQUIO.

¿ ALTERAN LA FUNCION CILIAR ?

INTRODUCCION:

El uso de los antihistamínicos en la prevención y tratamiento de la otitis media secretoria por el otorrinolaringólogo es muy común. Se tienen reportes de varios autores (1,2,3,4,5,6,7) en que el uso de antihistamínicos solos o mezclados con descongestivos en el tratamiento de la otitis media secretoria no ha sido satisfactorio, ya que comparándolos con pacientes tratados únicamente con placebo, tienen la misma evolución.

Otros investigadores (2,5,6,8) han usado estos mismos medicamentos para prevención de la otitis media secretoria en pacientes con cuadros gripales ó con otitis media aguda bacteriana, observando que hay el mismo número que desarrollan otitis media secretoria o bacteriana con tratamiento que sin él; concluyendo que los antihistamínicos no sólo no son útiles para prevenir las otitis medias, sino que además pueden favorecer su desarrollo. Autores como Sidney y Allen (6) mencionan que esto se debe a que los antihistamínicos y los descongestivos disminuyen la movilidad ciliar de la mucosa de la Trompa de Eustaquio, basados en observaciones hechas en la movilidad ciliar de la mucosa nasal, bajo el efecto de los medicamentos en estudio.

Los antihistamínicos actúan por competencia con la histamina en los receptores específicos de ésta última para obtener una acción adecuada y una mejor

respuesta clínica, la concentración de los primeros debe ser mayor que la de la histamina; la indicación principal de los antihistamínicos es en las reacciones de hipersensibilidad de tipo I. Entre sus efectos secundarios tenemos el efecto atropínico (anticolinérgico), que se supone es el que provoca alteraciones de la función ciliar; el de anestésico local y estimulante o depresivo del sistema nervioso central (9,10).

En otro orden de ideas, la evaluación de la funcionalidad del drenaje tubotimpánico ha sido estudiado por autores como Proud (1963), aplicando fluoresceína en el oído medio de los perros. Rogers (1962) utilizó el método de la fluoresceína en el oído medio humano con perforaciones timpánicas y examinó la orofaringe con una lámpara de rayos ultravioleta, determinando el tiempo que tardaba el colorante en aparecer en dicha región. En 1969, Vilar (11) utilizó el mismo método. Compere en 1960, uso en lugar de fluoresceína, material radiopaco con controles radiológicos. Holmquist (12) en 1977, y Valles (13) en 1981, utilizan la centellograffa para evaluar el drenaje tubotimpánico, el tiempo promedio de drenaje tubárico que han encontrado estos autores con los diferentes procedimientos ha sido similar y es de unos 10 minutos o menos, (entre los 3 y los 12 minutos).

OBJETIVOS:

Por lo antes expresado, es propósito del presente trabajo, tratar de determinar los efectos que pueden tener los antihistamínicos sobre la capacidad de eliminación de secreciones de la mucosa de la trompa de Eustaquio y de ello, inferir la acción del fármaco sobre el mecanismo ciliar tubárico.

MATERIAL Y METODOS:

El estudio se efectuó en 36 oídos con perforación timpánica de 30 pacientes, de los cuales 20 eran masculinos y 10 femeninos, la edad varió entre los 6 y los 72 años, encontrando a la mayoría entre la segunda y la cuarta décadas de la vida. Se tabularon los siguientes factores: Oído afectado, etiología, evolución y localización de la perforación timpánica, estado de la mucosa del oído medio, la presencia de secreciones en el mismo y el estado del remanente timpánico, todos estos factores se registraron en una hoja especial (Tabla I).

Ninguno de los pacientes tenía otra patología de la esfera de ORL. Cada paciente fué estudiado de la siguiente forma: se colocaba al enfermo en decúbito lateral, con el oído en estudio en posición superior bajo visión microscópica, se instilaba fluoresceína diluida en solución fisiológica tibia a través de la perforación hasta llenar la caja timpánica, a seguir se colocaba al paciente sentado con la cabeza inclinada 45° hacia el lado contra-lateral del oído en estudio, y aproximadamente cada minuto por un período máximo de 30 minutos se observó la orofaringe con luz ultravioleta para verificar la presencia de fluoresceína, al momento de su aparición se anotaba el tiempo transcurrido entre la instilación en el oído medio y su presencia en orofaringe. Posteriormente, a estos mismos pacientes se les administró maleato de bromofeniramina ("Dimetane") por vía oral, a dosis de 4 mg. cada 8 hrs, por 48 horas, pasado dicho tiempo se efectuó la misma prueba. Al término de cada prueba, se instilaba solución fisiológica tibia en oído medio y se aspiraba el resto de la fluoresceína del mismo, ya que éste colorante es un medio de cultivo apropiado para el desarrollo de pseudomona.

T A B L A I

HOJA DE RECOPIACION DE DATOS:

Nombre: _____

Edad: _____

Sexo: _____

Ficha: _____

Diagnóstico: _____

EVOLUCION DE LA PERFORACION: _____

LOCALIZACION DE LA PERFORACION:

Cuadrante anterosuperior: _____

Cuadrante anteroinferior: _____

Cuadrante posterosuperior: _____

Cuadrante posteroinferior: _____

ESTADO DE LA MUCOSA DE OIDO MEDIO:

Normal: _____

Edematosa: _____

Congestiva: _____

Polipoidea: _____

C. colesteatoma: _____

C. timpanoesclerosis: _____

PRESENCIA DE SECRECION EN OIDO MEDIO:

Seco: _____

Serosa: _____

Mucosa: _____

Purulenta: _____

ESTADO DE RESTO DE LA MEMBRANA TIMPANICA:

Normal: _____

Engrosada: _____

Hiperémica: _____

Retraída: _____

Timpanoesclerosis: _____

TIEMPO DE APARICION DE LA FLUORSCEINA EN LA OROFARINGE:

Sin antihistamínicos: _____

Con antihistamínicos: _____

OTRA PATOLOGIA DE ORL:

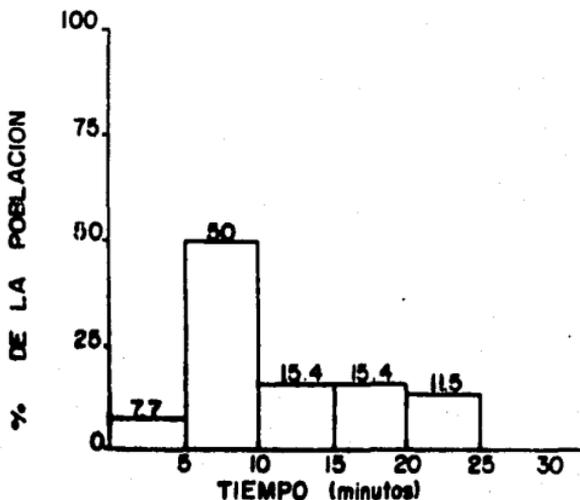
Los datos obtenidos fueron sometidos a tratamiento estadístico, que se dividió en tres partes: La primera, en observar la distribución de las muestras que constituyeron la población del estudio, en relación a los tiempos registrados antes y después de administrados los antihistamínicos. En segundo lugar, se realizó un análisis de las medias de los tiempos obtenidos antes y después de administrado el medicamento con relación a las variables enunciadas con anterioridad, y de la muestra en una forma global. Por último, se llevó a cabo la comparación de los tiempos medios de aparición del colorante, utilizando la prueba de comparación de medias de muestras dependientes llamada "T Pareada", dónde se formuló la hipótesis nula: "Los antihistamínicos no retardan el tiempo de aparición de la fluoresceína en orofaringe". Mientras se formula la hipótesis alternativa: "Los antihistamínicos retardan el tiempo de aparición de la fluoresceína en orofaringe" (14).

RESULTADOS:

Se anularon del estudio 10 oídos en los cuales no apareció la fluoresceína antes ni después de la administración de los antihistamínicos, por probable bloqueo anatómico. De los 26 oídos restantes, 12 izquierdos y 14 derechos, se observó que la etiología de la perforación timpánica fué postinfecciosa en 23 y postraumática en 3; el tiempo de evolución de la misma fué en 23 crónica y en 3 aguda; la localización de la perforación abarcaba en la mayoría de los casos los cuadrantes anteriores, de éstos más el anteroinferior; el estado de la mucosa del oído medio se encontró normal en 18, congestiva en 1, edematosa en 5 y con timpanoesclerosis en 2; en cuanto a la secreción del oído medio, 20 se encontraban secos y 6 con secreción mucosa; el remanente timpánico se observó normal en 10, engrosado en 6, retraído en 4, hiperémico en 2 y con timpanoesclerosis en 4 más.

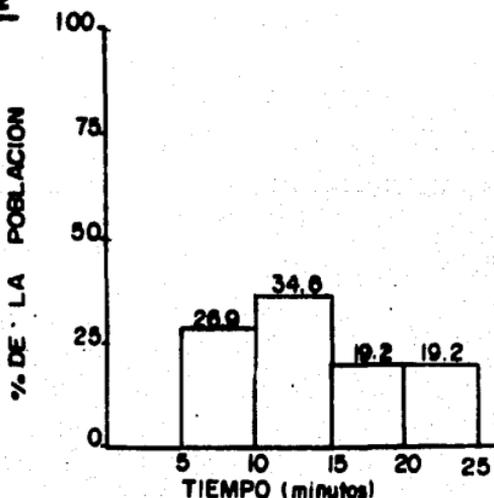
DIAGRAMAS DE FRECUENCIAS DE LA DISTRIBUCION DE LA MUESTRA ESTUDIADA EN RELACION AL TIEMPO DE APARICION DE LA FLUOROSCEINA.

Fig. 1



REGISTRO DE TIEMPO ANTES DE LA ADMINISTRACION DE ANTIHISTAMINICOS.

Fig. 2



REGISTRO DE TIEMPO DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE ANTIHISTAMINICOS

Estadísticamente observamos que la media del tiempo registrado antes de la administración de los antihistamínicos fué de 10' 30", y la media después de la administración de antihistamínicos fué de 13' 18", como se observa en la Tabla II. Estos resultados nos muestran un retraso del tiempo de aparición de la fluoresceína al administrar antihistamínicos. Al graficar los tiempos obtenidos antes y después de la administración de los antihistamínicos en un diagrama de barras, observamos un desplazamiento de la distribución de la población hacia la derecha en la segunda gráfica con respecto a la primera (Figuras 1 y 2).

Los resultados obtenidos en cuanto a medias y desviación estandar de los valores observados para las variables: edad, sexo, oído, tiempo de evolución, etiología, estado de la mucosa y presencia de secreciones en oído medio, se muestran en la Tabla III, en la cual se observa una tendencia de todas las variables a mostrar una media de tiempo dentro de límites normales en el registro sin la administración de antihistamínicos, y una media mayor a ésta en el registro después de administrados los antihistamínicos. No se tomaron en cuenta las variables de localización de la perforación y el estado del remanente timpánico, ya que en el primer caso, la fluoresceína llena totalmente la caja, lo que anula el análisis de esa variable, y en el segundo, las alteraciones eran mínimas y no interferían en el paso del colorante a orofaringe.

En la Tabla IV, observamos cada una de las muestras con los registros de los tiempos antes y después de la administración de los antihistamínicos, la diferencia entre ellos, así como las medias globales de ambos registros y de las diferencias de los mismos. Encontrando que los tiempos registrados antes de administrar el medicamento van desde los 4' hasta los 20', con una media de 10' 30". Los tiempos registrados después de administrado el medica-

T A B L A I I

ADMINISTRACION DE ANTIHISTAMINICOS

	<u>\bar{X}</u>	<u>S^2</u>	<u>S</u>	<u>N</u>
ANTES	10' 30"	27.614	5.2549	26
DESPUES	13' 18"	26.840	5.1806	26

\bar{X} = Media

S^2 = Varianza

S = Desviación Estandar

N = Número de muestras.

T A B L A I I I

VALORES DE TIEMPO OBSERVADOS PARA LAS DIFERENTES VARIABLES ANALIZADAS.

VALORES OBSERVADOS ANTES Y DESPUES DE ADMINISTRAR ANTIHISTAMINICOS

<u>VARIABLES</u>	<u>A N T E S</u>		<u>D E S P U E S</u>		<u>MUESTRA</u>
	<u>MEDIA</u>	<u>± DS^X</u>	<u>MEDIA</u>	<u>± DS^X</u>	
<u>SEXO:</u>					
Masculino:	11.66	± 5.08	13.66	± 4.99	18
Femenino:	9.37	5.42	11.00	4.00	8
<u>EDAD:</u>					
1 a 10 años:	20.00	---	14.50	4.94	2
11 a 20 años:	10.50	3.27	14.66	5.31	6
21 a 30 años:	8.64	4.32	12.00	5.02	9
31 a 40 años:	9.57	6.15	11.71	6.10	7
40 ó más años:	13.50	4.94	16.00	5.65	2
<u>OIDO:</u>					
Izquierdo:	10.41	5.72	11.17	4.21	12
Derecho:	11.42	5.12	14.29	4.79	14
<u>EVOLUCION:</u>					
Aguda:	10.33	6.11	12.33	6.66	3
Crónica:	11.04	5.19	12.91	4.58	23
<u>ETIOLOGIA:</u>					
Traumática	7.30	2.08	9.33	1.53	3
Infeciosa	11.43	4.94	13.30	4.70	23
<u>ESTADO DE LA MUCOSA:</u>					
Normal:	10.67	5.21	13.00	4.17	18
Congestiva:	7.00	---	11.00	---	1
Edematosa:	13.20	5.69	14.60	5.89	5
Timpanoesclerosis:	10.00	7.07	8.00	4.24	2
<u>TIPO DE SECRECIONES:</u>					
Seco:	10.60	5.05	13.50	5.37	20
Mucosa:	10.50	5.51	11.50	3.78	6

DS^X = Desviación estandar.

T A B L A I V

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS
MUESTRAS EN RELACION A TIEMPO

MUESTRA	REGISTRO DE TIEMPO EN MINUTOS		DIFERENCIA DE TIEMPO EN MINUTOS
	SIN ANTIHIST.	CON ANTIHIST.	
1	13	19	- 6
2	9	8	+ 1
3	8	11	- 3
4	20	9	+11
5	8	25	-17
6	8	11	- 3
7	12	7	+ 5
8	10	12	- 2
9	9	20	-11
10	5	11	- 6
11	9	8	+ 1
12	16	25	- 9
13	5	9	- 8
14	17	20	- 3
15	8	15	- 7
16	7	11	- 4
17	20	11	+ 9
18	20	18	+ 2
19	4	7	- 3
20	6	12	- 6
21	4	10	- 6
22	7	10	- 3
23	5	5	---
24	18	20	- 2
25	16	20	- 4
26	11	15	- 4

$$\bar{x}_a = 10' 30'' \quad \bar{x}_d = 13' 18'' \quad \bar{d} = -2' 49''$$

$$|\bar{d}| = 2' 49''$$

- \bar{x}_a = Medias de tiempo antes de administrar antihistamínicos.
- \bar{x}_d = Medias de tiempo después de administrar antihistamínicos.
- \bar{d} = Media de las diferencias de las medias antes y después de administrar antihistamínicos.
- $|\bar{d}|$ = Valor absoluto.

mento van de los 5' a los 20' con una media de 13' 18"; y las diferencias de los tiempos van de -11 a +11 minutos, con una media de 2' 49". También se observa que hubo 18 (69.2%) muestras en las cuales se encontró atraso en el tiempo de aparición de la fluoresceína en orofaringe; 7 (26.9%) mostraron adelanto y 1 (3.9%) no mostró cambios (Tabla V).

Por último, al desarrollar el tratamiento estadístico de la "T Pareada", encontramos que la T tabulada es de -2.485 al 99% de confiabilidad, mientras que la T calculada es de -2.490, por lo que se sale de la distribución del estadístico de prueba, con lo que se rechaza la hipótesis nula, dicho resultado se ilustra en la Figura 3.

COMENTARIO:

En el presente trabajo se observa que el drenaje de una sustancia de oído medio a nasofaringe, a través de la trompa de Eustaquio se lleva a cabo en un tiempo promedio de 10' 30", que coincide con lo reportado por autores como Vilar (11), Holmquist (12) y Valles (13). Bajo el efecto de los antihistamínicos el tiempo se alargó a 13' 18" como promedio, es decir 2' 48" más sobre lo normal. Este retraso en la aparición del colorante puede atribuirse a la acción de los antihistamínicos sobre la movilidad ciliar de la trompa de Eustaquio, como lo mencionan Sidney y Allen (6).

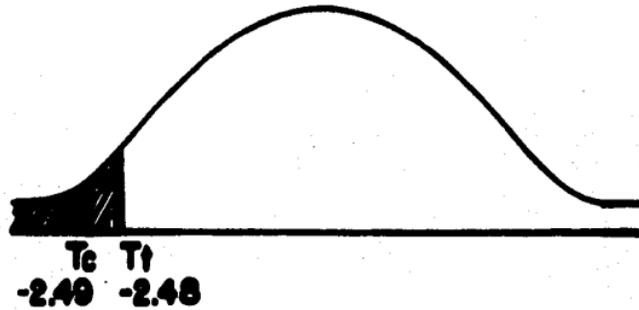
Se puede suponer que algunos de nuestros pacientes presentaron alteraciones estructurales de los cilios, lo que se ha observado en más del 10% de los pacientes con otitis media crónica, lo que produce alteraciones de la movilidad de los cilios subyacentes, según Moller y Dalen (15). Si estas alteraciones estaban presentes en nuestros pacientes, seguramente eran en un mínimo

T A B L A V

APARICION DE LA FLUORESCENCIA EN OROFARINGE DESPUES
DE ADMINISTRADO EL ANTIHISTAMINICO

	<u>Nº de Muestras</u>	<u>Porcentaje</u>
Atraso	18	69,2%
Adelanto	7	26,9%
Sin cambios	1	3,9%
TOTALES	26	100,0%

GRAFICA DE DISTRIBUCION DE LA
PRUEBA DE T PAREADA .



T_c - T calculado T_t - T tabulada

Fig. 3

porcentaje, ya que observamos que el tiempo de aparición del colorante en orofaringe se encontraba en límites normales.

Algunos aspectos sobre el mecanismo del movimiento ciliar no son aún bien conocidos, pero se menciona que puede afectarse por la secreción de ATP, las bajas temperaturas, las concentraciones de calcio y magnesio, el aumento de viscosidad del moco que rodea al cilio (16), toxinas ciliostáticas producidas por *Pseudomonas aeruginosa* (17) y algunos medicamentos como vasoconstrictores y antisépticos (18,19).

Los resultados obtenidos en el presente trabajo sugieren que los anti-histamínicos alteran la función ciliar, lo que podría explicarse por el efecto atropínico de los mismos, al producir sequedad de las mucosas, disminución de la capa superficial de moco, ó aumento de la viscosidad de la misma, que es necesaria para la movilidad ciliar normal. Esta hipótesis ya ha sido mencionada por Sidney y Allen (6), apoyándose en estudios de Proetz, en los que se menciona que la movilidad ciliar depende de la capa superficial de moco sobre los cilios y que la deshidratación de ésta lleva a una parálisis ciliar.

Por lo hasta aquí expuesto, pensamos que el uso de los antihistamínicos en la otitis media secretoria debe eliminarse, ya que se ha demostrado que en el proceso inflamatorio de ésta intervienen otros mediadores vasoactivos (20), ó con un mecanismo inmunológico celular (21,22), donde los antihistamínicos no tienen el efecto esperado (23), y sí indicarse en aquellas otitis medias secretorias donde se demuestre plenamente su origen alérgico (24).

CONCLUSIONES:

1. En el presente estudio se obtienen datos sugestivos clínica y estadísticamente, que los antihistamínicos alteran el mecanismo ciliar de la trompa de Eustaquio, ocasionando que el mecanismo de eliminación de secreciones sea más lento.

2. El uso de los antihistamínicos en la otitis media secretoria no se justifica en base a los resultados obtenidos, a excepción de los casos en que el proceso inflamatorio tubotimpánico este condicionado o favorecido por un proceso alérgico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

1. FRASER, M. Y COL. "The medical treatment of secretory otitis media: Clinical trial of three commonly used regimens".
J. Laryngol. Otol. 91-1: 757-765, 1977.
2. OLSON, K. Y COL. "Prevention and therapy of serous otitis media by oral decongestant: A doble blind study in pediatrice".
Pediatrics 61-5: 679-684, 1978.
3. THOMSON, J.: NYGIND, N. Y NEISTRUP, L. "Oral decongestant in acute otitis media. Results of a doble blind trial".
Int. S. Pediatric Otorhynolaryngol. 1-2: 103-108, 1979.
4. CHILTON, L.A. Y SKIPPER, B.E. "Antihistamine and alpha-adrenergic agents in treatment of otitis media".
South Med. J. 72-8: 953-955, 1979.
5. O'SHEA, J.S.: LAMGENBRUNNER, D.J. Y McCLOSKEY, D.E. "Diagnostic and therapeutic studies in Childhood serous otitis media: Results of treatment with an antihistamine-adrenergic combination".
Ann. Otl. Rhynol. Laryngol. 89-311: 285-289, 1980.
6. SIDNEY, A.P. Y ALLEN, H.N. "Etiology of otitis media with effusion: Antihistamines-descongestants".
The Laryngoscope 90: 1852-1864, 1980.

7. KEIN, S.: OLSON, P. Y COL. "Prevention and treatment of serous otitis media with oral antihistamine. A doble blind study in pediatric practice".
Clin Pediatrics 19-5: 342-347, 1980.
8. RANDALL, P. Y HENDLEY, W. "The descongestant-antihistamine mixture in the prevention of otitis media in children with colds".
Pediatrics 6: 483-485, 1979.
9. KRAUSEN, A. "Antihistamines (Guidelines and Complications)".
Ann Otol. Rhynol and Laryngol. 85: 686-691, 1976.
10. GOODMAN, L. Y GILMAN, A. "The Pharmacological Basis of Therapeutics"
Quinta Edición 1975. McMillan Publishing Co. Inc.
11. VILAR, P. "Valoración de la función tubárica mediante la prueba de la fluoresceína".
Acat. ORL Ibero-Amer. 8-5: 399-415, 1981.
12. HOMQUIST, J. Y OLEN, L. "Evaluation of Eustaquian Tube Function".
J. Laryngol. Otol. 94: 15-23, 1980.
13. VALLES, H. Y COL. "Aportaciones al estudio de la función de drenaje de la trompa de Eustaquio mediante centellograffa secuncial".
Analas ORL Ibero-Amer. 8-5: 399-415, 1981.

14. DANIEL, W. "Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud".
México 1980.
15. MOLLER, P. Y DALEN, H. "Ultrastructure of the middle ear mucosa in secretory otitis media".
Acta Otolaryngol. 91: 95-110, 1981
16. HERSON, F.S. "Upper respiratory tract ciliary ultrastructural pathology".
Ann. Otol. Rhynol. and Laryngol. Supp 83-90, 1980
17. REIMER, A. Y COL. "The mucociliary activity of respiratory tract inhibitions of products of pseudonoma auriginosa on rabbit trachea in vitro".
Acta Otolaryngol. 90: 462-469, 1980.
18. VAN DONK Y COL. "Correlation between the sensivity of ciliary beat frequency of human adenoid tissue and chicken embryo tracheas for some drugs".
Rhynology 20: 81-87, 1982.
19. DUDLEY, S.P. Y CHERRY, S.D. "The effect of mucolytic agents and topical descongstants on the ciliary activity of chicken tracheal organ cultures".
Pediatric Res 11-8: 904-906, 1977.

20. FRADAY, R.P.: PARKER, W.A. Y JACKSON, R.T. "Studies in permeability of the middle ear mucosa. The feasibility of blocking inflammatory mediators".
Arch. Otolaryngol. 103-1: 47-51, 1977
21. SIPILA, P. Y COL. "Ultrastructural morphology of mucoid effusion in secretory otitis media".
Acta Otolaryngol. 90: 342-352, 1980.
22. PALVA, T. "Chronic tubal dysfunction. Otology and immunology in relation to the Eustachian tube and middle ear".
J. Laryngol. Otol. 94: 9-13, 1980
23. PARKER, W.A. Y JACKSON, R.T. "The inflammatory response in otitis media an attempt to block an inflammatory mediator".
Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 82-2: 239, 1977.
24. KHAN, J.A. Y COL. "Immunological aspects of secretory otitis media in children".
J. Laryngol. Otol. 95: 121-123, 1981