

Empaquetamiento del oído medio con esponja de colágena polivinil pirrolidona. Estudio experimental en cobayos

Raúl Olmos-Zúñiga,* Rosalva González-López,** Miguel Gaxiola-Gaxiola,*** Rogelio Jasso-Victoria,*
Avelina Sotres-Vega,* Alfredo Santibáñez-Salgado,* Antonio Soda-Merhy**

** Departamentos de Cirugía Experimental, ** Otorrinolaringología y *** Morfología.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

*Middle ear packing with
collagen polyvinyl-pyrrolidone sponge.
Experimental study in Guinea pigs*

ABSTRACT

Introduction. Packing material is mandatory in middle ear (ME) surgery in order to avoid inflammation, adhesions and fibrotic healing. Collagen polyvinyl-pyrrolidone (CPVP) is a healing modulator, which reduces inflammation and fibrosis. Hence we can hypothesize that packing of the ME with CPVP sponge will lead a good ME healing. **Objective.** The aim of this study was to evaluate the otoscopic and microscopic changes induced on the healthy mucosa of the ME and Tympanic membrane (TM) after packing with CPVP sponge in guinea pigs. **Material and methods.** Twelve guinea pigs were operated on of right myringotomy. The ME was packed with: Group I (n = 6): Absorbable gelatin sponge (AGS) in SS; Group II (n = 6): CPVP soaked in SS. TM and ME integrity was evaluated otoscopically, as well as residual packing material. Euthanasia was performed on the 4th post-operative week. ME mucosa histologic examination was done. **Results.** Group I in all the cases showed residual packing material (p < 0.007 Student's test p < 0.001 ANOVA). Histologically both groups presented inflammation with polymorphonuclears, in addition group I showed severe lymphocytosis (p < 0.003 Student's, test p < 0.001, ANOVA). **Conclusion.** The CPVP sponge when it is used as material of packing in the OM of guinea pigs produces less chronic inflammatory changes, but more studies with the injured mucosa are required to validate their utility in the otologic surgery.

Key words. Material of packing. Absorbable gelatin sponge (AGS). Collagen polyvinyl-pyrrolidone sponge (CPVP). Lymphocytosis.

RESUMEN

Introducción. La cirugía otológica requiere de un material de empaque que provoque menos inflamación y no produzca adherencias, ni fibrosis. La colágena polivinil-pirrolidona (CPVP) es un modulador de la cicatrización que disminuye la inflamación y fibrosis, por lo que se puede pensar que su uso como material de empaque favorecerá la cicatrización del oído medio (OM) sin complicaciones. **Objetivo.** Evaluar los cambios otoscópicos y microscópicos que sufre la mucosa sana del OM y la membrana timpánica (MT) de cobayos después del empaquetamiento con esponja de CPVP polivinil pirrolidona. **Material y métodos.** En 12 cobayos se realizó miringotomía derecha y empaquetamiento del OM. Grupo I (n = 6): Empaquetamiento con Esponja de gelatina absorbible (EGA) embebida en SSF, Grupo II (n = 6): CPVP embebida en SSF. Se evaluó otoscópicamente la integridad de la MT y OM, así como la presencia de material residual de empaque. Cuatro semanas poscirugía se valoró histológicamente el estado de la mucosa del OM. **Resultados.** El grupo I en todos los casos mostró residuos del material de empaque (p < 0.007 t-Student, p < 0.001 ANDEVA). Histológicamente ambos grupos presentaron inflamación a base de polimorfonucleares, además el grupo I mostró linfocitosis severa (p < 0.003 student, p < 0.001 ANDEVA). **Conclusión.** La esponja de CPVP cuando se utiliza como material de empaque en el OM de cobayos produce menos cambios inflamatorios crónicos, pero se requieren más estudios con la mucosa lesionada para validar su utilidad en la cirugía otológica.

Palabras clave. Material de empaque. Esponja de gelatina absorbible (EGA). Esponja de colágena polivinil-pirrolidona (CPVP). Linfocitosis.

INTRODUCCIÓN

En la cirugía de oído se utilizan empaques para dar soporte a las prótesis (osciculares, injertos para timpanoplastias o en colgajos de conducto auditivo externo), facilitar la nutrición del injerto mientras se forman nuevos vasos,¹ disminuir la formación de adherencias y favorecer la cicatrización de la mucosa del oído medio (OM). El material de empaque que se utilice debe de ser fácil de insertar, reabsorberse cuando la cicatrización se haya completado, producir una respuesta inflamatoria mínima, permitir la ventilación del OM, facilitar la reparación adecuada de los tejidos blandos sin formación de tejido de granulación, ni adherencias.² Este material debe actuar como liberador de drogas para inducir la reepitelialización de la membrana timpánica (MT) o para la difusión de agentes en la luz del OM para aplicar terapias transtimpánicas.¹

Para el empaquetamiento del OM desde a finales de la década de los 50s se han utilizado esponjas de gelatina absorbible (EGA)³ sola o en combinación con otros fármacos⁴ y aunque su uso no está en discusión se han encontrado fibrosis, adherencias, retención del material de empaque y formación de hueso nuevo, tanto en forma experimental (en mucosas del OM sanas y lesionadas) como en pacientes a los que se les reviso por segunda ocasión después de cirugía de OM.^{2,4-9} Sin embargo, en la literatura no existen reportes en los que se mencione el porcentaje de pacientes que presenten estas complicaciones, ya que la mayoría de los estudios realizados no son controlados y los que son controlados no poseen análisis estadístico o se llevan a cabo en oídos sanos.¹⁰

Se han utilizado otros materiales para disminuir la fibrosis como las películas de colágena, geles y tiras de geles de ácido hialurónico, placas de ácido poliglicólico, así como esponjas sintéticas de poliuretano fragmentable y elastómero de silicón, pero ninguno ha evitado en su totalidad la formación de fibrosis, son difíciles de introducir en la cavidad del oído medio o tienen que retirarse en las revisiones posquirúrgicas,^{1,5,6,9,11} por lo que se requiere buscar otros materiales de empaque que no produzcan estos efectos secundarios en el OM trans y posquirúrgicos.

La colágena polivinil-pirrolidona (CPVP) es un fármaco que existe en forma de esponja e inyectable, que está constituido por una mezcla de colágena porcina tipo I irradiada con rayos gamma y polivinil-pirrolidona (CPVP), el cual tiene actividad fibrinolítica y actúa como remodelador de procesos fibrosos debido a que inhibe la expresión de moléculas de adhesión (ELAM-1, VCAM-1), así como de citocinas proinflamatorias y

fibrogénicas (IL-1 β , TNF- α , TGF-1 β y PDGF-AB).¹² Clínicamente la aplicación intralesional semanal (vida media del fármaco) del medicamento ha tenido éxito para el tratamiento de cicatrices queloides e hipertróficas, fibrosis dérmicas y de tendones, ya que disminuye el volumen de la cicatriz, desaparece el infiltrado inflamatorio y restablece la arquitectura normal de la cicatriz tratada.^{13,14} Experimentalmente se ha observado que disminuye las adherencias intrabdominales¹⁵ y su uso postraqueoplastia disminuye la cantidad de colágena formada por gramo de tejido traqueal en el sitio de la anastomosis.¹⁶ Sin embargo, la eficacia y seguridad de su uso como material de empaque en el OM no se ha reportado.

Con base en lo anterior se puede pensar que el colocar una esponja de CPVP como material de empaque del OM producirá una respuesta inflamatoria mínima y facilitará la reparación adecuada de los tejidos sin formación de tejido de granulación, ni adherencias.

El objetivo de este estudio fue evaluar los cambios otoscópicos y microscópicos que sufre la mucosa sana del oído medio y la membrana timpánica de cobayos después del empaquetamiento con esponja de colágena polivinil pirrolidona.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales de experimentación

Se utilizaron 12 cobayos de raza Dunkin-Harley, clínicamente sanos, sin importar sexo, ni edad, con un peso entre 500 y 700 g. Todos los animales fueron tratados de acuerdo con las especificaciones técnicas para el cuidado y uso de animales de laboratorio de la Norma Oficial Mexicana¹⁷ y de la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals de los Estados Unidos.¹⁸

Grupos de estudio

A todos los animales se les realizó miringotomía derecha de 3 a 4 mm como vía de acceso para realizar el empaquetamiento del OM, el cual se llevó a cabo de la siguiente forma:

- **Grupo I (n = 6).** Empaquetamiento del OM con EGA (Gelfoam, Pharmacia & Upjohn Company LLC, Minnesota, USA.) embebida en 1 mL solución fisiológica.
- **Grupo II (n = 6).** Empaquetamiento con esponja de CPVP (Fibroquel, Aspid, S.A. de C.V., México, D.F.) embebida en 1 mL solución salina.

Técnica quirúrgica

Los animales se sometieron a anestesia general con 0.05 mg de sulfato de atropina vía subcutánea y una mezcla de clorhidrato de xilacina (Rompun, Bayer AG, Leverkusen, Germany) (0.5 mg/kg) con clorhidrato de ketamina (Ketavet, Fort Dodge, Iowa, USA) (70 mg/kg) IM.¹⁹ Posteriormente se colocaron sobre la mesa de cirugía en posición decúbito lateral izquierdo y bajo las reglas de antisepsia-asepsia se intervino el oído derecho, utilizando un microscopio (OPMI 19-FC, Karl Zeiss, West Germany, Germany).

El Conducto auditivo externo (CAE) fue infiltrado en sus cuatro cuadrantes con lidocaína al 2% con epinefrina (Xilocaína, Rimsa, México, D.F.), después mediante una incisión tipo Lempert II se visualizó la MT (Figura 1A), a la cual se le realizó un corte de aproximadamente 3 a 4 mm en el cuadrante anteroinferior con un miringotomo (Figura 1B), se valoró la integridad de la cadena oscicular, posteriormente con un pick fino se procedió al empaquetamiento del OM hasta que la caja fue llenada (Figuras 1C y 1D) y se continuó con el cierre de la incisión con material de sutura de 4-0 no absorbible (Dermalon, Ethicon, Sao Paulo, Brasil), finalmente se aplicó mupirocina al 2% (Bactroban, Glaxo Smith Kline, D.F. México) como antibiótico local en la herida de la piel. Se permitió que los cobayos se recuperaran de la anestesia en sus cajas y ahí se mantuvieron hasta el final del estudio de acuerdo a los protocolos establecidos.^{17,18}

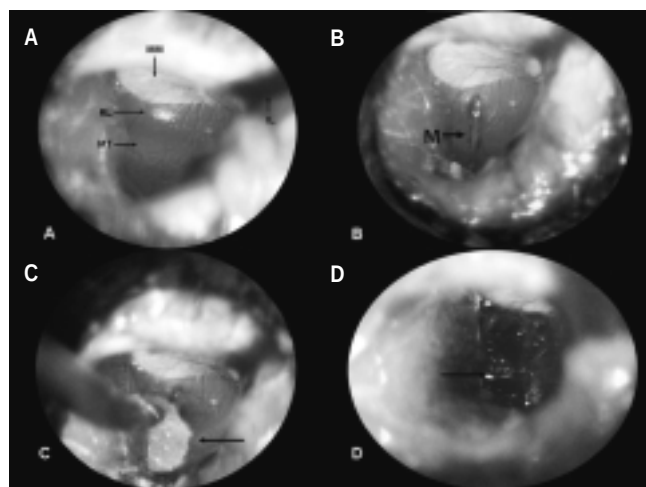


Figura 1. Técnica quirúrgica del empaquetamiento del OM en un animal del grupo II. **A.** Valoración de la membrana timpánica (MT), en la que se observa el mango del martillo (MM), el reflejo luminoso (RL) y la incisión tipo Lempert II (IL). **B.** Miringotomía (M). **C.** inicio del empaquetamiento (Flecha). **D.** fin empaquetamiento (Flecha).

Previo al empaquetamiento del OM las esponjas liofilizadas de EGA y CPVP, fueron cortadas en cuadros de 1 mm X 1mm y posteriormente embebidas en 1 mL de SSF.

Evaluación

El estudio tuvo una duración de cuatro semanas y durante este tiempo se observó que los animales no mostraran ninguna alteración clínica (diariamente durante la primera semana posquirúrgica y semanalmente el tiempo restante del estudio).

Otoscópica

Otoscópicamente ambos oídos de cada animal de experimentación se valoraron previo e inmediatamente después de la cirugía y al finalizar el estudio. Dentro de ésta se evaluó la integridad de la MT, grado de retracción y engrosamiento de la misma, presencia de miringoesclerosis, líquido transtimpánico e infección. También se evaluó la presencia de residuos del material de empaque en la cavidad del OM, el estado de la mucosa (presencia de edema e hiperemia), presencia de adherencias de esta con la MT.

La valoración de retracción de la MT se realizó mediante la escala descrita por Chole:²⁰

- **Grado I.** Membrana timpánica intacta sobre martillo.
- **Grado II.** Membrana timpánica sobre yunque.
- **Grado III.** Membrana timpánica atelectásica.
- **Grado IV.** Membrana timpánica adhesiva.

Microscópica

Al finalizar el tiempo de estudio los animales se sometieron a eutanasia con una sobredosis de pentobarbital sódico (Anestosal, Pfizer, Estado de México) y se infiltró formaldehído al 10% dentro del OM, posteriormente se obtuvieron los huesos temporales, los cuales se fijaron durante 24 horas en formaldehído y se disecó toda la mucosa del OM, fueron embebidas en parafina, se les realizaron cortes de 4 micras, se tiñeron con hematoxilina-eosina y tricrómica de Masson y se evaluaron por microscopía de luz.

Histológicamente tanto en los oídos sanos como en los que se empaquetaron se valoró la integridad de la mucosa del OM, grado y presencia de células inflamatorias (polimorfonucleares (PMN) macrófagos, linfocitos, células gigantes, y otras células), actividad fibroblástica, fibrosis y proliferación vascular.

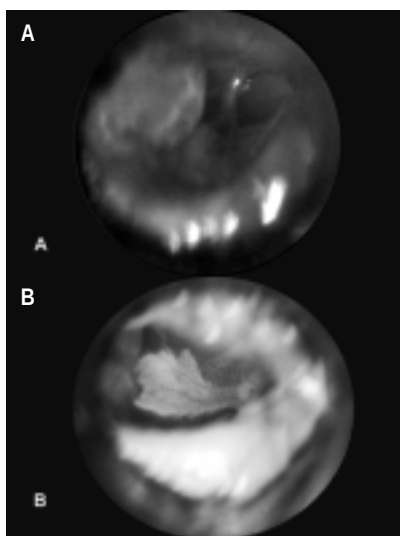


Figura 2. A. (Flecha) Perforación de la MT en un animal del grupo I al final del estudio. B. Integridad de la MT sin material de empaque residual al concluir el estudio en un tratado con CPVP.

La evaluación de éstos se llevó a cabo en toda la mucosa del OM mediante una escala semicuantitativa, en la que a cada parámetro evaluado se le asignó un porcentaje de acuerdo con la intensidad de los cambios histopatológicos (0-10% ausente, 11-25% leve, 26-50% moderado y del 51-100% severo).

El análisis estadístico de todos los datos se llevó a cabo mediante t-Student y ANDEVA de una vía para observar las diferencias significativas de las medias de cada grupo.²¹ Todos los valores de $p < 0.05$ se consideraron como significativos.

RESULTADOS

Todos los animales sobrevivieron al procedimiento quirúrgico y al tiempo de estudio establecido sin ninguna complicación.

Hallazgos otoscópicos

Otoscópicamente los oídos izquierdos (controles sin empaquetamiento) se observaron normales y en ningún caso de los empaquetados se observó mirin-goescclerosis, presencia de líquido transtimpánico, ni infección.

Con respecto a la integridad de la MT al final del estudio, se observó que 1 animal (16.6%) de cada grupo mostró perforación del 15 y 5 % respectivamente (Figura 2A). Además en el animal del grupo I la MT se encontró fibrótica, engrosada y opaca de color grisáceo, pero esto no fue significativo ($p =$

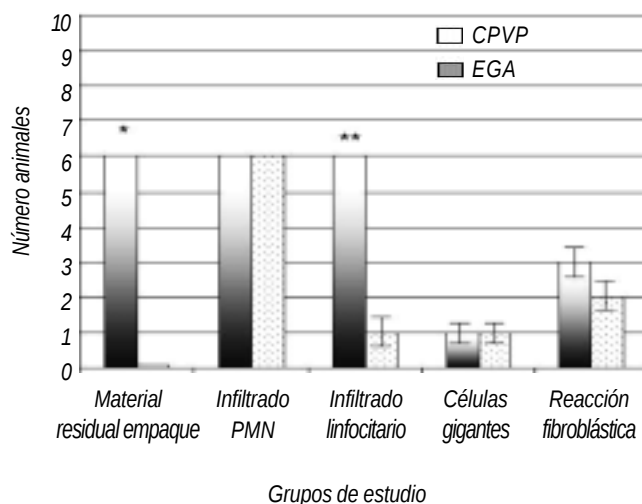


Figura 3. Cambios otoscópicos y microscópicos observados en la cavidad y mucosa del OM por animal de experimentación en cada grupo, al final del estudio. * $p < 0.07$, t-Student, $p < 0.001$, ANDEVA, ** $p < 0.003$ t-Student, $p < 0.001$, ANDEVA.

NS, t-Student, ANDEVA) al compararla con el del grupo II. En los cinco (83.3%) animales restantes del grupo II la membrana se observó transparente y bien cicatrizada, lo cual permitía ver con claridad el mango del martillo, así como el reflejo luminoso de la misma (Figura 2B).

Al evaluar el grado de retracción de la MT se observó que cinco cobayos (83.3%) del grupo I presentaron retracción (tres grado I y dos grado II), mientras que en el grupo II 50% (tres cobayos) de los sujetos mostraron retracción (dos grado I y uno grado II), al comparar la presencia y grado de ésta dentro de cada grupo y entre grupos no se observó ninguna diferencia ($p =$ NS, t-Student, ANDEVA).

Al valorar la cantidad residual del material de empaque al final del estudio en el grupo I 100% de los cobayos presentaron material residual, en dos casos hubo retención de 10%, dos de 15%, uno de 40% y el restante de 50% a diferencia del grupo tratado con CPVP (grupo II) que en ningún caso se observó ($p < 0.007$, t-Student, $p < 0.001$ ANDEVA) (Figura 3).

En relación con el estado de la mucosa del OM, en un animal (16.6%) del grupo I se observó hiperemia y edema severo de la misma, a diferencia del grupo II en el que sólo un (16.6%) cobayo mostró edema leve ($p =$ NS, t-Student).

Ningún animal mostró presencia de adherencias del OM con la MT.

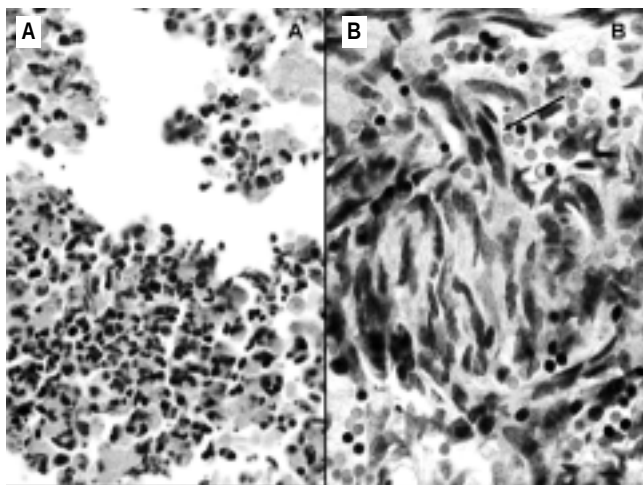


Figura 4. Microfotografía de la mucosa del OM. **A.** Infiltrado inflamatorio de moderado a severo con presencia de neutrófilos y macrófagos en un animal del grupo I y **B.** Presencia de infiltrado inflamatorio moderado de predominio linfocitario y proliferación de fibroblastos leve en el grupo II (flecha) (HE, 40X).

Hallazgos microscópicos

Microscópicamente en 100% de los animales operados desarrollaron inflamación de la mucosa del OM a base de neutrófilos y macrófagos. En el grupo I esta inflamación fue severa en tres (50%) casos, moderada en dos (33%) y leve en uno (16.6%) (Figuras 3 y 4A); mientras que en el grupo II en dos (33%) casos fue severa, moderada en uno (16.6%) y leve en tres (50%) (Figura 4B), al comparar entre grupos el grado de inflamación y células que predominaron en el infiltrado no fueron significativas ($p = \text{NS}$, t-Student, ANDEVA) (Figura 3). También se observó presencia severa de infiltrado linfocitario en todos (100%) los animales tratados con EGA (grupo I) a diferencia de los tratados con CPVP en los que sólo un (16.6%) animal desarrollo este ($p < 0.003$ t-Student, ANDEVA) (Figura 3).

En el grupo I, dos cobayos (33%) presentaron microabscesos y uno (16.6%) células gigantes a cuerpo extraño, además tres (50%) animales de este grupo desarrollaron reacción fibroblástica (Figura 4A), mientras que en el grupo II, un animal (16.6%) mostró células gigantes a cuerpo extraño y en dos (33.3%) casos se observó reacción fibroblástica (Figuras 3 y 4B).

En ninguno de los dos grupos de estudio se observó fibrosis, ni proliferación vascular.

DISCUSIÓN

La EGA se ha utilizado por varias décadas como material de empaque en la cirugía otológica ya que

es un material relativamente fácil de colocar dentro de la cavidad del oído medio y puede reabsorberse después de varias semanas, pero su uso puede llegar a ser un factor fundamental para la formación de fibrosis y adherencias, aunque la contribución exacta de esta para la presentación de estos efectos secundarios en el oído humano aún no se ha descrito,^{4,8,10} lo que hace necesario encontrar nuevos materiales de empaque que sirvan como soporte para las prótesis, disminuyan la formación de adherencias y favorezcan la cicatrización de la mucosa del oído medio.

La colágena polivinil-pirrolidona (CPVP) es un fármaco que existe en forma de esponja e inyectable, posee actividad fibrinolítica y actúa como remodelador de procesos fibrosos desapareciendo el infiltrado inflamatorio y restableciendo la arquitectura normal de la cicatriz tratada.¹²⁻¹⁴ El uso de las esponjas de ésta en la cavidad abdominal reduce las adherencias intraabdominales,¹⁵ sin embargo, la eficacia y seguridad de su uso como material de empaque en el OM no se ha reportado.

En este trabajo con el fin de observar si estas esponjas de CPVP no provocan efectos secundarios en el OM, se evaluaron los cambios otoscópicos y microscópicos que sufre la mucosa sana del oído medio y la membrana timpánica de cobayos después del empaquetamiento del oído medio con esponja de colágena polivinil pirrolidona.

La presencia posquirúrgica de perforación en la MT observada en un animal de cada grupo, es diferente a lo descrito en otros estudios en los que se compararon diferentes materiales utilizados como empaque del OM (incluyendo la EGA) y en ningún caso observaron perforación de la MT.^{4,9} No obstante se puede inferir que fue originada porque durante el proceso cicatrizal no hubo la suficiente migración celular para permitir el cierre de ésta, ya que la MT que en contraste con otros tejidos no cuenta con una matriz de soporte que permita dicha migración como lo describieron Ozturk,²² Kutluhan²³ y Güneri,²⁴ al valorar la utilidad de varios moduladores de la cicatrización, así como de algunos factores de crecimiento para mejorar la calidad de la cicatrización de perforaciones timpánicas. Ésta también pudo ser originada porque la incisión que se realizó en ésta fue muy grande o se lesionó la zona de Shrapnel.

La opacidad de la MT que se presentó en un animal del grupo I probablemente fue provocada porque el contacto íntimo que produce el material de empaque ocasiona mayor inflamación y formación de tejido cicatrizal como lo reportaron Hellstrom,³ Bahadir⁴ y Julian⁹ después de comparar el uso de la EGA sola, con esteroides y con ácido hialurónico

como materiales para empaquetamiento del OM. Los resultados de este estudio también coincide con lo citado por Kutluhan²³ y Amoils²⁵ quienes utilizaron la EGA en modelos experimentales de empaquetamiento del OM, así como para el tratamiento de MT perforadas y observaron que este material en la MT actúa como cuerpo extraño provocando mayor inflamación, lenta reorganización de las capas fibrosas y lenta orientación de las fibras de colágena, provocando la formación de áreas opacas de color grisáceo en el sitio en donde se encuentra el tejido cicatrizal.

Li²⁶ y Stenfeldt²⁷ al valorar el empaquetamiento del OM con ácido hialurónico y los tipos de colágena que se producen en la MT sana y durante su cicatrización, describieron que la retracción de la MT observada en ambos grupos de estudio pudo ser ocasionada porque al incidirse la MT, durante el proceso de cicatrización los cambios inflamatorios de la misma producen alteraciones en la síntesis de colágena y de su fuerza mecánica, lo que origina la retracción de la misma.

Con respecto a la ausencia total de material residual de empaque en los animales que se utilizó CPVP posiblemente fue ocasionada porque la asociación de la colágena polivinil pirrolidona y los enlaces cruzados favorecidos por la gamma irradiación, permiten que ésta sea degradada fácilmente y le confieren varias propiedades físico químicas como la imposibilidad de formar geles cuando se diluye a 37 °C²⁸ a diferencia de la EGA que al humedecerse incrementa y mantiene su volumen por semanas o meses, lo que favorece el crecimiento de fibroblastos entre la MT y el promontorio o entre el promontorio y la masa oscilar.⁸

En relación al mayor grado de edema e hiperemia observado al final del estudio en la mucosa del OM de los animales tratados con EGA, fue ocasionado porque el material de empaque residual actuó como cuerpo extraño y al estar en contacto con la mucosa exacerbó la respuesta inflamatoria en su fase de fagocitosis, así como de degradación y concuerda con lo descrito por Hellström,³ Laurent⁷ y Li²⁶ quienes mencionan que un resultado postoperatorio indeseable cuando la EGA no se absorbe, es el incremento de la reacción inflamatoria, proliferación de fibroblastos y formación de tejido fibroso, como se observó en este estudio.

En los animales tratados con CPVP sólo se presentó edema leve, porque el material de empaque se absorbió más rápido que la EGA y sus características para disminuir la reacción inflamatoria evitaron la presencia de estos signos.^{12,28}

La presencia de neutrófilos y macrófagos sin presencia de infección en todos los animales operados de este estudio, posiblemente pudo ser ocasionado por que la acumulación de células inflamatorias no es un signo de proceso inflamatorio activo, sino un signo de incremento en la alerta inmunológica por la presencia de materiales extraños como lo describió Drogu⁵ que observó esto al estudiar los cambios histológicos que se presentan en el oído medio con mucosa sana de ratas a los tres y 20 días después de ser empaquetados con EGA, gel viscoelástico de ácido hialurónico, así como una esponja sintética biodegradable de poliuretano. Asimismo, nuestros resultados coinciden con lo observado por otros autores que han estudiado diferentes materiales de empaquetamiento para oído medio y coinciden en que la EGA promueve la reacción celular mediada por células polimorfonucleares sin importar el estado de la mucosa.^{2-4,8,29} Otros autores mencionan que la presencia de neutrófilos y macrófagos es provocada por que la función de estas células durante la reparación de las heridas es la de limpiar los detritus del área dañada, en este caso los animales tratados con EGA, la presencia de estas células fue más severa y quizás se incrementó por la presencia de material residual de empaque.³⁰ El menor grado de inflamación observado en los animales en los que el oído se empaquetó con CPVP, fue debido a que el fármaco interrumpe el proceso inflamatorio crónico, disminuye la producción parcial de factores solubles fibrogénicos e infiltrado inflamatorio. Aunque esto también puede ser atribuido a las propiedades fisicoquímicas de la CPVP que hace que se desintegre de forma rápida, sin causar reacción a cuerpo extraño.^{12,13,15,28}

La presencia de linfocitos mostró que existe proceso de inflamación crónica, ya que estas células aparecen en las fases tardías de la inflamación y su aparición en esta etapa pudiera manifestar una reacción inmunológica local que ha surgido en la cronicidad de la respuesta inflamatoria. En este estudio la mayor aparición de estos en el grupo tratado con EGA y en uno de los que se empaquetó con CPVP pudo ser originada porque el material de empaque no se degradó en su totalidad y ocasionó una respuesta inmunológica local.^{12,16,28,31} Estos hallazgos tienen relación con lo descrito por Park,¹ Drogu,⁵ Julian⁹ y Cohen¹⁰ quienes compararon el uso de la EGA vs. geles de ácido hialurónico como material de empaque y observaron una respuesta inflamatoria severa a base de linfocitos en los animales que sólo se trataron con la EGA.

Las células gigantes a cuerpo extraño y microabscesos que se observaron indican la presencia de res-

puesta inflamatoria crónica granulomatosa, en la que los materiales de empaquetamiento provocaron la fusión de los macrófagos para fagocitarlo y formaron dichas células,^{30,32} lo que concuerda con lo encontrado por Cohen,¹⁰ pero no correlaciona con lo observado por Drogu,⁵ Julian⁹ y Jang³³ en otras investigaciones que han probado diferentes materiales de empaquetamiento, ya que en ninguno de ellos se han presentado la formación de estas células.

La proliferación y activación fibroblástica observada en ambos grupos se presentó como consecuencia de la inflamación crónica granulomatosa originada por una reacción a cuerpo extraño al material de empaque residual³¹ y concuerda con lo descrito por Bahadir⁴ quien observó esto mismo tanto en oídos sanos como en lacerados de ratas al empaquetarlos con la EGA. También coinciden con lo observado por Jang³³ que compararon el uso de una celulosa oxidada para prevenir las adherencias abdominales contra la EGA y observó que la primera provoca menor reacción fibroblástica en la mucosa del oído medio lesionada. Por otro lado, Hellstrom³ observó que después de dos meses del empaquetamiento con EGA se desarrolló una excesiva formación de adherencias, constituidas por vasos sanguíneos, fibroblastos y células inflamatorias, además ellos vieron que esto se presentó tanto en la mucosa normal como en las mucosas lesionadas. La menor reacción fibroblástica en los animales tratados con CPVP se debe a las características que tiene éste para disminuir la inflamación crónica y a que la esponja se degrada en su totalidad.^{12-16,28}

En este trabajo no se presentó fibrosis, ni proliferación de vasos sanguíneos en ningún animal al que se le colocó material de empaque en el oído medio posiblemente porque el proceso de reparación estaba en la fase de inflamación tardía y proliferativa por la presencia de material residual de empaque y además no hubo ruptura de vasos sanguíneos debido a que no se lesionó la mucosa del oído medio, como lo describieron Joseph y Withners que utilizaron la EGA para el empaquetamiento del OM sano de perros y gatos.⁴ No obstante los resultados observados se contradicen con los de otros autores que mencionan la presencia de fibrosis y vasos de neoformación después del empaquetamiento del OM con EGA tanto en oídos sanos como en los que se les lesionó la mucosa.^{1,3-6,33}

En conclusión se puede decir que aunque este estudio se realizó con la mucosa del oído medio sana, lo observado sugiere que la esponja de CPVP no es tóxica y es biocompatible cuando es colocada como material de empaque en el oído medio de cobayos ya

que produce menos cambios inflamatorios crónicos, sin embargo, se requieren de más estudios con la mucosa lesionada y a diferentes tiempos de evaluación para poder identificar el tiempo exacto en el que se reabsorbe, así como la realización de estudios tomográficos y audiológicos con el fin de observar si este material provoca daños anatómicos o funcionales secundarios y así poder validar su utilidad en la cirugía otológica.

REFERENCIAS

1. Park AH, Jackson A, Hunter L, McGill L, Simonse SE, Alder SC, Zheng XZ. Cross-Linked Hydrogels for middle Ear parking. *Otol Neurotol* 2006; 27: 1170-5.
2. Angeli S, Contiell S, Gibson B, Ozdek A, McElveen JT, Jr, Van De Water TM. Injectable Form of Cross-Linked Hyaluronic Is Effective for Middle Ear Wound Healing. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116: 667-73.
3. Hellstrom S, Salen B, Slenfors LE. Absorbable gelatin sponge (Gelfoam) in otosurgery: one cause of undesirable postoperative results? *Acta Otolaryngol* 1983; 96: 269-75.
4. Bahadir O, Aydin S, Caylan R. The effect on the middle ear cavity of an absorbable gelatin sponge alone and with corticosteroids. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260: 19-23.
5. Drogu S, Haholu A, Gungor A, Kucukodaci Z, Cincik H, Ozdemir T, Sen H. Histologic analysis of the three different support materials within rat middle ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 140: 177-82.
6. Jang Ch, Park H, Cho YB, Choi Ch. The effect of interceed for reducing adhesion as a middle ear parking agent: an experimental study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72: 1517-21.
7. Laurent C, Hellstrom S, Stenfors LH. Hyaluronic acid reduces connective tissue formation in middle ears filled with absorbable gelatin sponge: an experimental study. *Am J Otolaryngol* 1986; 7: 181-6.
8. Liening D, Lundy L, Silberberg B, Finstuen K. A comparison of the biocompatibility of three absorbable hemostatic agents in the rat middle ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116: 454-7.
9. Julian M, Alava I, Angeli S, Van de Water T. Middle ear parking: comparison between merogel and gelfoam. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 31(2S1): P102.
10. Cohen N, Iñiguez A, Valencia L, Caro J. The effects of gel-foam on autologous prosthesis in experimental ossiculoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 31 (2S1): 147-8.
11. Peltonen LI, Jero J, Sukura A, Pistola L, Kontinen YT, and Aarnisalo AA. Biocompatibility of polylactides in the middle ear: an experimental animal study. *Otol Neurotol* 2007; 28: 850-3.
12. Krötzsch E, Díaz de León E, Furuzawa GJ, Marquez R, Quiroz E. Cytokine expression is down regulated by collagen-polyvinylpyrrolidone in hyperthrophic scars. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 828-34.
13. Rodríguez R, Furuzawa J, Corchado A, Krötzsch F. Collagen-polyvinylpyrrolidone promotes human wound healing through cytokine down modulation. *Wound Rep Reg* 2001; 9:166.
14. Suárez C, Salgado RM, Apis AM. Inducción del tejido de granulación por pasta de Lassar vs colágena polivinilpirrolidona en úlceras por insuficiencia venosa. *Cir Plast* 2004; 14: 5-13.
15. Cervantes C, Olaya E, Testas M, García N, Coste G, Arrellin G, Luna A, Krötzsch F. Collagen-PVP, a collagen synthesis modulator, decreases intraperitoneal adhesions. *J Surg Research* 2003; 110: 207-10.

16. Olmos-Zúñiga JR, Hernández-Jiménez C, Díaz-Martínez E, Jasso-Victoria R, Sotres-Vega A, Gaxiola-Gaxiola M, Villalba-Caloca J, Baltazares-Lipp M, Santillán-Doherty P, Santibáñez-Salgado JA. Wound healing modulators in a tracheoplasty canine model. *J Invest Surg* 2007; 20: 333-8.
17. Estados Unidos Mexicanos. AFIA. Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. Diario Oficial de la Federación 6 dic, 1999.
18. National Institutes of Health USA. Guía Para el Cuidado y Uso de Los Animales de Laboratorio. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health USA. Edición Mexicana Auspiciada por la Academia Nacional de Medicina. México, D.F. 2002.
19. Academy of Surgical Research. Course of Animal Anesthesia and Models. Memories of the Course of Animal Anesthesia and Models of the 12th Annual Meeting and 1ST International Conference of the Academy of Surgical Research; October 1996: Muenster, Germany. Academy of Surgical Research, 1996.
20. Chole RA, Sudhoff HH. Cap 133. Chronic otitis media, mastoiditis and petrositis. In: Cummings CW, Flint PW, Harper LA, Haughey BH et al. (eds.). *Otolaryngol Head Neck Surg*. Vol. 4, 4th Ed. Philadelphia USA: Elsevier Mosby; 2005, p. 2988-3012.
21. Tena A. Análisis de los datos. En: Hernández R, Fernández C, Baptista P (eds.). *Metodología de la investigación*. 3ra. Ed. México, D.F.: Mc Graw Hill/Interamericana Editores, S.A. de C.V.; 2003, p. 492-692.
22. Ozturk K, Yaman H, Cihat Avunduk M, Arbag H, Keles B, Uyar Y. Effectiveness of merogel hyaluronic acid on tympanic membrane perforations. *Acta Otolaryngol* 2006; 126: 1158-63.
23. Kutluhan A, Ugras S, Inalcac E, Akpolat N. The effects of hyaluronic acid on myringoplasty in rats. *Tr J of Med Scien* 1999, 29: 401-7.
24. Günery EA, Tekin S, Yilmaz O, Ozkara E, Erdag TK, Ikis OA, Sarioglu S, Güneri A. the effects of hyaluronic acid, epidermal growth factor, and mitomycin in an experimental model of acute traumatic tympanic membrane perforation. *Otol Neurotol* 2003; 24: 371-6.
25. Amoils CP, Jackler RK, Milczuk H, Nelly KE, Cao K. An animal model of chronic tympanic membrane perforation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 106: 47-55.
26. Li G, Feghali JG, Dinces E, McElveen Van De Water T. Evaluation of esterified hyaluronic acid as middle ear-packing material. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 534-9.
27. Stenfeldt K, Johansson C, Hellström S. The Collagen Structure of the Tympanic Membrane Collagen Types I, II, and III in the Healthy Tympanic Membrane, During Healing of a Perforation, and during Infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 293-8.
28. Chimal J, Bravo T, Krötzsch F, Díaz L. Implantes de fibroquel aceleran la formación de hueso nuevo en defectos óseos inducidos experimentalmente en cráneos de rata: un estudio histológico. *Rev Biomed* 1997; 8: 81-8.
29. Connel S, Angeli S, Van de water T. Safety and durability of sepragel vs gelfoam ear packing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 31(2S1): 113.
30. Enoch S, Leaper DJ. Basic science of wound healing. *Surgery* 2005; 23: 37-42.
31. Picher L. Inflamación aguda y crónica. En Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins: Patología Estructural y Funcional. 6a. Ed. México, D.F.: Mc Graw-Hill/Interamerica; 2000, p. 33-52.
32. Peacock EE. Control of wound healing and scar formation in surgical patients. *Arch Surg* 1981; 116: 1325-9.
33. Jang CH, Park H, Bum Cho Y, Hee Choi Ch. The effect of anti-adhesive packing agents in the middle ear of guinea pig. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72: 1603-8.

Reimpresos:

Dr. Raúl Olmos-Zúñiga

Calzada de Tlalpan 4502,

Col. Sección XVI, Tlalpan

14080, México, D.F.

Tel. y Fax: 5487-1706

Correo electrónico: raolzu@yahoo.com

Recibido el 30 de septiembre de 2008.

Aceptado el 4 de septiembre de 2009.