

Administración tópica de promotores de la cicatrización en pacientes con perforación crónica de la membrana timpánica

Carlos Alberto Estrada Tristán,* Jaime Martínez Chávez,** Luz Verónica Díaz de León Morales***

Resumen

ANTECEDENTES

La perforación de la membrana timpánica es un padecimiento que puede causar hipoacusia. Suele originarse por causas infecciosas y postraumáticas. El tratamiento convencional es la intervención quirúrgica con colocación de injerto.

OBJETIVO

Evaluar la efectividad de fenitoína vs ketanserina por vía tópica en pacientes con perforación crónica de la membrana timpánica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo y descriptivo. Se seleccionaron 27 pacientes con perforación de la membrana timpánica, los cuales se dividieron al azar en tres grupos: grupo 1, control (n=9), grupo 2: aplicación de fenitoína (n=14) y grupo 3: aplicación de ketanserina (n=4). Se evaluaron los estudios radiográficos y audiométricos antes y después del tratamiento. El seguimiento fue de 3, 5 y 7 semanas, con lo que se determinó el efecto del tamaño de la perforación.

RESULTADOS

El tamaño de la perforación disminuyó significativamente (cierre total en 10 pacientes; [71%]) con la aplicación de fenitoína. Los pacientes que utilizaron ketanserina tuvieron efectos adversos (otorrea), por lo que se suspendió el tratamiento.

CONCLUSIONES

El tratamiento tópico con fenitoína es una alternativa a la intervención quirúrgica en los pacientes con perforación crónica de la membrana timpánica.

Abstract

BACKGROUND

The chronic perforation of the tympanic membrane (TM) is a common clinical entity, frequent cause of functional deficit because of secondary hearing loss. Of multiples causes, the most important are infectious and postraumatic causes. The standard treatment is the surgical repair with grafts (myringoplasty).

OBJECTIVE

To evaluate the effectiveness of topical application of drugs that promotes healing (phenytoin and ketanserine) on the chronic perforations of the tympanic membrane.

MATERIAL AND METHODS

A prospective, descriptive study was made. From May to November 2004, 27 patients with diagnosis of perforation of the tympanic membrane were studied; they were divided randomly in 3 groups: Group 1, control (N=9); Group 2, phenytoin treatment (14); and Group 3, ketanserine treatment (N=4). We evaluated radiographic studies and audiometric studies pre and posttreatment, the follow-up was made to the 3, 5, and 7 weeks to determine their effect on the size of the perforation.

RESULTS

We found a significant reduction in the size of perforation, with a total closure in 10 patients (71%), which was statistically significant, this effect wasn't observed in the control group. In the ketanserine treatment group, the application was suspended for the secondary effects observed in the 100% of the patients (otorrhea).

CONCLUSIONS

Treatment with topical phenytoin is a viable option to the surgical treatment in the handling of the chronic perforations of the tympanic membrane.

Palabras clave:

promotores de la cicatrización, perforación crónica, membrana timpánica.

Key words:

healing promoters, chronic perforation, tympanic membrane.

Introducción

La perforación de la membrana timpánica es un padecimiento común que puede causar hipoacusia e infección. Su incidencia es de 1 a 3% en Estados Unidos^{1,2} y menor a 1% en el resto del mundo.¹

La mayor parte de las perforaciones se cierran de manera espontánea. Su proceso de curación se estudió detalladamente durante el siglo XX. Las perforaciones agudas estimulan la proliferación de epitelio escamoso estratificado del remanente timpánico que migra hacia el límite de la perforación; este epitelio forma un puente a través de la perforación y cierra inicialmente el defecto; sin embargo, la reestructuración del componente fibroso de la membrana timpánica (frecuentemente incompleta) ocurre después que el epitelio migratorio ha sellado la perforación (secuencia opuesta a lo observado en la mayor parte de las cicatrizaciones de heridas) y el tejido fibroso debe llenar el defecto antes que suceda la epitelización.¹⁻⁵

Uno de los factores que influyen en la cronicidad de las perforaciones de la membrana timpánica es la evolución mayor a tres meses, principalmente por infección persistente. En este tipo de perforaciones, el epitelio escamoso crece sobre su borde para encontrarse con la capa mucosa medial de la membrana timpánica, lo que impide la cicatrización espontánea.² Otros factores relacionados incluyen la forma y el tamaño de la perforación, la aplicación de corticosteroides tópicos, la edad y el estado nutricional e inmunitario.²

El tratamiento de elección es la timpanoplastia con tejido conectivo autógeno (su éxito es de 88 a 95%).^{1,6} La aponeurosis temporal superficial es el material utilizado con mayor frecuencia, pues es de fácil disponibilidad, produce bajo gasto metabólico y resistencia a la infección;² sin embargo, implica altos costos, riesgos quirúrgicos y anestésicos, y los recursos técnicos no siempre están disponibles.

Los nuevos métodos para cerrar las perforaciones persistentes de la membrana timpánica no requieren altos costos ni habilidades microquirúrgicas y pueden utilizarse en el consultorio. Entre éstos se encuentran los parches de papel y la alteración del borde epitelial de la perfora-

ción; su finalidad es estimular la cicatrización mediante la eliminación mecánica o cauterización química (ácido tricloroacético).²

Entre los materiales experimentales se ha utilizado la propia sangre del paciente, el ácido hialurónico, gelfilm^{2,7,8} y, recientemente, la aplicación de factores de crecimiento; estos últimos son una opción prometedora.^{1-5,9,10}

La ketanserina y fenitoína son fármacos que estimulan la cicatrización de úlceras vasculares en los miembros inferiores¹¹⁻¹⁸ de pacientes con diabetes¹⁹⁻²¹ o lepra;^{22,23} sin embargo, aún no se estudian en las heridas de la membrana timpánica.

La ketanserina (Sufrexal[®]) es un antagonista selectivo de los receptores S2 de la serotonina. Su aplicación por vía tópica favorece la cicatrización, interviene en todas sus fases, mejora la formación y desarrollo de tejido de granulación, aumenta la microcirculación en el área de la herida (aumenta el aporte de oxígeno y nutrientes) y estimula la producción de células dérmicas y epidérmicas. Algunos autores señalan que acelera la cicatrización de heridas o úlceras cutáneas en pacientes con diabetes o lepra.^{15,20-23}

La fenitoína (Epamin[®]) es un fármaco anticonvulsivo con estructura química similar a la de los barbitúricos. Aunque no tiene formulación para su aplicación tópica, se utiliza ampliamente en polvo, aplicado directamente sobre las heridas, para favorecer la cicatrización. Sus efectos concomitantes son la hiperplasia del tejido gingival, cuando se utiliza en forma sistémica, y mayor velocidad de cicatrización en las heridas de diferente causa.^{14,16,17,19} Entre los mecanismos de acción se ha sugerido su función inhibidora de la colagenasa²⁵ y la estimulación de la expresión del factor de crecimiento derivado de los queratinocitos (KGF).^{24,25} Una de sus limitantes es la aparición de efectos secundarios en el sistema nervioso central (ataxia, disartria); cardiotoxicidad, náuseas, vómito y daño hepático cuando se administra por vía sistémica. Aún no se demuestra su absorción sistémica ni efectos adversos por la aplicación tópica.^{16,26}

El objetivo de este estudio fue valorar la eficacia de fenitoína vs ketanserina por vía tópica en la cicatrización de la membrana timpánica.

* Otorrinolaringólogo.

** Médico adscrito al servicio de otorrinolaringología.

*** Médica adscrita al servicio de audiología.

Unidad de Alta Especialidad número 1 del IMSS. León, Guanajuato, México.

Recibido: febrero, 2008. Aceptado: marzo, 2008.

Este artículo debe citarse como: Estrada TCA, Martínez ChJ, Díaz de León MLV. Administración tópica de promotores de la cicatrización en perforaciones crónicas de la membrana timpánica. An Orl Mex 2008;53(2):75-80.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio prospectivo y descriptivo en el departamento de otorrinolaringología, División de Cirugía, de la Unidad Médica de Alta Especialidad Bajío número 1 de León, Guanajuato, del 1 de abril del 2004 al 31 de enero del 2005.

Se incluyeron pacientes que acudieron al servicio de otorrinolaringología con perforación crónica de la membrana timpánica (más de tres meses), además de contar con los siguientes criterios: 1) perforaciones no mayores a 30% de la membrana, 2) sin infección (mínimo de tres meses), 3) perforaciones simples (sin alteraciones adicionales del oído medio [colesteatoma, rotura de cadena, etc.]), 4) hipoacusia conductiva superficial (pérdida no mayor a 20 dB), y 5) radiografías simples en proyección Shuller sin alteraciones concomitantes (mastoides esclerosada). Se solicitó el consentimiento informado por parte del paciente. Se excluyeron los casos con reacciones adversas o alérgicas a los medicamentos.

Se registraron los siguientes datos: nombre, sexo, edad, antecedentes de importancia, padecimiento actual (con énfasis en el tiempo de evolución y posible causa de la perforación) y alteraciones concomitantes del oído medio (colesteatoma, fijación de cadena oscicular, etc.). Para determinar el porcentaje de perforación timpánica se realizó la otoscopia, se obtuvieron radiografías simples (proyección de Shuller), estudios de audiometría de tonos puros para la vía aérea y ósea, y logaudiometrías.

Los pacientes se asignaron al azar en tres grupos de tratamiento: grupo 1, tratamiento con fenitoína; grupo 2, tratamiento con ketanserina y grupo 3 (control), tratamiento con Gelfoam® sin medicamento.

Técnica de aplicación

La aplicación del medicamento se realizó por el paciente: después de la limpieza del conducto auditivo externo, se aplicó anestesia por vía tópica (infiltración por cuadrantes con lidocaína al 2% o tetracaína sobre la membrana timpánica). Se retiró el borde fibroso de la perforación y se desepitelizó una porción de su margen, reavivando sus bordes. Sobre la perforación se aplicó una porción de Gelfoam® compactado en forma de lámina (tamaño suficiente para cubrir la perforación) y, según el grupo de tratamiento, se impregnó fenitoína y un vehículo inerte (pulverizado de tabletas de fenitoína de 100

mg), ketanserina o solamente el vehículo (grupo control), el cual permaneció hasta la cita de revisión.

La presentación tópica de ketanserina Sufrexal Gel es de fácil aplicación; sin embargo, la fenitoína debe obtenerse del pulverizado de la tableta o contenido de la cápsula (100 mg) y combinarse con una base oleosa inerte para su aplicación.

En todos los pacientes se realizó otoscopia y, nuevamente, el procedimiento descrito según hallazgos a las semanas 3, 5 y 7. Al finalizar el tratamiento se solicitó un estudio audiológico para compararlo con el estudio inicial.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional, según los principios básicos y científicos aceptados en las declaraciones sobre investigación biomédica en seres humanos de Helsinki II (1975), Venecia (1983), Hong Kong (1989), Sudáfrica (1996) y Edimburgo (2000).

Resultados

Se registraron 27 pacientes con perforación timpánica unilateral, cuya edad promedio fue de 37.8 ± 17 años. La distribución por género fue de 17 (62%) hombres.

En el grupo control se incluyeron nueve pacientes: 33% mujeres y 66% hombres con promedio de edad de 29 ± 12.2 años (límites de 14 a 53). El 89% tuvo perforación de origen infeccioso (diagnóstico previo de otitis media crónica supurada) y 12% perforación postraumática. El promedio de perforación fue de 23% al inicio del estudio. En 56% se registró evolución de la perforación mayor a 10 años y sólo en 22%, de tres meses. El estudio radiográfico con proyección de Schuller mostró 55% (n=5) de los casos sin alteraciones y 44% (n=4) con mastoides esclerodiploica. El estudio audiológico resultó sin alteraciones al inicio y final del tratamiento en todos los pacientes (sólo 22% tenía hipoacusia media de tipo conductivo). En el cuadro 1 se muestra el seguimiento a las semanas 3, 5 y 7 (determinación de la perforación timpánica y porcentajes correspondientes).

En el grupo de fenitoína se registraron 14 pacientes: 42% mujeres; su promedio de edad fue de 43 ± 16.8 años (límites de 13 a 68 años). Se encontró un paciente con antecedente de cardiopatía aórtica, dos con hipertensión arterial y uno con diabetes tipo 2. El 78.5% tuvo diagnóstico previo de otitis media crónica supurada y el resto, de perforación postraumática (21.4%). Su promedio inicial de perforación fue de 24%. La

Cuadro 1. Porcentajes de perforación de la membrana timpánica del grupo control

	0	5	10	15	20	30
Semana 3	-	1	1	1	4	2
Semana 5	1	1	2	1	3	1
Semana 7	1	2	2	1	2	1

mayoría tuvo tiempo de evolución de la perforación mayor a 10 años (51%) y el resto de un año. El estudio radiográfico con proyección de Schuller mostró 50% (n=7) de los casos con datos normales, y el resto con mastoides esclerodiploica. El examen audiológico inicial reportó hipoacusia (50%), hipoacusia superficial (35%) e hipoacusia media (14%), ambas de tipo conductivo. El estudio final se realizó únicamente en 22% de los pacientes y sus resultados de audición fueron normales (cuadro 2). No se encontraron efectos adversos relacionados con el tratamiento (figuras 1 y 2).

En el grupo de ketanserina se incluyeron cuatro pacientes: 25% mujeres, con promedio de edad de 38 ± 11.2 años (límites de 14 a 64 años). El 75% tuvo perforación de origen infeccioso (diagnóstico previo de otitis media crónica supurada) y el resto de perforación postraumática. Su promedio

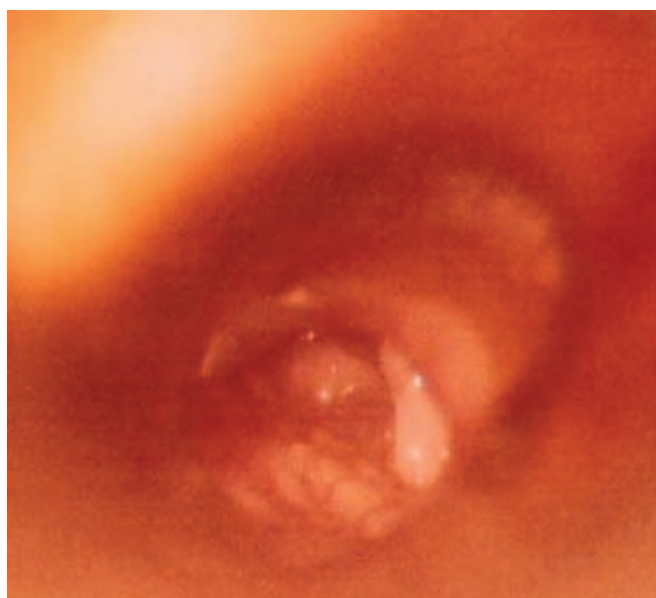


Figura 1. Imagen clínica de una perforación timpánica central del 30%, previo a la aplicación de fenitoína.

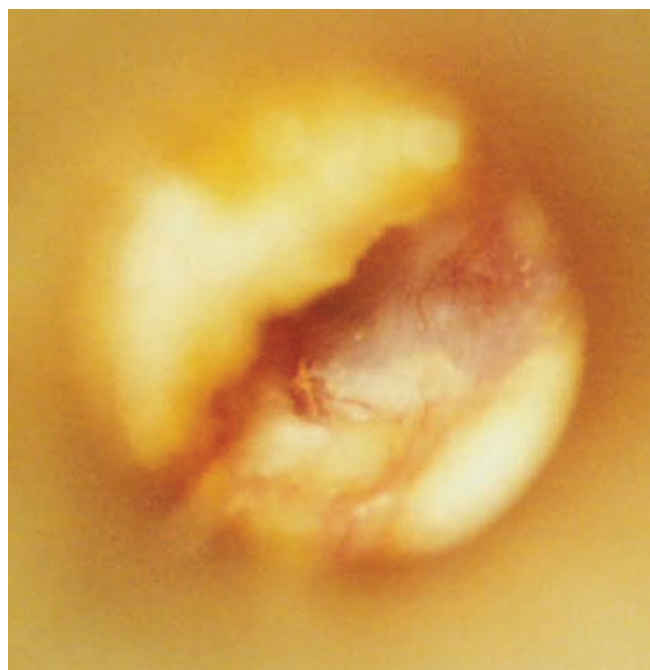


Figura 2. Imagen del mismo paciente al final del seguimiento, se observa la membrana timpánica íntegra.

inicial de perforación fue de 25%. Sólo un paciente (25%) tenía evolución de la perforación mayor a 10 años y 50%, de cinco años. El estudio radiográfico con proyección de Schuller mostró 75% (n=3) de los casos con datos normales y 25% (n=1) con mastoides esclerodiploica. Sólo un paciente tuvo alteraciones audiológicas en el examen inicial (hipoacusia media conductiva; cuadro 3). Todos los pacientes tuvieron efectos adversos con el medicamento (otorrea y otalgia). El tratamiento posterior consistió en neomicina, polimixina B y acetona de fluorocinolona en gotas durante cinco días. Los pacientes se sometieron a tratamiento quirúrgico para la reparación de la perforación.

Cuadro 2. Porcentajes de perforación de la membrana timpánica del grupo fenitoína

	0	5	10	15	20	30	40
Semana 3	4	1	2	3	3	1	-
Semana 5	7	3	1	1	2	-	-
Semana 7	10	3	-	1	-	-	-

Cuadro 3. Comparación entre el grupo control vs fenitoína

	Media del grupo control	Media del grupo de fenitoína	t	p
Semana 3	18.88	11.42	-1.93	0.066
Semana 5	14.44	5.71	-2.48	0.021
Semana 7	12.77	2.14	-3.71	0.001

Se utilizó la prueba de *t* de Student para muestras independientes y resultó con significación estadística para el cierre de la perforación a las semanas 5 y 7 de seguimiento; marginal a la semana 5 (figura 3), pero francamente significativa a la 7 (figura 4) ($p = 0.51$ a la semana 5 y $p = 0.01$ a la 7; cuadro 3).

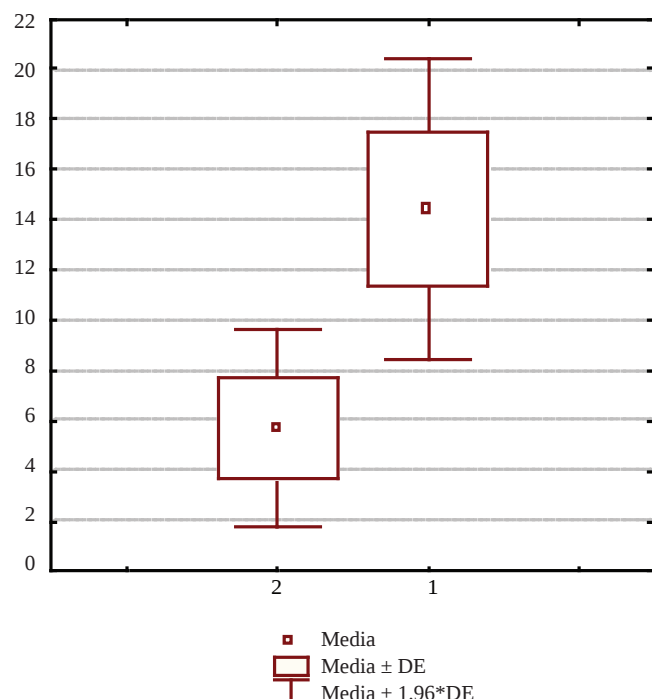


Figura 3. Diferencia entre el grupo control y el grupo tratado con fenitoína con diferencias estadísticamente significativas ($p=0.02$).

Discusión

La perforación de la membrana timpánica es un padecimiento común. Su incidencia es de 1 a 3% en Estados Unidos^{1,24} y menor a 1% en el resto del mundo.¹ En México no se ha reportado su incidencia.

Esta alteración suele originarse, principalmente, por infección del oído medio, lesiones traumáticas o yatrogénicas (miringotomía, timpanotomía, inserción de tubos de ventilación), remoción inadecuada de cerumen y terapia con oxígeno hiperbárico.²⁴ La causa principal en los pacientes de este estudio fue infección persistente (otitis media crónica) y perforación postraumática.

El tratamiento de elección es la timpanoplastia con tejido conectivo autógeno (con éxito de 88 a 95%).^{1,19} La aponeurosis temporal superficial es el material utilizado con mayor frecuencia;²⁴ sin embargo, es muy costoso, implica riesgos quirúrgicos y anestésicos, y los recursos técnicos no siempre están disponibles.

Los nuevos métodos para el cierre de perforación persistente de la membrana timpánica no requieren altos costos

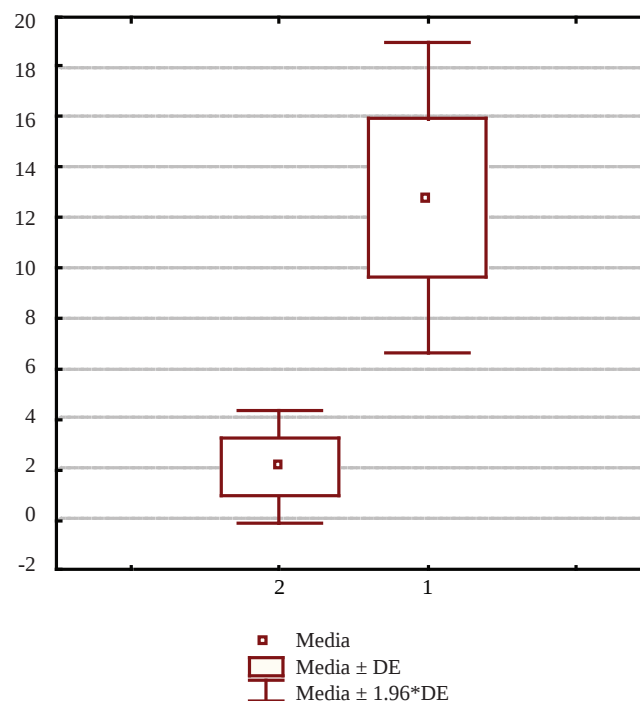


Figura 4. Diferencia estadísticamente significativa ($p=0.02$) entre el grupo control y el grupo tratado con fenitoína a las siete semanas de seguimiento.

ni habilidades microquirúrgicas y pueden utilizarse en el consultorio (parches de papel y alteración del borde epitelial de la perforación). Su finalidad es estimular la cicatrización mediante la eliminación mecánica o cauterización química (ácido tricloroacético).²⁴

Los materiales utilizados comúnmente son la propia sangre del paciente, el ácido hialurónico, gelfilm,^{16,18,24} y, recientemente, la aplicación de factores de crecimiento, estos últimos son una opción prometedora.^{1,15,17,20,23-25}

La ketanserina y fenitoína son fármacos que estimulan la cicatrización de úlceras vasculares en los miembros inferiores^{2,4,5,7,11-14} de pacientes con diabetes^{6,8,9} y lepra.^{3,10}

La ketanserina interviene en todas las fases de la cicatrización, mejora la formación y desarrollo del tejido sano de granulación, aumenta la microcirculación en el área de la herida y eleva el aporte de oxígeno y nutrientes; además, estimula la producción de células dérmicas y epidérmicas. Para la fenitoína se han sugerido diferentes mecanismos, como: inhibición de la función de la colagenasa²⁸ y estimulación de la expresión del factor de crecimiento derivado de los queratinocitos.

La fenitoína mostró excelentes resultados, ya que logró el cierre y disminuyó el tamaño de la perforación en la mayoría de los pacientes, quizá por su relación con los queratinocitos. Este efecto es independiente del género, edad, tiempo de evolución o causa de la perforación. Con la fenitoína mejoró la audición,

comprobada por estudios audiométricos, mientras que con ketanserina se observaron efectos adversos (otorrea y aparición de tejido de granulación en el remanente de la membrana timpánica).^{8,9,11} Los resultados del grupo control coincidieron con los reportes de estudios previos,²⁴ se logró el cierre completo sólo en uno de los pacientes y en el resto se observaron cambios mínimos en el tamaño de la perforación.

Conclusiones

Los fármacos que estimulan la cicatrización se han estudiado en diferentes heridas cutáneas. La fenitoína inhibe la función de la collagenasa y estimula la expresión de factores de crecimiento derivados de los queratinocitos; sin embargo, no se había estudiado su función en el cierre de las perforaciones de la membrana timpánica. Se recomienda la fenitoína como tratamiento alternativo a la intervención quirúrgica, pues es un medicamento inocuo y de fácil disponibilidad. Deben realizarse estudios posteriores para conocer los efectos del fármaco en la perforación de la membrana timpánica.

Referencias

1. Ma YX, Zhao H, Zhou XN. Topical treatment with growth factors for tympanic membrane perforations: progress towards clinical application. *Acta Otolaryngol* 2002;122:586-99.
2. Gladstone HB, Jackler RK, Varav K. Tympanic membrane wound healing. An overview. *Otolaryngol Clin North Am* 1995;28:913-32.
3. Clymer MA, Schwaber MK, Davidson JM. The effects of keratinocyte growth factor on healing of tympanic membrane perforations. *Laryngoscope* 1996;106:280-5.
4. Dvorak DW, Abbas G, Ali T, Stevenson S, Welling B. Repair of chronic tympanic membrane perforations with long-term epidermal growth factor. *Laryngoscope* 1995;105:1300-4.
5. Soumekh B, Hom DB, Levine S, Juhn SK, Antonelli PJ. Treatment of chronic tympanic-membrane perforations with a platelet-derived releasate. *Am J Otol* 1996;17:506-11.
6. Vartanen E, Nuutinen J. Success and pitfalls in myringoplasty: follow up study of 404 cases. *Am J Otol* 1993;14:301-5.
7. Laidlaw DW, Costantino PD, Govindaraj S, Hiltzik DH, Catalano PJ. Tympanic membrane repair with a dermal allograft. *Laryngoscope* 2001;111:702-7.
8. Kartush JM. Tympanic membrane patcher: a new device to close tympanic membrane perforations in a office setting. *Am J Otol* 2000;21:615-20.
9. Somers T, Goovaert G, Schelfhout L, Peeters S, et al. Growth factors in tympanic membrane perforations. *Am J Otol* 1998;19:428-34.
10. Hom DB. Growth factors in wound healing. *Otolaryngol Clin North Am* 1995;28:925-44.
11. Pendse AK, Sharma A, Sodani A, Hada S. Topical phenytoin in wound healing. *Int J Dermatol* 1993;32(3):214-7.
12. Furst W, Wildner R. Phenytoin and phenytoin derivatives for local administration. *Pharmazie* 1991;46(6):424-6.
13. Yadav JK, Singhvi AM, Kumar N, Garg S. Topical phenytoin in the treatment of split-thickness skin autograft donor sites: a comparative study with polyurethane membrane drape and conventional dressing. *Burns* 1993;19(4):306-10.
14. Johnson TJ. Use of topical phenytoin for wound care. *S D J Med* 1998;51(10):387-8.
15. Rooman RP, Janssen H. Ketanserin promotes wound healing: clinical and preclinical results. *Prog Clin Biol Res* 1991;365:115-28.
16. Rhodes RS, Heyneman CA, Culbertson VL, Wilson SE, Phatak HM. Topical phenytoin treatment of stage II decubitus ulcers in the elderly. *Ann Pharmacother* 2001;35(6):675-81.
17. Carneiro PM, Rwanyuma LR, Mkony CA. A comparison of topical phenytoin with Silverex in the treatment of superficial dermal burns. *Cent Afr J Med* 2002;48(9-10):105-8.
18. Carneiro PM, Nyawawa ET. Topical phenytoin versus EUSOL in the treatment of non-malignant chronic leg ulcers. *East Afr Med J* 2003;80(3):124-9.
19. Pai MR, Sitaraman N, Kotian MS. Topical phenytoin in diabetic ulcers: a double blind controlled trial. *Indian J Med Sci* 2001;55(11):593-9.
20. Apelqvist J, Castenfors J, Larsson J, Stenstrom A, Persson G. Ketanserin in the treatment of diabetic foot ulcer with severe peripheral vascular disease. *Int Angiol* 1990;9(2):120-4.
21. Martinez FR, Morales M, Castaneda M, Perez A, et al. Randomized single-blind trial of topical ketanserin for healing acceleration of diabetic foot ulcers. *Arch Med Res* 1997;28(1):95-99.
22. Bansal NK, Mukul. Comparison of topical phenytoin with normal saline in the treatment of chronic trophic ulcers in leprosy. *Int J Dermatol* 1993;32(3):210-3.
23. Salazar JJ, Serrano GG, León GI, Torres BM. Use of topical ketanserin for the treatment of ulcers in leprosy patients. *Indian J Lepr* 2001;73(2):103-10.
24. Das SJ, Olsen I. Up regulation of keratinocyte growth factor and receptor: a possible mechanism of action of phenytoin in wound healing. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;282(4):875-81.
25. Scheinfeld N. Phenytoin in cutaneous medicine: its uses, mechanisms and side effects. *Dermatol Online J* 2003;9(3):6.
26. De Diego JI, Prim MP, Marcos S, De Sarria MJ, et al. Vestibular and hearing manifestations of phenytoin toxicity: a retrospective series. *Ear Nose Throat J* 2001;80(6):404, 407-9.