

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
SECRETARIA DE SALUD**

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

**T E S I S**

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

**P R E S E N T A**

**DR. RODRIGO MARTÍNEZ DÍAZ**

**ASESOR: DR. GUILLERMO HERNÁNDEZ VALENCIA**

**MÉXICO, D.F. AGOSTO 2006**



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.

## AGRADECIMIENTOS

*Gracias Dios porque todo te lo debo a ti, porque no solo me das la vida, día a día, sino que cada vez me permites y me das la oportunidad de disfrutarla y de vivirla.*

*Gracias a mis padres por el amor incondicional, por su cariño, comprensión y apoyo sin condiciones ni medida. Gracias por todo el empuje para guiarme sobre el camino de la educación que me han llevado hasta la culminación de mis sueños.*

*Gracias a mis hermanos Marisol y Fernando por el gran equipo que hemos formado dentro de un mismo techo, que siempre me han impulsado con gran cariño a obtener gran parte de mis logros.*

*Gracias a mis maestros por la dedicación para transmitirme lo mejor de sus conocimientos.*

*Gracias Dr Guillermo Hernández Valencia por creer en mí, siempre motivándome para la trascendencia, además de mostrarme el camino de la lucha y perseverancia.*

*Gracias a mi novia Cristina por todo el apoyo que me brindaste durante la residencia, con tu amor y cariño me das fuerza día con día*

*Gracias a todas aquellas personas que formaron parte para la realización de este trabajo*



---

**ESTUDIO COMPARATIVO SOBRE LA UTILIZACION DE  
ADHESIVO TISULAR A BASE DE FIBRINA EN LA REPARACIÓN  
DE PERFORACIONES TIMPANICAS**

**CONTENIDO**

**I. INTRODUCCION**

Marco teórico sobre adhesivos titulares y reparación de la perforación de la membrana timpánica

• Introducción.....	1
• Miringoplastia y factores de riesgo en el fracaso del procedimiento.....	3
• Tipos, características fisicoquímicas, ventajas y aplicaciones de los adhesivos titulares.....	6
• Fibrinógeno y papaína. Relación con el adhesivo tisular.....	8
<b>II. OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
<b>III. MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>11</b>
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>15</b>
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>20</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>24</b>
<b>VII. ANEXOS.....</b>	<b>25</b>
<b>VIII. REFERENCIAS.....</b>	<b>27</b>

---

## RESUMEN

**Antecedentes.** En los últimos años se han efectuado diversas investigaciones sobre la utilización de adhesivos tisulares para la reparación de la membrana timpánica. El uso de diversos preparados comerciales en la reparación de perforaciones timpánicas es controversial debido a los efectos tóxicos que pueden provocar en oído medio e interno, además de su costo elevado. Asimismo, el uso creciente de derivados del fibrinógeno permite implementar nuevas opciones para la cirugía otológica. En el presente estudio, se presentan una investigación y una revisión sobre la elaboración de un sello de fibrina y papaína, fabricado con la infraestructura disponible en un hospital público para su uso en la reparación de perforaciones timpánicas en consultorio.

**Material y métodos.** Se examinó a 20 pacientes con perforación timpánica de diferentes causas y con oído libre de otorrea. De forma comparativa a 10 pacientes se les realizó el cierre de la perforación de la membrana timpánica, con la adición del adhesivo antes mencionado, y se tomaron 10 pacientes control no utilizando el adhesivo tisular. Se evaluaron los resultados en función del índice de cierre de la perforación y del tiempo de estancia del injerto sobre ésta.

**Resultados.** Se logró un índice de membranas timpánicas restauradas utilizando el pegamento tisular de 80%, mientras que en los pacientes en donde se no utilizó el pegamento se tuvo un éxito de restauración de 60%, además de que la permanencia del injerto utilizando el pegamento tisular fue mayor con la utilización del pegamento.

**Conclusiones.** La duración y la firmeza de la adhesión fueron suficientes para permitir, en condiciones adecuadas, el cierre de perforaciones timpánicas no marginales y con oído seco; en promedio, ello se logró después de la tercera semana.

**Palabras clave:** adhesivos tisulares, perforación timpánica, fibrinógeno, sello de fibrina y papaína, injerto.

## INTRODUCCIÓN

La necesidad de encontrar un agente capaz de unir los tejidos en la cirugía de oído ha impulsado a los cirujanos a probar una gran variedad de adhesivos tisulares. Como consecuencia se han utilizado unidades de sangre ya sea de forma autóloga u homóloga para preparar los concentrados de fibrina, el cual al combinarse con trombina forma un coágulo <sup>1</sup> Para la reparación de la membrana timpánica se han utilizado diversos materiales, por ejemplo películas absorbibles (*gel film*) de gelatina sintética, la cual es estéril y no antigénica. Esta película favorece una adhesión más firme del injerto sobre el remanente, lo que permite una reepitelización más fácil y de mayor calidad. Aun con ello, su adquisición se ve limitada dado su alto costo. La realización de miringoplastias tras la aplicación de diversas sustancias (incluidas nitrato de plata, ácido tricloroacético o ácido crómico) sobre el remanente timpánico era sumamente nocivo para la mucosa del oído medio. Así ocurría cuando estas sustancias no se aplicaban correctamente; además, todas ellas podrían ser ototóxicas para el oído interno si llegasen a penetrar éste a través de las ventanas cocleares <sup>2</sup>.

En 1983, Katzke y colaboradores <sup>3</sup> reportaron el uso de adhesivos tisulares en otorrinolaringología y la ausencia, al utilizarlos, de efectos tóxicos en oído medio e interno. Luego de ello, Siedentop y colaboradores <sup>4,5</sup> aludieron a las características de adhesividad, hemostasia y reparación de heridas con el adhesivo tisular a base de fibrina; asimismo, establecieron que dicho material, colocado sobre la platina del estribo, es biocompatible y no causa efectos tóxicos <sup>6</sup>

Strauss <sup>7</sup> informó en 1984 que la tasa de perforación recurrente en timpanoplastias disminuía tras la utilización del adhesivo tisular a base de

fibrina.<sup>8</sup> Zikk (1990)<sup>9</sup> y Wood, dos años antes (1988),<sup>10</sup> comprobaron la ausencia de efectos tóxicos en oído medio e interno de chinchillas.

Desde hace dos décadas, se ha investigado el desarrollo de adhesivos tisulares útiles en cirugía de oído medio. En dicho desarrollo, ha sido importante determinar qué Propiedades mecánicas, físicas y de biocompatibilidad son útiles en reconstrucciones de membrana timpánica, osiculoplastias, injertos nerviosos, o reparación de defectos que comuniquen a la fosa craneal.<sup>11, 12</sup>

Los procedimientos otológicos de índole quirúrgica implican, por lo regular, el uso de biomateriales o de tejidos biológicos, los cuales se utilizan en forma de injerto o de prótesis.

A diez años de que comenzaron a utilizarse los cianoacrilatos, los cuales desataron en un principio euforia, su uso disminuyó a partir de que Kerr y Smith encontraron, en investigaciones con gatos, que la aplicación de este tipo de materiales podía inducir una respuesta inflamatoria intensa en la mucosa del oído medio, y en algunos casos destrucción del hueso adyacente. Años después, Kauffman descubrió la misma respuesta en el oído humano pese a la utilización de esteroides. En el análisis de Kauffman, ello se debía a que los cianoacrilatos provocan angionecrosis, pérdida de tejido y reacción a cuerpo extraño. Además, las toxinas generadas pasaban al oído interno, con lo que se producía daño sensorial, lo cual impulsó el perfeccionamiento del material originalmente utilizado, hasta obtener el histoacrilato, empleado por igual en otras especialidades (como oftalmología y odontología) con mínimos efectos inflamatorios.<sup>13, 14</sup> La FDA de EUA autorizó el uso intrahospitalario de este material, pero no se le usa en forma rutinaria dado su costo, especialmente alto, y de hecho en muchos hospitales no se cuenta con él.

Además del empleo de fibrina en solución como pegamento, se han desarrollado otros prototipos, entre los que se ubican los que forman una especie de gel que

puede inyectarse directamente a la caja timpánica, utilizados sobre todo para la corrección de defectos de la duramadre, de dehiscencias de la pared ósea del seno lateral y de fístulas perilinfáticas.<sup>15</sup>

Los componentes principales de dichos prototipos son fibrinógeno y trombina. También se ha descubierto que el agregado de ciertas sustancias a la fibrina incrementa su poder adhesivo al degradar mayor cantidad de fibrinógeno. Al respecto, la papaína es una enzima proteolítica capaz de activar a varios cimógenos dentro del cuerpo humano, entre ellos los factores de coagulación y otras proteínas del tejido conectivo.

De ello informó Zucker-Franklin<sup>16</sup> en su estudio sobre la reparación de cartílago y la interrelación entre ésta y las plaquetas, la cual puede ser inducida por enzimas proteolíticas.<sup>17</sup> Zubairov (1988) realizó nuevos experimentos sobre este aspecto y encontró que el adhesivo tisular acortaba la fase de cicatrización al aumentar los sitios de enlace para el factor X sobre la superficie del factor III; en ese caso, la actividad proteolítica de la papaína favorecía de manera importante el proceso.<sup>18</sup>

## **MIRINGOPLASTÍA Y FACTORES DE RIESGO EN EL FRACASO DEL PROCEDIMIENTO**

La miringoplastia es un procedimiento quirúrgico encaminado principalmente a la reparación de una perforación en la membrana timpánica con cadena osicular intacta y móvil.<sup>19</sup> Según Glasscock y Shambaugh éste es un término reservado para la simple reparación de la membrana timpánica cuando no se involucra la reconstrucción osicular.<sup>20</sup> La reparación quirúrgica de perforaciones permanentes de la membrana timpánica fue descrita por primera vez como

miringoplastia por Berthold en 1878<sup>21</sup> quien reparó exitosamente perforaciones

con un delgado injerto de piel introduciendo el término de “Miringoplastik”, posteriormente reportes de operaciones similares fueron hechas por Ely en 1881 y Tangemann en 1884.<sup>22</sup> Aunque durante los siguientes años el interés por este procedimiento pareció haberse perdido, fue en los años cincuenta en que como consecuencia del uso de microscopios y el advenimiento de los antibióticos, Zollner y Wullstein iniciaron las nuevas técnicas de timpanoplastía en la reconstrucción de oídos dañados por Otitis media. En 1953 publicaron su clasificación de la timpanoplastía la cual se encuentra vigente hasta el momento actual. La timpanoplastía tipo I corresponde a la miringoplastía, en que se encuentra cadena osicular intacta, móvil y se coloca el injerto sobre el mango del martillo, en el resto de la clasificación hasta el tipo V, se involucra la cadena osicular y el oído medio. Inicialmente se utilizaron injertos de piel como material de elección para reparación de la membrana timpánica, aunque más tarde se utilizaron otros tejidos como son: membrana amniótica,<sup>23</sup> membrana mucosa autóloga de mejilla,<sup>24</sup> córnea,<sup>25</sup> periostio,<sup>26</sup> venas,<sup>27</sup> , tejido adiposo<sup>29</sup> y pericondrio<sup>30</sup> Injertos de dura<sup>31</sup> y membrana timpánica homóloga<sup>32,33,34</sup> éstos cinco últimos con uso actual en varios grupos otológicos hasta la actualidad. En 1959 Ortengren<sup>35</sup> utilizó fascia como material de injerto, Storrs<sup>36</sup> en el siguiente año introdujo la técnica a los Estados Unidos de Norte América, en donde ganó pronto una amplia aceptación, 40 años más tarde éste es el más popular material de injerto<sup>37</sup> con el cual se logra desde un 82 hasta un 98.64% de éxito en la miringoplastía.<sup>38,39,40</sup>

Todos los estudios, realizados durante los últimos cien años han estado encaminados a lograr el éxito en la reparación de la membrana timpánica. El éxito en la timpanoplastia según Sheehy depende del logro de tres metas, la erradicación de las condiciones patológicas si es que están presentes, una

membrana timpánica intacta con una caja timpánica bien aireada y con mucosa

sana, y una conexión segura entre la membrana timpánica móvil y el oído interno.<sup>41</sup> La búsqueda del mejor abordaje quirúrgico y el éxito en ésta cirugía han dado las diferentes alternativas quirúrgicas utilizadas para la colocación del injerto. Varias técnicas han sido propuestas. En cuanto a los tipos de abordajes para llegar a la membrana timpánica y su perforación, los más utilizados son el abordaje retroauricular, implementado por Wilde <sup>42</sup> y el endaural de Lempert con sus dos subtipos I y II.<sup>27</sup>

Las causas de la perforación del injerto han sido estudiadas, y se han propuesto diferentes factores que podrían ocasionarla, dentro de éstos se han estudiado, el tamaño de la perforación,<sup>43</sup> el estado funcional de la Trompa de Eustaquio, se menciona al aclaración mucociliar de la trompa de Eustaquio como factor predictivo relacionado con el cuadrante en que se encuentra la perforación como valor pronóstico en la timpanoplastía.<sup>44</sup>

Otros factores asociados con falla son; la infección, la experiencia del cirujano y el tamaño de la perforación.<sup>38</sup> La causa más común de perforación de membrana timpánica en nuestro medio es sin duda la otitis media crónica lo cual implica un proceso con una respuesta inflamatoria crónica, y por tanto un posible factor que contribuya a una mala integración del injerto, en contraposición a perforaciones sin causa infecciosa ó crónica relacionada, como las perforaciones traumáticas. Deben destacarse los mecanismos de migración de injertos de membrana timpánica que, en parte, explican algunas fallas en la colocación de injertos al interactuar con los mecanismos naturales que ocurren en la membrana. Son cuatro las teorías mediante las que se pretende explicar dichas fallas: teoría del flujo linfático, teoría de vibración, teoría de movimientos ameboideos y teoría de crecimiento diferencial en el centro. Esta última alternativa es la más aceptada; de acuerdo con ella, la migración se debe a la importante actividad mitótica en el centro de una estructura en la que el patrón

de crecimiento es del centro a la periferia (es decir, en forma centrípeta al centro

de generación celular).

Esta última alternativa es la más aceptada; de acuerdo con ella, la migración se debe a la importante actividad mitótica en el centro de una estructura en la que el patrón de crecimiento es del centro a la periferia

## **TIPOS, CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS , VENTAJAS Y APLICACIONES DE LOS ADHESIVOS TISULARES**

Un adhesivo tisular ideal debe poder ser utilizable de forma general (tabla 1)

Un adhesivo tisular efectivo aumentara de forma significativa la hemostasia y la adherencia tisular. El material debe ser seguro por lo que con su aplicación o sus productos de degradación no deben causar algún daño significativo. Dentro de las características de efectividad incluyen: fuerza de unión interna, fuerza de unión en la superficie, capacidad de formar un coágulo y habilidad de regeneración y de curación de la herida. Además el agente debe ser fácil de utilizarse en un período de minutos y de bajo costo y con bajo impacto ambiental y de forma importante aprobado por la FDA.

Desde hace aproximadamente dos décadas, Siedentop y colaboradores<sup>45</sup> realizaron estudios con derivados de la fibrina, material que ha mostrado en animales un destacado efecto adhesivo.

Se han descrito diversas técnicas de preparación de fibrina, basadas en la utilización de sangre autóloga, pero hasta hace pocos años la FDA no había aprobado aún su uso, excepto en animales, debido a la posibilidad de transmisión del virus de la hepatitis (B y C) y del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Los riesgos asociados con la utilización del sello de fibrina están ligados al componente individual que produce el sello. Específicamente el fibrinógeno proveniente de fuentes no autólogas puede estar asociado a la transmisión de enfermedades, incluido HIV y hepatitis.

La trombina bovina tópica se ha asociado últimamente a hipotensión y a la formación de anticuerpos anormales al factor V, la cual puede provocar una coagulopatía importante. También puede haber riesgos relacionados con la formación incontrolada de coágulos en localizaciones no deseables.

Tabla 1- Características de un adhesivo tisular ideal

<b>Atributos</b>	<b>Características</b>
Seguro	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tanto los componentes como los productos de degradación no deben suponer algún peligro como enfermedades de transmisión por virus</li> </ul>
Efectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fuerza de unión interna</li> <li>• Fuerza de unión superficial</li> <li>• Efectivo para formación del coágulo</li> <li>• Efectivo para la regeneración tisular</li> <li>• Efectivo para la reparación de heridas</li> </ul>
Fácil de utilizar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permitir ser manipulable durante un corto tiempo posterior a la aplicación</li> <li>• Solidificación relativamente rápida</li> <li>• Listo para ser aplicado en minutos</li> </ul>
Bajo costo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El costo por unidad no debe ser prohibitivo</li> </ul>
Aprobado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debe ser aprobado por la FDA</li> </ul>

Existen innovaciones para producir adhesivos tisulares a base de fibrina. Existen en particular 3 tecnologías compitiendo para el desarrollo de productos

selladores a base de fibrina. La inactivación viral, donación autóloga y productos recombinantes. La inactivación tisular tiene como ventaja que es altamente efectivo contra virus envueltos en una cubierta lipídica pero no inactiva a virus sin dicha cubierta. La donación autóloga elimina el riesgo de transmisión de alguna enfermedad sin embargo tiene como desventajas que la concentración de fibrinógeno puede variar, además de que la trombina bovina puede causar una reacción anafiláctica. La producción recombinante elimina el riesgo de transmisión de enfermedad viral sin embargo aún no es posible adquirirlo en el mercado.

## **FIBRINÓGENO Y PAPAÍNA. RELACIÓN CON EL ADHESIVO TISULAR**

La papaína fue el primer miembro reconocido del grupo de enzimas proteolíticas que necesitan un sulfhidrilo libre para su actividad. Aislada del látex del fruto verde y las hojas de Carica papaya. El término papaína se aplica corrientemente tanto al látex crudo seco, como a la enzima proteolítica cristalina.

Se consigue por la extracción del látex, que es un líquido blanco obtenido mediante cortes en los frutos inmaduros. Luego, en laboratorio, se separa la enzima y se purifica hasta alcanzar un nivel óptimo de calidad para la comercialización y uso. La enzima se usa en estado líquido y tiene una duración mínima de seis meses estando refrigerada. La papaína posee ventajas frente a otras enzimas naturales en los siguientes aspectos:

- Calidad y actividad enzimática
- Estabilidad en condiciones desfavorables de temperatura humedad y presión atmosférica
- Se encuentra en alta concentración en el látex que se extrae de la papaya.
- Posee un alto valor comercial por la diversidad de usos que presenta.

El sistema de adhesión de fibrina inicia en la última fase de la coagulación sanguínea fisiológica. El fibrinógeno queda convertido en fibrina por la acción de la

trombina. La fibrina así formada es entonces entrelazada por el factor XIII, creando una red mecánicamente estable, con buenas propiedades de adhesión. La combinación del rico contenido de fibrinógeno precipitado por el cloruro de amonio, más el cloruro de calcio adicionado y otros factores de coagulación (entre ellos la trombina), ofrece un sustrato adecuado para que la adición de la papaína active al factor XIII de la coagulación, así como otros zimógenos contenidos en el plasma. De manera secundaria, la combinación genera entrecruzamiento de las cadenas alfa del fibrinógeno, lo cual favorece la formación de una red de fibrina con un efecto adhesivo importante. La fibrina producida se adhiere a los tejidos expuestos tras la lesión tisular, con especial afinidad hacia las fibras de colágeno. La malla de fibrina formada sirve como soporte para la proliferación de fibroblastos y capilares que se producen en el proceso de cicatrización. Este mecanismo depende de muchos factores (entre ellos, trombina, fibrina y factor XIII) que estimulan la proliferación de fibroblastos. Minutos después de combinar los componentes del adhesivo, 70% del fibrinógeno se transforma en fibrina.

La aplicación del adhesivo ofrece una matriz sobre la que dan inicio los fenómenos de regeneración para permitir que el tejido subyacente inicie en forma natural los procesos de unión tisular. La principal dificultad para la obtención de los adhesivos citados es la obtención de una cantidad suficiente de fibrinógeno concentrado, el cual es el componente más variable del adhesivo, aunque también del que depende su capacidad de unión.

# OBJETIVOS

1. Utilización, en el consultorio, y en procedimientos quirúrgicos del adhesivo tisular a base de fibrina fabricado con recursos del hospital para el manejo de perforaciones timpánicas.
2. Determinación de la eficacia y del tiempo promedio de estancia del injerto sobre la perforación al utilizar sello de fibrina.
3. Determinar de forma comparativa la eficacia del adhesivo tisular a base de fibrina mediante un grupo control tomado de forma aleatoria con los mismos criterios de inclusión utilizados para los 2 grupos.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y comparativo cuyo universo estuvo conformado por pacientes que acudieron a consulta en el Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Juárez de México con diagnóstico de perforación de membrana timpánica, independientemente de la causa de ésta (postraumática, otitis media crónica, dehiscencia de injerto colocado en quirófano).

Tras cerciorarse de que los probables participantes en el estudio cumplían con los criterios de inclusión, se explicó a cada uno de ellos el procedimiento, los riesgos de éste y el seguimiento que debían mantener después de la intervención. Todo procedimiento fue autorizado mediante consentimiento informado escrito.

### **Criterios de inclusión**

1. Pacientes con perforación timpánica central de 30 a 70% y presencia de remanente timpánico.
2. Edad: mayores de 15 años.
3. Sexo: indistinto.
4. Cavidad de oído medio: libre de secreción durante por lo menos seis semanas antes del procedimiento.
5. Tomografía computarizada de oídos: ausencia de enfermedad en oído medio (por ejemplo, colesteatoma).

## **Criterios de exclusión**

1. Pacientes con perforaciones marginales.
2. Presencia de proceso infeccioso activo en oído medio, o de colesteatoma, así como de infección de vías respiratorias superiores.
3. Datos sugerentes de colesteatoma en la tomografía computarizada de oídos.
4. Pacientes que explícitamente no cumplieron con alguno de los criterios de inclusión antes dispuestos

## **Método**

Exploración otorrinolaringológica completa en el momento de la colocación del injerto para comprobar ausencia de infección. Bajo visión microscópica, se determinaron el tamaño y las características de la perforación.

Posteriormente se preparó el fragmento de fascia homóloga de músculo temporal, obtenido en condiciones estériles de otros pacientes sometidos previamente a cirugía otológica. Se recortaron fragmentos lo suficientemente grandes para evitar que, durante la migración, se descubriera de nuevo la perforación. Se impregnó el remanente con adhesivo tisular preparado en el hospital (véase, después, la técnica de preparación), y sobre él se colocó el fragmento de fascia para —a continuación— bajo visión microscópica con lente de 200 mm acomodarlo en forma tal que cubriera perfectamente la perforación; el paso final consistió en aplicar una gota de adhesivo sobre el injerto ya colocado.

Se indicaron a los pacientes cuidados de oído perforado, y se les citó para revisión en consulta externa una semana después del procedimiento, y también a las semanas 2, 3, y 4 .

La presentación de los resultados se hizo mediante tablas descriptivas.

### **Técnica de preparación del adhesivo tisular**

La técnica de preparación del adhesivo tisular se basó en la diseñada por Sandoval en 1991 y en el estudio previo realizado por Saynes, el cual se realizó en las instalaciones del Banco de Sangre del Hospital Juárez de México, contando con los recursos de esta institución, bajo la supervisión del QBP Conrado Medina.

El adhesivo se compone de dos partes:

- Componente I: diseñado a base de fibrinógeno, factor XIII (F XIII) y cloruro de calcio (ClCa<sub>2</sub>).
- Componente II: papaína al 10%.

Para obtener el componente I, se seleccionaron las unidades de sangre total de los pacientes candidatos a donación en el Banco de Sangre; a ésta se le agregaron 4 cc de solución de citrato-fosfato-dextrosa-adenina (CPDA) + adenina, dextrosa, sorbitol, cloruro de sodio y manitol (ADSOL, del inglés *adenine, dextrose, sorbitol, sodium chloride and mannitol*). A continuación, se efectuó el fraccionamiento en componentes para extraer el plasma fresco (rico en factores de coagulación) y someterlo a congelamiento. Posteriormente, el plasma fresco se sometió a pruebas de detección de VIH, y antígenos contra sífilis, hepatitis B y hepatitis C.

Tras obtener las pruebas de certificación, de la unidad de plasma se realizó una colección en cuatro tubos estériles, para centrifugar a 3 200 RPM durante 12 minutos. Se tomaron 10 cc del plasma centrifugado y se le colocó en cuatro diferentes tubos plásticos estériles, con 1.3 cc de solución estéril, fría, y saturada de sulfato de amonio purificado agregado a cada tubo. Con lo anterior, el fibrinógeno se precipitaba de inmediato. Más tarde, se procedió a decantar el

sobrenadante para congelarlo a - 25 °C en tubos estériles hasta su uso.

Finalmente, el fibrinógeno se diluyó en 1 cc de solución de ClCa<sub>2</sub> en el momento en que se le utilizó, y de esta manera se obtuvo el componente I; luego de

obtenerlo, se le conservó en refrigeración El componente II se integró al mezclar 1 g de papaína en solución de agua bidestilada en relación 1:10. La forma de presentación fue en suspensión en 0.05 M de acetato de sodio (pH: 4.5). Para la obtención final del adhesivo se mezclaron en partes iguales ambos componentes justo en el momento de utilizarlos.

# RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 20 pacientes con perforación de membrana timpánica, los cuáles cubrieron los criterios de inclusión previamente descritos para la realización del estudio. De la muestra total, se tomaron 10 pacientes al azar, a los cuáles se les realizó la reparación de la membrana timpánica con las técnicas habituales, sin el uso del pegamento tisular, al que se llamó grupo I.

En los 10 pacientes restantes para la reparación de la membrana timpánica se utilizó el adhesivo tisular a base de fibrina, al que se llamó grupo II

Dentro del grupo I el 60% fueron hombres y el 40% fueron mujeres. El rango de edad fue entre 7 y 39 años con un promedio de 23,1 años. Dentro del grupo II el 60% fueron hombres y el 40% mujeres.

<b>Tabla II - (grupo I)</b> <b>Causas de perforación timpánica</b> <b>N = 10</b>	
<b>Causa</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Otitis media crónica	60
Perforación postraumática	30
Dehiscencia del injerto colocado en cirugía otológica previa	10

<b>Tabla III - (grupo II)</b> <b>Causas de perforación timpánica</b> <b>N = 10</b>	
<b>Causa</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Otitis media crónica	40
Perforación postraumática	10
Dehiscencia del injerto colocado en cirugía otológica previa	50

El rango de edad fue de 17 a 51 años con un promedio de 34 años.

Las causas que originaron la perforación variaron entre los 2 grupos, ya que fueron escogidos al azar, los resultados se muestran en la tabla II y III.

Con respecto al sitio de la perforación también hubo variación porcentual, sin embargo el sitio predominante dentro de los 2 grupos fue el central. Los resultados se muestran en las tablas IV y V.

<b>Tabla IV – (grupo I)</b> <b>Ubicación de la perforación en la membrana timpánica</b> <b>N = 10</b>	
<b>Sitio de la perforación</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Central	50
Anterosuperior	20
Anteroinferior	10
Posterosuperior	10
Posteroinferior	10

<b>Tabla V – (grupo II)</b> <b>Ubicación de la perforación en la membrana timpánica</b> <b>N = 10</b>	
<b>Sitio de la perforación</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Central	60
Anterosuperior	10
Anteroinferior	20
Posterosuperior	20
Posteroinferior	0

Con respecto al tamaño de la perforación hubo variación en el rango desde un 70% hasta del 10%, los resultados se muestran en las tablas VI y VII.

Tabla VI – (grupo I) Porcentaje de perforación N = 10	
<b>Tamaño</b>	<b>Número de pacientes (%)</b>
> 10%	0 (0)
11- 30%	4 (40)
31 - 50%	3 (30)
51 -70 %	3 (30)

Tabla VII – (grupo II) Porcentaje de perforación N = 10	
<b>Tamaño</b>	<b>Número de pacientes (%)</b>
> 10%	2 (20)
11- 30%	4 (40)
31 - 50%	3 (40)
51 -70 %	1 (10)

En la tabla VIII y IX se expone la efectividad de la utilización del pegamento tisular para la reparación de membranas timpánicas de acuerdo al tiempo de permanencia del injerto (semanas 2, 3 y 4), comparado con la técnica habitual, no utilizando el adhesivo

Esto fue valorado mediante revisiones periódicas en el consultorio, valorando el porcentaje de migración del injerto, se tomaron como casos fallidos aquellos en dónde la migración provocó una nueva dehiscencia en la membrana timpánica.

Observamos una diferencia de un 20% de efectividad en los casos en donde se utilizó el pegamento tisular (70% vs 50%).

Tabla VIII (grupo I) Tiempo de permanencia del injerto sin utilización de pegamento tisular N = 10	
<b>Semana</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
1	80
2	70
3	60
4	60

En los casos considerados fallidos la migración del injerto fue mucho mayor, por lo que se presentó nuevamente dehiscencia de la membrana timpánica, observando una migración más temprana en los casos en donde no se utilizó pegamento tisular.

Tabla IX (grupo II) Tiempo de permanencia del injerto utilizando el pegamento tisular N = 10	
<b>Semana</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
1	100
2	90
3	80
4	80

A la 4ª semana de colocación del injerto se valoró el estado final de la reparación de las perforaciones timpánicas mediante observación con microscopio, los

resultados en la tabla X. Se encontró un porcentaje de reparación de 80% en los casos en donde se utilizó el adhesivo tisular vs. un 60% no utilizando el adhesivo tisular.

<b>Tabla X</b>			
<b>Estado final de la membrana timpánica a la 4ª semana de reparación</b>			
<b>N=20</b>			
	<b>MT restauradas</b>	<b>MT Perforadas</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Utilizando el pegamento tisular</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>80</b>
<b>Sin utilizar pegamento tisular</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>60</b>
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>6</b>	

## DISCUSIÓN

Durante años el sueño de muchos cirujanos a sido la reparación del tejido humano utilizando algún tipo de pegamento, no siendo la excepción la otorrinolaringología en dónde en el campo de la otología se ha buscado el pegamento ideal para diferentes tipos de procedimientos, principalmente en la timpanoplastía y estapedectomía. Se han propuesto diferentes tipos de técnicas, desafortunadamente la mayoría ha tenido resultados desfavorables. La utilización original de soluciones de plasma añadiendo trombina para la formación del coágulo, tiene regular grado de efectividad debido a la poca fuerza de adhesión tisular y duración del sellante. Matras y colegas <sup>45</sup> de forma exitosa utilizaron un preparado con alta concentración de fibrinógeno en combinación con factor XIII, trombina y cloruro de calcio. Desde 1975 se ha incrementado la utilización y experiencia con pegamentos a base de fibrina, como lo reporta Staindl en el efecto hemostático en el sangrado postamigdalectomía y muchos otros usos en oídos y nariz reportados en Austria en 1979.

Debido al riesgo potencial de transferencia de enfermedades virales como hepatitis y VIH con el uso de hemoderivados no había sido permitido la utilización del pegamento a base de fibrina, sin embargo con las normas para control de calidad actualmente ha sido aceptado por parte de la FDA, por lo que se han desarrollado gran número de productos naturales y sintéticos para su utilización.

Con respecto a la preparación del adhesivo se han desarrollado varios estudios en dónde se utilizan diferentes sustancias para la precipitación del fibrinógeno. Existen gran variedad de preparados comerciales que utilizan fibrinógeno, sin

embargo debido a su alto costo son poco accesibles para gran parte de la población que acude a nuestra institución. Este estudio fue realizado tomando como base los resultados obtenidos por Sandoval<sup>46</sup> y posteriormente por Saynes,<sup>47</sup> mediante el mismo proceso de preparación y utilizando la papaína para la precipitación del compuesto.

En la cirugía otológica un adhesivo ideal debe permitir la estabilidad de las estructuras, ganando fuerza de soporte entre si y que posteriormente con el tiempo se mantengan en el lugar inicial deseado durante el procedimiento quirúrgico o en el consultorio. Es importante además que el compuesto no tenga propiedades tóxicas sobre la mucosa del oído medio y las estructuras del oído interno, ya que aunque en este caso se trate de la manipulación solo de la membrana timpánica, pudiera existir la posibilidad de ototoxicidad.<sup>2</sup>

Dentro de las ventajas del pegamento de fibrina se encuentran su fácil utilización, el bajo costo ya que se fabrica con recursos propios del hospital y además la ventaja que de acuerdo estudios previos bajo refrigeración la duración puede ser de hasta 4 meses.<sup>45</sup> Garantiza además un reposicionamiento perfecto del injerto sobre la membrana timpánica ya que es mas fácil adherirlo a los bordes de la perforación debido a las propiedades del adhesivo.<sup>3</sup>

El estudio previo realizado por Sandoval<sup>46</sup> en nuestro país en 1991 se observó que el 72.5% de la muestra logró cerrar la perforación timpánica con un adhesivo similar al utilizado. Sientop obtuvo un 100% de éxito en el cierre de perforaciones con un preparado similar.

Posteriormente Saynes<sup>47</sup> utiliza algunas variaciones con respecto al estudio hecho por Sandoval, realizando cambios en la concentración de sulfato de amonio y en la cantidad utilizada de cloruro de calcio, método que se utilizó para la realización del preparado en este estudio. El reporta un éxito de 88% en la reparación de las perforaciones de membrana timpánica.

En dichos estudios no se compara la técnica empleada con la técnica habitual de reparación de la membrana timpánica sin utilizar el adhesivo ya sea en consultorio o en quirófano , por lo que es difícil saber el beneficio real del procedimiento , motivo por el cual se desarrollo el presente estudio, utilizando la técnica idéntica descrita por Saynes.

Con respecto a los resultados obtenidos en nuestro estudio se observó un porcentaje de efectividad del 80% mediante la utilización del adhesivo tisular, mientras que en los pacientes en dónde no se utilizó el pegamento encontramos una efectividad del 60%, con lo que de acuerdo al tamaño de la muestra la utilización del adhesivo tisular es benéfico, puesto que disminuye la tasa de migración del injerto y mejora el porcentaje de membranas restauradas. En 1 (10%) de los casos fallidos utilizando el adhesivo tisular los pacientes presentaron otorrea, amarillenta espesa, dado por infección de vías aéreas superiores y en el otro caso (10%) el paciente presentaba sintomatología alérgica, encontrando la cavidad de oído medio húmeda con presencia de moco filante color cristalino, factores que alteran la permanencia del injerto y la efectividad del procedimiento..

Con respecto a los pacientes en dónde no se utilizó el adhesivo tisular 3 (30%) presentaron otorrea, 2 pacientes por datos de IVAS encontrando otorrea amarillenta espesa y uno de los pacientes por no llevar a cabo de forma adecuada los cuidados de oído seco posterior al procedimiento.

En 1 (10%)de los casos no se encontró algún factor que pudiera alterar la

permanencia del injerto sobre la membrana timpánica.

Los datos muestran una variación porcentual con respecto al estudio realizado por Sandoval en 1991 en dónde reporta una efectividad del 72.5% y con los resultados reportados por Saynes<sup>47</sup> con una efectividad del 88%.

Las variaciones en el porcentaje de efectividad probablemente estén relacionados con varios factores como son el tamaño de la muestra. En el estudio realizado por Saynes se reportaron un total de 35 pacientes, en dónde también reportó como causa de fracaso la presencia de otorrea durante el estudio.

Como un factor que influye significativamente en el resultado del procedimiento, se ha reportado la experiencia del cirujano, considerando resultados más pobres para oídos operados por residentes que para cirujanos más experimentados;<sup>38,40</sup>

Según la literatura existe aproximadamente un 2-18%<sup>36, 37,39</sup> de riesgo de perforación del injerto en la miringoplastía, y se han descrito diversos factores causales; variables como edad, sexo, tipo de patología de oído, procedimiento efectuado<sup>43</sup>, sitio y tamaño de la perforación, tipo de injerto utilizado, y estado de la mucosa del oído medio.<sup>44</sup>

Los resultados presentados en este estudio demuestran que el uso del adhesivo tisular a base de fibrina es efectivo para la restauración de las perforaciones de la membrana timpánica, sin embargo no se reporta un éxito mayor al encontrado en la literatura, aunque si se encontró mayor beneficio en la utilización del pegamento con respecto a los procedimientos realizados de forma convencional.

Es importante mencionar que el adhesivo es fácil de preparar y de bajo costo y su preparación es posible dentro de las instalaciones del banco de sangre del hospital, por lo que se encuentra al alcance de todos los pacientes que requieren del procedimiento que no cuentan con los recursos suficientes para adquirir un preparado comercial por su alto costo.

# CONCLUSIONES

1.- El uso del adhesivo tisular a base de fibrina para la reparación de las membranas timpánicas mejora el porcentaje de éxito en comparación con los pacientes en quienes no se utiliza el adhesivo.

2.- El adhesivo tisular disminuye la tasa de migración del injerto, aumentando la adhesividad y firmeza entre los tejidos aumentando la tasa de éxito del procedimiento.

3.- El adhesivo tisular preparado con recursos propios del hospital es una buena alternativa con respecto a los preparados comerciales debido a su bajo costo y facilidad para su producción.

4.- Es importante que al realizar el procedimiento el oído se encuentre en condiciones ideales, libre de infección y por lo menos 12 semanas sin secreción, ya que se encontró que la otorrea es un factor que influye en el fracaso del procedimiento

5.- Mediante estudios de seguimiento con muestras de mayor tamaño se podría valorar la utilización del adhesivo tisular a base de fibrina en otros procedimientos otológicos como reconstrucción de la cadena osicular y estapedectomías.

# Método de reparación de la Membrana Timpánica utilizando el Adhesivo Tisular

Figura 1



Colocación del Injerto sobre la membrana timpánica

---

Figura 2



Colocación del pegamento de fibrina sobre bordes de la perforación

---

Figura 3



Colocación del pegamento de fibrina sobre los bordes del injerto ya reposicionado

## BIBLIOGRAFIA

1. Siedentop KH, Chung SE, Park JJ, et al. Evaluation of pooled fibrin sealant for ear surgery. *AM J Otol* 1997; 18: 660-4.
2. Siedentop KH. Tissue adhesive histoacryl (2-Cyano-Butyl-Acrylate). *AM J Otol* 1980; 2 : 77-87
3. Katzke D, Pusalkar A, Steinbach E. The effect of fibrin tissue adhesive in middle ear. *J Laryngol Otol* 1983; 97 (2): 141-7.
4. Siedentop KH, Harris DM, Loewy A. Experimental use of fibrin tissue adhesive in middle ear surgery. *Laryngoscope* 1983; 93: 1310-3.
5. Siedentop KH, Harris DM, Sanchez B. Autologous fibrin tissue adhesive. *Laryngoscope* 1985; 95: 1074-6.
6. Siedentop KH, Harris DM, Sanchez B. Autologous fibrin tissue adhesive: factors influencing bonding power. *Laryngoscope* 1988; 98 (7): 731-3.
7. Strauss P, Pult P, Kurzeja A, et al. Does human fibrinogen glue improve results in tympanoplasty? *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1984; 63 (12): 615-7.
2. Wullstein H. Theory and practice of tympanoplasty. *Laryngoscope* 1956; 66: 1076-93.
9. Zikk D, Rapaport Y, Himerlfarb MZ. Changes in auditory function associated with 2-cyano-butyl-acrylate adhesive implanted en the middle ear of experimental animals. *Laryngoscope* 1990; 100: 179-83.
10. Wood AP, Harner SG. The effect of fibrin tissue adhesive in middle ear in chinchillas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 98 (2):104-10.
11. Li JC, Leonetti JP, Mokarry V. The concept of transtympanic injection of fibrin Caulk. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 854-7.
12. Hadlock T, Elisseeff J, Langer R, et al. A tissue-engineered conduit for peripheral nerve repair. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 1081-6.

13. Brown PN, McGuff HS, Noorily AD. Comparison of N-octylcyanoacrylate vs suture in the stabilization of cartilage grafts. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122 (8): 873-7.
14. Toriumi DM, Raslan M, Tardy ME. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. A comparative study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990; 116 (5): 546-50.
15. Vanclooster C, Debruyne F, Vantrappen G, et al. Labyrinthine fistulae: a retrospective analysis. Acta Otorinolaryngol Belg 1997; 51 (2): 119-21.
16. Zucker-Franklin D, Rosenberg L. Platelet interaction with modified articular cartilage, its possible relevance to joint repair. J Clin Invest 1977; 54 (4): 641-51.
17. Zubairov DM, Timeraev VA, Kisslev VA, Kirshin SV. Interaction of human prothrombin with tissue Thromboplastin. Biokhinia 1984; 54 (6): 1046-54.
18. Siedentop KH, Harris DM, Ham KR. Extended experimental and preliminary surgical findings with autologous fibrin tissue adhesive made from patient's own blood. Laryngoscope 1986; 96: 1062-4.
19. Sheehy JL. Surgery of chronic otitis media. English G, ed Otolaryngology. Philadelphia; J:B Lippincott, 1984:1-84.
20. Glasscock ME, Shambaugh GE. Surgery of the ear. 4ta.edición. 1990. Pp 339.
21. Berthold E. Ueber Miringoplastik. Wien Med BI 1878;1:627
22. Tangeman CW. Tympanic membrane replacement by skin grafting. Zeitschrift für Ohrenheilkunde 1884;13:174-6.
23. Schrimpf WJ. Repair of tympanic membrane perforation with human amniotic membrane. Annals of otolaryngol 1954;63:101-15.
24. Hall A. Central Tympanic perforations; treatment with prosthesis or free transplantation? Svenska Läkartidningen 1956;53:140-5.
25. Holewinski J. A trial of covering the tympanic membrane with a corneal graft. Otolaryngologia polska 1958;12:349- 50.

26. Claros-Domenech. Tympanoplasties practiced with the aid of the use of free periosteal membrane graft. *Revue de laryngologie, otologie, rhinologie*. 1959;80:17-21.
27. Shea JJ. Vein graft closure of eardrum perforations. *Archives of otolaryngology* 1960;74:45-9.
28. Portmann G. Portmann M. The surgery of the deafness. *Arch otolaryngol* 1964;72: 230-6.
29. Ringenberg JC. Fat graft tympanoplasty. *Laryngoscope* 1962;72:188-92.
30. Godhill V, Harris I, Brockman S. Tympanoplasty with pericondrial graft. *Archives of otolaryngology* 1964;79:13.1.
31. Preobrazhensky YB. Experience with the use of a preserved dura mater flap in tympanoplasty. *Vestnik otorhino-laryngologii* 1961;23:60-6.
32. Chalot NI. Tympanic membrane transplant. *Harper Hospital bulletin* 1964;22:27-34.
33. Marquet J. Reconstructive microsurgery of the ear drum by means of a tympanic membrane homograft. *Acta Otolaryngologica* 1966;62:459.
34. Betow K. Transplantation von Trommelfell und Gehörknöchelchenkette. De Gruyter and co. Berlin 1970;10:302-10.
35. Ortengren U. Trumhinneplastik. *Forhandlingar i Svensk otolaryngologisk förening* 1959;70:45-60.
36. Storrs LA. Myringoplasty with the use of fascia grafts. *Archives of Otolaryngology* 1961;72:445-7.
37. Gibb AG, Sing-Kiat Ch. Miringoplasty. *J. Laryngol and otol* 1982;96:915-930.
38. England RJ, Strachan DR, Buckley. Temporalis fascia grafts Shrink. *J of Laryngol and Otol* 1997;111:707-8.
39. Sheehy JL, Glascock ME. Tympanic membrane grafting with temporalis fascia. *Arch Otolaryngol* 1967;86:57-68.

40. Palva T, Ramsay H. Myringoplasty and tympanoplasty - results related to training and experience. *Clinical Otolaryngology* 1995;18:541-6.
41. Albu S, Babighian G, Trabalzini. Prognosis factor in Tympanoplasty. *Am J of otology* 1998;19:136-40.
42. Packer P, Mackendrick A, Solar M. What's best in myringoplasly underlay or overlay, dura or fascia? *J of laryngol and otol* 1982;96: 25-41.
43. Rosowsky JJ, Saumil NM. Mechanical and acoustic analysis of middle ear reconstruction. *Am J otol* 1995;16:486-95.
44. Zöllner F. Panel on myringoplasty. *Arch otolaryngol* 1963;78:301.
45. Matras. Fibrin seal: the state of the art. *J Oral Maxillofac Surg.* 1985 Aug;43(8):605-11.
46. Sandoval SJ. Adhesivo tisular FP en el manejo de perforaciones timpánicas. México, IMSS, 1991.
47. Saynes-Marin Francisco Javier. Sello de fibrina en la reparación de perforaciones timpánicas *AN ORL MEX* Vol. 50, No. 1, 2005