

11236
39
2ej

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL " MANUEL AVILA CAMACHO "

Autor:

Dr. Jerry Sandoval Serrano

Categoría:

Residente de Tercer año de O R L.

Asesor:

Dr. Jose Antonio Bernal Cosme.

Categoría:

Jefe de Departamento Clínico de O R L.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TÍTULO:

" ADHESIVO TISULAR FP EN EL MANEJO DE PERFORACIONES TIMPANICAS "

Otorrinolaringología

Colaboradores:

Química Teresa Garcia Juarez

Categoría:

Química del Departamento de Banco de Sangre.

1992



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.

INDICE

INTRODUCCION	I
ANTECEDENTES HISTORICOS	2
AMERIOLOGIA	5
ANATOMIA	7
FISIOLOGIA DE LA MEMBRANA TIMPANICA	9
PROGRAMA DE TRABAJO	II
METODO	12
RESULTADOS	13
DISCUSION	17
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFIA	19

INTRODUCCION

El manejo de la perforación timpánica por su frecuencia constituye uno de los temas de interés en Otológica.

En una sociedad que enfrenta múltiples necesidades con recursos limitados, esta patología que compromete aspectos vitales obviamente recibe mayor atención, no obstante a quien se ve afectado por ella, como resultado repercute negativamente en sus esferas físicas, social y económica.

Desde el siglo pasado se han utilizado diversos métodos y técnicas con el propósito de resolver esta patología. En la actualidad, la timpanoplastia como técnica quirúrgica para el manejo de perforaciones timpánicas se lleva a efecto sin obtenerse un resultado 100 % satisfactorio.

En la época actual con el advenimiento de nuevas ideas y recursos técnicos, entre ellos el desarrollo de adhesivos tisulares capaces de lograr una unión bioestable entre los tejidos y favorecer los mecanismos de reparación tisular, todo ello despertó mi interés por desarrollar un nuevo adhesivo a base de fibrinógeno y papaina y aplicar este recurso para el sellado de perforaciones timpánicas mayores del 25 % y subtotaletas tributarias de cirugía.

El objetivo primordial de este nuevo método es intentar valorar la recuperación de la integridad de la membrana timpánica y de su función. De una manera secundaria hacer notar las ventajas técnicas y económicas que este método ofrece en relación con los procedimientos utilizados actualmente.

ANTECEDENTES HISTORICOS

En 1850 Yearsley intento emparchar las perforaciones timpánicas con algodón, más tarde en 1876 el Dr. Rossa observo que la cauterización con nitrato de plata promovía la cicatrización en la membrana timpánica, en 1879 Berthold realizó las primeras miringoplastias con tela adhesiva y piel. En 1919 Joynt introdujo el uso de cauterización y emparchado y en 1952 Zollner y Mullstein realizaron las primeras timpanoplastias exitosas usando injertos de piel libre¹.

El deseo ancestral de encontrar un agente capaz de producir una unión bioestable entre los tejidos y que a su vez favorezca los mecanismos de reparación tisular en cirugía, ha permitido el desarrollo de adhesivos tisulares a partir de fibrinógeno así como también el uso de enzimas proteolíticas como la papaina, la interreacción farmacológica de estos agentes sera utilizada en el manejo de perforaciones timpánicas en este estudio.

En 1909 Berger² fué el primero en reportar el efecto hemostático de la fibrina, Kronkite y colaboradores en 1944 utilizaron por primera vez fibrinógeno y trombina para pegar injertos de piel.

En 1972 Matras² y colaboradores reportaron efectos excelentes en animales de experimentación y en anastomosis de nervios en humanos.

En 1979 Staindl² y colaboradores reportaron el uso de adhesivo de fibrinógeno y trombina y su excelente efecto hemostático en hemorragias postamigdalectomia en pacientes con tendencias hemorrággicas.

En 1983 Katske³ y colaboradores reportaron el uso de adhesivos de fibrinógeno en Otorrinolaringología y la ausencia de efectos tóxicos en oído medio y en el laberinto membranoso. En el mismo año Siedentop² y colaboradores hace mención a las características de adhesividad, homeostasia y reparación de heridas con el adhesivo tisular de fibrina y establecer que dicho adhesivo sobre la platina del estribo es biocompatible y no causa efectos tóxicos.

En 1984 Strauss⁴ observó que el adhesivo disminuye la tasa de perforación recurrente en la timpanoplastia.

En 1988 Wood⁵ colocó adhesivo tisular sobre la platina y en la ventana redonda, así mismo fijó un injerto de fascia lata para mi-ringoplastia sin observar ningún efecto tóxico en oinchillas.

En el mismo año Hood⁶ y colaboradores, observaron una hipoacusia conductiva reversible y ningún efecto tóxico en ratones.

En 1988 Siedentop⁷ reporta el uso de adhesivo tisular para fijar una prótesis osicular total.

Bien interesante, es considerar los efectos de la papaina, enzima de la que se han hecho múltiples estudios.

En 1973 Schwartz⁸ describió la activación del factor XIII in vitro por diversas proteasas entre ellas papaina, en el mismo año Martín⁹ y colaboradores presentó un trabajo sobre el mecanismo de activación de plaquetas por trombina y otras proteasas, mencionando en dicho trabajo la utilización de papaina. Así mismo, interesante es la apostación de Zucker-Franklin D¹⁰ y colaboradores al hablar sobre los mecanismos de reparación del cartilago y la interreacción cartilago plaquetaria, ya que dicha interrelación puede ser inducida por enzimas proteolíticas.

En 1982 Kobrie¹¹ y colaboradores observaron que el estímulo enzimático en tejido pulmonar, indujo la formación de elastina no funcional en un estudio sobre la interreacción de papaina en los cambios metabólicos de colágeno y elastina en tejido pulmonar.

En el mismo año Havdrup¹² y colaboradores presentaron un trabajo donde observó que la papaina indujo la mitosis de los condrocitos en cartilagos articulares de conejos adultos al ser inyectada intraarticularmente. Sumi H¹³ y colaboradores observaron que el tratamiento de papaina sobre el inhibidor de tripsina urinaria humana, produjo 4 nuevos inhibidores de proteasas el UT I26, UTI-9-II, UTI 9-I, UTI-9/III, los cuales se demostró tienen alta actividad antiplasmina.

Inoue ^{I4} y colaboradores, en un estudio histológico y radiográfico sobre la reacción de condrocitos y los procesos de crecimiento de los osteocitos después de la inyección intraarticular de papaina, el autor observó que los procesos de regeneración y reparación se estimulaban posterior a la aplicación de la enzima.

En 1983 Hiserot ^{I5} y colaboradores presentaron un interesante estudio sobre los mecanismos de muerte celular, en donde él observó que enzimas como la papaina, tripsina y quimotripsina bloquean la actividad citolítica durante los mecanismos de muerte celular concluyendo así que el mecanismo de muerte celular es un proceso activo mediado por estructuras proteasa sensitivas.

Udod y ^{I6} y colaboradores mencionaron que el uso de papaina en procesos purulentos tiene una alta actividad proteolítica y acorta las primeras fases de los procesos de cicatrización, así mismo observaron que a dosis de 5 a 30 mg x kg de peso por día no tiene ningún efecto tóxico local o sistémico.

Tarasov D ^{I7} y colaboradores observaron que la actividad enzimática de papaina altera el curso de las enfermedades de oído medio.

Zuvairob ^{I8} y colaboradores observaron que la actividad enzimática de papaina, alteró el número de sitios de enlace para el factor X sobre la superficie del factor III.

En 1986 Zuvairob ^{I9}, publicó un estudio sobre la interacción de protrombina humana con tromboplastina tisular.

EMBRIOLOGÍA

Por fuera de la cabeza embrionaria entre los arcos branquiales I y II, se forma un surco branquial frente a una evaginación coincidente de la faringe. El epitelio del extremo medial del surco, se halla por un tiempo en contacto con el endodermo de la Iera bolsa faríngea, pero después, a medida que la cabeza se agranda crece mesodermo entre estas dos capas epiteliales y las separa.

Cerca del segundo mes de vida fetal, el surco branquial se profundiza de nuevo formando un tubo infundibuliforme, este tubo que después queda sostenido por los cartilagos del oído externo representa el exterior del conducto auditivo externo. El extremo medial de este embudo produce entonces un núcleo sólido de células epiteliales que penetra en la profundidad y va a reunirse con el epitelio exterior de la bolsa faríngea una vez más, hasta que ambas capas solo quedan separadas por una fina costura de tejido conectivo.

Esta costura de tejido conectivo, que deriva del mesenquima, se convierte en la tónica propia de la membrana timpánica.

El núcleo de células epiteliales sigue siendo sólido hasta casi el final de la vida fetal. Mientras tanto, el tejido conectivo que rodea el margen de la membrana timpánica empieza a osificarse hacia el tercer mes, dando origen al anillo timpánico que sostiene a la membrana timpánica. Por último, en el séptimo mes de gestación una vez que todos los otros elementos del oído externo, medio e interno se han diferenciado bien, el núcleo sólido de células epiteliales se hiende, primero desde su porción más profunda para formar la superficie externa de la membrana timpánica y después extenderse y abrirse hacia afuera para unirse con la luz del meato primitivo. De este modo, la membrana timpánica se establece en el área de contacto entre el tapón meatal ectodérmico y el receso tubotimpánico endodérmico.

Como este contacto es oblicuo, la membrana timpánica se situa oblicuamente en relación con el eje del conducto auditivo externo.

El nervio cuerda del timpano, el mango del martillo y una capa de mesodermo quedan atrapados entre el tapon meatal y el receso tubotimpánico. Por lo tanto, la membrana timpánica consta de tres capas: una capa ectodérmica exterior que se continua con la piel de del conducto auditivo externo, una capa mesodérmica intermedia que contiene el mango del martillo y el nervio cuerda del timpano y una capa interior endodérmica que se continua con la membrana mucosa del oído medio.

ANATOMIA

La membrana timpánica es un tabique membranoso interpuesto entre el conducto auditivo externo y la cavidad timpánica. Se caracteriza por ser semitransparente y elíptica, pues mide 9 a 10 mm en su diámetro vertical y 8 a 9 mm en su diámetro horizontal, su cara externa es cóncava, siendo su punto más deprimido el umbo que corresponde a la punta del mango del martillo. El mango corre desde el umbo hasta la eminencia maleolar formada por la apofisis lateral del martillo. De la eminencia maleolar parten los pliegues maleolares anterior y posterior hasta los bordes de la incisura timpánica que separa a la Pars flácida arriba de la Pars tensa abajo. El espesor medio de la membrana timpánica es 0,074 mm, pero es más gruesa 0,09mm cerca del anillo abajo, arriba y adelante y más fina 0.055 mm en el centro del cuadrante posterosuperior.

La Pars tensa de la membrana timpánica consta de 4 capas; la capa externa se continua con la piel que tapisa el conducto auditivo externo y mide 50 a 60 U. de espesor, por dentro hay una capa fibrosa radiada de fibras de colágena que corren desde el umbo y el mango del martillo hasta el anillo fibrocartilaginoso periférico, más adentro está la capa de fibras no radiales, que consisten en tres tipos; circulares, parabólicas y transversas.

Las fibras parabólicas nacen en el borde superior del anillo timpánico y en parte a través de fibras circulares. Las transversas se limitan a la zona intermedia del cuadrante inferior, donde la amplitud vibratoria es máxima. La capa interna de la membrana timpánica es una continuación de la mucosa del tímpano y mide 20 a 40 u. de espesor, mientras que la Pars tensa contiene todas las capas que se acaban de mencionar, la Pars Flácida solo posee la capa cutánea externa y la mucosa interna.

IRRIGACION

Lado externo: Rama timpánica anterior de la arteria maxilar interna y de la rama estilomastoidea de la arteria auricular posterior.

DRENAJE VENOSO

Lado externo: A través de las venas maxilares y yugular externa y por el plexo venoso pterigoideo.

Lado interno: Seno petroso superior y plexo pterigoideo.

DRENAJE LINFATICO

Lado externo: Ganglios auriculares anteriores, posteriores e inferiores.

Lado interno: Ganglios linfáticos retrofaringeos.

INERVACION

Rama auricular del N. Vago, rama timpánica del N. glossofaríngeo y rama auriculotemporal del nervio maxilar inferior.

FISIOLOGÍA DE LA MEMBRANA TIMPÁNICA

I Transmisión de las vibraciones a la ventana oval.

II Función protectora

Tipos de vibración de la membrana timpánica.

I Vibración a frecuencias bajas

II Vibración a frecuencias altas

Área de vibración

- | | | |
|-----|------------|--|
| I | Central | O cónica, se halla en torno del umbo y mide 1,2 a 1,5 mm de radio. |
| II | Periférica | Esta rodeada por el anillo timpánico y tiene 2 a 3 mm de ancho. |
| III | Intermedia | Zona comprendida entre la central y la periférica, mide 0,7 a 2 mm de ancho. |

Existe una íntima relación entre la distribución de las fibras y el movimiento de la membrana. El hecho de que las fibras radiales y circulares se cruzan entre sí y de que la membrana es gruesa alrededor del umbo, condiciona a la membrana para vibrar como un cono rígido, al vibrar la superficie de la membrana rota alrededor del eje en el borde cerca del surco timpánico. Las fibras paralelas que se originan en la porción próxima a la apofisis corta del martillo, se prestan en particular para fortalecer la periferia de la membrana.

Modo de vibración a frecuencias bajas

Durante la vibración, la zona central ejecuta un movimiento en vaiven a modo de un pistón y conserva su forma cónica. La zona periférica describe un movimiento en bisagra cuya desviación angular se cumple en su unión con el anillo timpánico, la zona intermedia en cambio se mueve con mayor amplitud que las otras dos y su modo de vibración corresponde a la de una membrana de límites móviles y libres.

Modo de vibración a frecuencias altas.

El modo de vibración, se torna segmentaria a medida que la frecuencia va en aumento. Bekesy observó que por encima de 2 400 Hz la membrana timpánica empieza a vibrar en segmentos y pierde su rigidez, más tarde Torndorf y Khanna registraron pautas de desplazamiento a una frecuencia más alta que Bekesy por medio de técnica holográfica, observando que la membrana timpánica se fracciona en vibraciones segmentarias por encima de 3000 Hz y que la complejidad vibratoria aumenta a medida que la frecuencia se eleva más.

Función protectora o Acción de cortina de la membrana timpánica

Intercepta la onda sonora de modo, que llegue a la ventana redonda directamente para prevenir el efecto de cancelación sobre la vibración del líquido del oído interno.

Programa de Trabajo.

Este trabajo fué realizado en el Hospital de Especialidades de el Centro Médico Nacional Manuel Avila Camacho de el Instituto Mexicano del Seguro Social de el 1^o de Marzo de 1990 a el 1^o de marzo de 1991 con pacientes del servicio de Otorrinolaringología que fueron escogidos bajo los siguientes criterios.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con perforación timpánica central entre el 25 y 70 %.
- Sin limite de edad y sexo.
- Oído a sellar totalmente seco y sin evidencia de invasión de la caja timpánica por queratoma.

Criterios de no Inclusión:

- Pacientes que no siguieron instrucciones previas.
- No se excluyeron pacientes con enfermedades sistémicas tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial, nefropatas y cardiopatas.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con perforación timpánica marginal.
- Proceso infeccioso activo en la caja del timpano.
- Invasión por queratoma de la caja timpánica.
- Pacientes que abandonen el tratamiento.

Material:

Se estudiaron 40 pacientes de ambos sexos captados en la consulta externa de el servicio de Otorrinolaringología del Centro Médico Nacional Manuel Avila Camacho.

Se utilizaron los siguientes recursos:

- Adhesivo tisular F-P
- Microscopio Otológico

- Especulo ótico mediano
- Aguja de Rosen
- Pinza de Hartman
- Cuchillo de House I
- Fascia temporal
- Tijera de iris
- Gel-foam
- Guantes quirúrgicos esteriles.

Metodo:

A los 40 pacientes detectados en la consulta externa de Otorrinolaringología, se les efectuó; Historia Clínica completa, exploración otológica completa, pruebas de audiometría tonal, estudio radiológico convencional de oído medio y mastoides: Rx de Schuller y Chausse III, se efectuó determinación de Biometría hemática completa, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina, glucosa en sangre y examen general de orina.

Una vez establecido el estudio y completado el protocolo de estudio, se procedió bajo otomicroscopia directa a identificar la perforación timpánica y el rodete de epitelio que cubre la perforación, este fue eliminado en su totalidad con un cuchillo de House I o con una aguja de Rosen, así como parte del epitelio del remanente hasta obtener una área sangrante de toda la superficie de la perforación, a continuación se midió el injerto de fascia temporal tomado del banco de fascias de manera de su superficie cubra totalmente la perforación timpánica, a este injerto se le impregnó con el adhesivo tisular F-F por una de sus caras y se procedió a extenderlo con una pinza de Hartman y una aguja de Rosen sobre la perforación y el remanente timpánico, logrado lo anterior y habiendo sellado la perforación, el injerto por su cara externa se cubrió con una capa de Gelfoam en trozos secos, llenando .5 cm de la luz del conducto auditivo externo.

A continuación el paciente fué egresado de la consulta externa de O.R.L con antibioticoterapia profiláctica y antihistaminicos por 10 dias y cita a la consulta externa de O.R.L al 3^o, 5^o, 10^o y 15^o con retiro del tapon de Gelfoam en este dia y en los dias 20^o y 30^o se verifico la reparación de la membrana timpánica. Ya lograda la reparación de la membrana timpánica, se sometio a todos los pacientes en este estudio a audiometria tonal postsellado a los 60^o dias de colocado el injerto.

Resultados:

Cronologia del estudio:

Durante el estudio, los pacientes acudieron a consulta postsellado los dias 3^o, 5^o, 10^o, 20^o, 30^o registrandose en cada una de ellas la evolución clinica de cada paciente misma que resumimos con graficas a continuación.

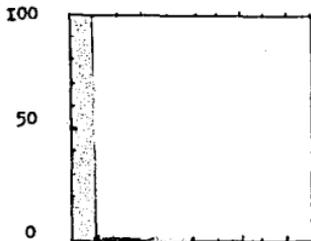
Prurito ótico= amarillo
 Otagia = rojo
 Infección = negro
 Acufeno = verde
 Asintomaticos= azul

Membrana timpánica perforada= Mt= violeta.

Membrana timpánica sellada -Mt= naranja.

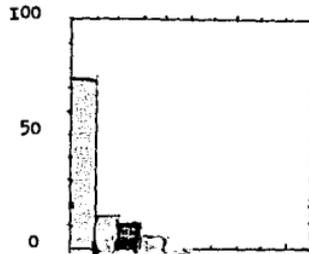
1er dia

Sintomas	No. Pacientes	Procentaje
Prurito ótico	40	100 %
Otagia	0	0 %
Infección	0	0 %
Acufeno	0	0 %
Asintomaticos	0	0 %

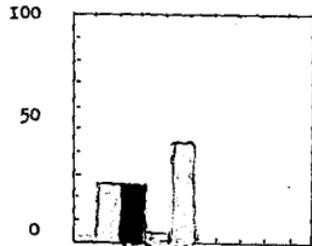


5 to dia

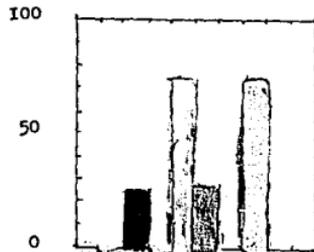
Sintomas	No. Pacientes	Porcentaje
Prurito ótico	30	75 %
Otalgia	6	15 %
Infección	5	12.5 %
Acufeno	2	5 %
Asintomáticos	0	0 %

10° dia

Sintomas	No. Pacientes	Porcentaje
Prurito ótico	0	0 %
Otalgia	II	27.5 %
Infección	II	27.5 %
Acufeno	2	5 %
Asintomáticos	17	42.5 %

15° dia

Sintomas	No. Pacientes	Porcentaje
Prurito ótico	0	0 %
Otalgia	0	0 %
Infección	II	27.5 %
Acufeno	0	0 %
Asintomáticos	29	72.5 %
Mt perforada	II	27.5 %
Mt sellada	29	72.5 %



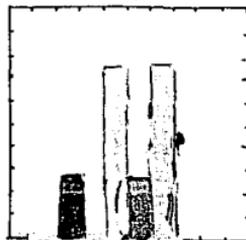
20° día

Sintomas	No. Pacientes	Porcentaje
Prurito ótico	0	0 %
Otalgia	0	0 %
Infección	II	27.5 %
Acufeno	0	0 %
Asintomáticos	29	72.5 %
Mt perforada	II	27.5 %
MT sellada	29	72.5 %

100

50

0

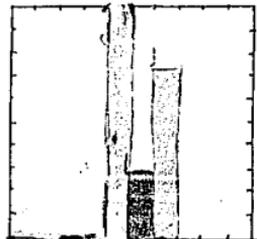
30° día

Sintomas	No. Pacientes	Porcentaje
Prurito ótico	0	0 %
Otalgia	0	0 %
Infección	0	0 %
Acufeno	0	0 %
Asintomáticos	40	100 %
Mt perforada	II	27.5 %
MT sellada	29	72.5 %

100

50

0



De los 40 pacientes incluidos en este estudio II presentaron infección del oído medio con persistencia de la perforación timpánica y en los 29 restantes se logró el sellado de la perforación timpánica de acuerdo a los tiempos establecidos en el protocolo de estudio.

El registro del control audiométrico efectuado a los pacientes del presente estudio antes de la colocación del injerto y al sexagesimo día de la maniobra postsellado, mostro un interesante resultado en los 29 pacientes en los cuales se logró el sellado de la perforación

timpánica, observándose retorno a los niveles de audición normal en 22 pacientes, hipoacusia leve en 4 he hipoacusia moderada en 3 pacientes.

Los II paciente en quienes no se logro el sellado de la perforación timpánica, no mostraron cambios en su audiometria de control a que fueron sometidos despues de corregir el proceso infeccioso con lo cual descartamos efecto tóxico del adhesivo F-P a nivel de oído medio.

A continuación se presentan graficamente los controles audiométricos Presellado y Postsellado.

Control audiométrico Presellado

Audición normal  0 0 %

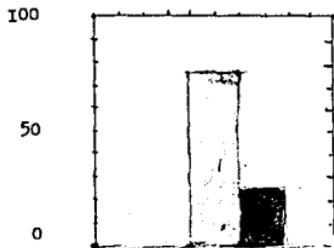
Tipos de hipoacusia conductiva

Leve  0 0 %

Moderada  30 75 %

Severa  10 25 %

Grave  0 0 %



Control audiométrico Postsellado

Audición normal  22 75.8 %

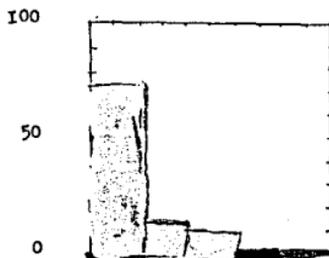
Tipos de hipoacusia conductiva

Leve  4 13.7 %

Moderada  3 10.3 %

Severa  0 0 %

Grave  0 0 %



Discusión

La eficacia del uso del adhesivo tisular F-P en el manejo de la perforación timpánica central tributaria de cirugía, se muestra a lo largo del estudio. La literatura señala hasta el momento actual las diversas técnicas de timpanoplastia convencionales, pero no cita ningún estudio al respecto con relación al nuestro.

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que con este nuevo método se obtiene el sellado de la perforación timpánica en un alto porcentaje de pacientes, se recupera la función a niveles aceptables, se evita el riesgo anestésico-quirúrgico a el paciente, se ahorran días-cama hospitalización, se ahorran recursos técnicos y humanos. Este procedimiento no es incapacitante, por lo que no altera la dinámica laboral-productiva del paciente.

Con el presente estudio consideramos este nuevo método una excelente alternativa en el manejo de la perforación timpánica central además de que es una técnica económica, fácil y segura.

Conclusiones

- 1 Con este nuevo metodo obtuve el sellado de la perforación timpánica en el 78 % de los casos.
- 2 La evolución clinica en la mayoría de los pacientes fué satisfactoria.
- 3 La recuperación anatómica y funcional de la membrana timpánica fué total o casi total.
- 4 No observe efectos colaterales o secundarios
- 5 Este procedimiento es económico y accesible a nuestros recursos.
- 6 Este procedimiento debe considerarse como una alternativa en el manejo de la perforación timpánica.
- 7 Considero que el adhesivo tisular F-P puede tambien ser una arma terapeutica eficaz en otro tipo de patologias, no obstante, aun cuando mi experiencia en su uso es todavia limitada, tengo confianza y fe en que al presentar este trabajo halle terreno fértil y mentes receptivas que continuen su desarrollo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 NIGLETS W.A, PAPARELLA M.M, SAUNDERS H.M.
Atlas de Cirugia del Oido.
Editorial Médica Panamericana. 1988 P. II-23
- 2 SIEDENTOP K.H, HARRIS D.M, LOEWY A.
Experimental use of fibrin tissue adhesive in middle ear surgery. Laryngoscope; 1983 Oct; 93 (10); P I310-3
- 3 KATZKE D, PUSALKAR A, STEINBACH E.
The effect of fibrin tissue adhesive on the middle ear.
J. Laryngol.Otol; 1983 Feb; 97 (2) P I41-7
- 4 STRAUSS P, PULT P, KURZEJA A, ISSELSTEIN M, MACH P.
Does human fibrinogen glue improve results in tympanoplasty.
Laryngol Rhinol Otol. (Stuttg) 1984 Dec; 63 (12); P 615-7
- 5 WOOD A P, HARNER S G, .
The effect of fibrin tissue adhesive on the middle and inner ears of chinchillas. Otolaryngol Head Neck Surg; 1988 Feb; 98 (2); P I04-10.
- 6 HOOD J.J, WEBSTER D.B,
Reversible conductive hearing loss in mice.
Ann Otol Rhinol Laryngol; 1988 May-Jun 97 (3 ptI) P 281-5
- 7 SIEDENTOP K.H; HARRIS DM, SANCHEZ B.
Autologous fibrin tissue adhesive; factors influencing bonding power. Laryngoscope 1988 Jul; 98 (7); P 731-3
- 8 SCHWARTS M,L, PI O S.V, HILL R.L, MC KEE P.A.
Human factor XIII from plasma and platelets. Molecular weight, subunit, structures, proteolytic activation and cross linking of fibrinogen and fibrin.
J. Biol Chem- 1973 Feb. 25 ; 248 (4); P I395-407.
- 9 MARTIN B.M, FEINMAN R.D, DETWILER T.C.
Platelet stimulation by thrombin and other proteases.
Biochemistry; 1975 Mar 25 ; I4 (6); P I308-14

- 10 ZUCKER-FRANKLIN D, BROSENBERG L.
Platelet interaction with modified articular cartilage. Its possible relevance to joint repair.
J. Clin Invest; 1977 April; 59 (4) P 641-51
- 11 EDBERLE V, HURYCH J, HOLUSA R.
Changes in pulmonary connective tissue after a single intra-tracheal instillation of papain in the rat.
Ann Rev Respir Dis ; 1988 Feb; 125 (2); P 239-43
- 12 HAVDRUP T, HENRICSON A, TELHAG H.
Papain induced mitosis of chondrocytes in adult joint cartilage; an experimental study in full-grown rabbits.
Acta Scand; 1982 Feb; 53 (1); P 119-24
- 13 SUMI H, TOKI N, TAKASUGI S , MAEHARA S, MARUYAMA M, AKASAWA K
Low molecular weight trypsin-plasmin inhibitors isolated from papain treated urinary trypsin inhibitor.
Thromb Haemost; 1982 Feb 26 ; 47 (1); P 14-8
- 14 INOUE S, GLIMCHER M.J, .
The reaction of cartilage and osteophyte formation after the intraarticular injection of papain.
Nippon Seikeigekka Gakkai Zasshi; 1982 May; 56 (5); P 415-30
- 15 HISERODT J.C, BRITVAN L, TARGAN S.R, .
Studies on the mechanism of the human natural killer cell lethal hit; evidence for transfer of protease sensitive structures requisite for target cell lysis.
J. Immunol ; 1983 Dec ; 131 (6)
- 16 UDOV V.M ; TROFIMENKO S.P, SHABASH E.G, STOROZHUK V.T.
Experimental clinical basis for using papain in purulent surgery. Vestn Khir; 1984 Jun; 132 (6); P 48-51.
- 17 TARASOV D.I., NIKOLAEVSKAIA V.P, ABABII
Use of lekosim in middle ear diseases.
Vestn Otolaryngol; 1985 May-Jun; 101 (3); P 43-7

- 18 ZUBAIROV D.M, BAIKEEV R.F, BYSHEVS KII ASH, TERSEMOV O.A.
Modification effect of the protein component of tissue throm -
boplastin (factor III) on its interaction with factors VII and
X. Biokhinia ;1984 Jun; 49 (6) ; P 971-5
- 19 ZUBAIROV D.M, TIMERBAEV V.A, KISSLEV S.V, KIRSHIN S.V, .
Interaction of human prothrombin with tissue thromboplastin.
Biokhinia; 1989 Jun; 54 (6); P 1046-54
- 20 BARRY J ANSON, J DAVIES
Anatomía del desarrollo del oído
1987 Editorial Médica Panamericana. P 3-25
- 21 JAMES A DONALDSON, JOSEF M MILLER
ANATOMIA DEL OIDO
Otorrinolaringología. Ciencias Básicas y Disciplinas afines.
1987 Editorial Médica Panamericana P 26-61.