



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO**

---

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XIX  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

***“DETECCION DE HELICOBACTER PYLORI POR PCR Y ELISA EN  
NIÑOS CON OTITIS MEDIA CON EFUSION”***

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TITULO EN LA SUBESPECIALIDAD EN  
**OTORRINOLARINGOLOGIA PEDIATRICA**

PRESENTA

**DR. RICARDO MICELI FLORES**

ASESOR METODOLOGICO

**DRA. NURIA E. BORONAT ECHEVERRIA**

COLABORADORA

**DRA. MARGARITA DE LA LUZ CAMORLINGA PONCE**



México D.F Agosto del 2011.



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.



---

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XIX  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

***“DETECCION DE HELICOBACTER PYLORI POR PCR Y ELISA EN NIÑOS  
CON OTITIS MEDIA CON EFUSION”***

**Autor:**

**Dr. Ricardo Miceli Flores.**

Médico Residente del Servicio de Otorrinolaringología Pediátrica

**Asesor Metodológico:**

**Dra. Nuria E. Boronat Echeverría**

Otorrinolaringólogo Pediatra

Maestría en Investigación y Ciencias Médicas

Unidad Medica de Alta Especialidad

Centro Médico Nacional Siglo XIX

Hospital de Pediatría

México D.F

**Colaborador:**

**Dra. Margarita de la Luz Camorlinga Ponce**

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias

Unidad Medica de Alta Especialidad

Centro Médico Nacional Siglo XIX

Hospital de Pediatría

México D.F



---

**Dr. Héctor J. González Cabello**  
Coordinador de División de Educación  
UMAE, Centro Medico Nacional Siglo XIX, Hospital de Pediatría, Mexico, DF

---

**Dra. Yolanda Sevilla Delgado**  
Profesor titular y Jefe del Servicio de Otorrinolaringología Pediátrica  
UMAE, Centro Medico Nacional Siglo XIX, Hospital de Pediatría, Mexico, DF

---

**Dra. Nuria E. Boronat Echeverría**  
Asesor Metodológico  
UMAE, Centro Medico Nacional Siglo XIX, Hospital de Pediatría, Mexico, DF

---

**Dr. Héctor Aguirre Mariscal**  
Medico de Base del Servicio de Otorrinolaringología Pediátrica  
UMAE, Centro Medico Nacional Siglo XIX, Hospital de Pediatría, Mexico, DF

---

**Dr. Guillermo Vázquez Rosales**  
Jefe del Servicio de Infectología Pediátrica  
UMAE, Centro Medico Nacional Siglo XIX, Hospital de Pediatría, Mexico, DF

# I N D I C E

<b>Contenido</b>	<b>Páginas</b>
I. RESUMEN	1
II. ANTECEDENTES	2
III. JUSTIFICACION	10
IV. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA	11
V. OBJETIVOS	11
VI. HIPOTESIS	12
VII. MATERIAL Y METODOS	13
7.1.- Tipo de estudio	
7.2.- Universo	
7.3.- Muestra	
7.4.- Calculo del tamaño de muestra	14
VIII. CRITERIOS DE SELECCION	15
8.1.- Criterios de inclusión	
8.2.- Criterios de no inclusión	
8.3.- Criterios de exclusión	
IX. DEFINICION DE VARIABLES	16
X. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	20
XI. PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO	27
12.1.- Estadística descriptiva	
12.2.- Estadística analítica	

XII.	FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ETICOS	28
XIII.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	30
XIV.	RECURSOS PARA EL ESTUDIO	33
	15.1.- Recursos materiales	
	15.2.- Recursos humanos	
	15.3.- Recursos financieros	
XV.	RESULTADOS	32
XVI.	ANALISIS ESTADISTICO	36
XVII.	DISCUSION	37
XVIII.	CONCLUSIONES	39
XIX.	BIBLIOGRAFIAS	41
XX.	ANEXOS	46
	20.1.- (Cuestionario Modificado de Oresntein I-GERQ ORENSTEIN) ANEXO I.	
	20.2.- Cuestionario Infantil de Síntomas GI de Nelson para ERGE) ANEXO II.	
	20.3.- Instrumento de recolección de datos ANEXO III.	
	20.4.- Datos generales del grupo de estudio ANEXO IV.	
	20.5.- Carta de consentimiento informado ANEXO V.	

## I. Resumen:

### Planteamiento del problema:

1. ¿Cuál es la frecuencia de detección de *H. pylori* por medio de las pruebas de *PCR* y *ELISA* en las efusiones de los pacientes con OME del Departamento de Otorrinolaringología del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI?
2. ¿Existe correlación entre el puntaje obtenido por medio del Cuestionario Clínico de ERGE de Orenstein Modificado para niños menores de 7 años y de Nelson para mayores de 7 años y la presencia de *H. pylori* en la efusión del oído medio?

**Hipótesis:** **a)** El porcentaje de positividad de *H. pylori* en la efusión de los niños con OME es aproximadamente 14-18% de los casos. **b)** Existe correlación entre la presencia de síntomas clínicos determinados por el puntaje del Cuestionario Clínico de ERGE Orenstein Modificado para niños menores de 7 años y de Nelson para mayores de 7 años y la presencia de *H. pylori* en la efusión del oído medio.

**Objetivos:** **a)** Demostrar la presencia de *H. pylori* detectado por *PCR* y *ELISA* en las efusiones de niños con OME atendidos en el Departamento de Otorrinolaringología del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI. **b)** Determinar si existe correlación entre la sintomatología clínica compatible con ERGE determinada por el puntaje obtenido por medio del Cuestionario Clínico de ERGE de Orenstein Modificado para menores de 7 años y de Nelson para ERGE en mayores de 7 años y la presencia de *H. pylori* en la efusión del oído medio.

**Material y métodos:** El grupo de estudio estuvo constituido por 32 pacientes con diagnóstico de OME; candidatos a la colocación de tubos de ventilación; a los cuales se les realizó el Cuestionario Clínico de ERGE Orenstein Modificado o de Nelson; con el fin de valorar la sintomatología clínica de acuerdo al puntaje obtenido. Durante el procedimiento quirúrgico se tomaron muestras de la efusión del oído medio, bajo medidas asépticas. Al obtener la muestra; se procedió a realizar la prueba de *ELISA* en busca de anticuerpos Hp y la *PCR* para la extracción de DNA por método de GES para evaluar la presencia de *H. pylori*. Se correlacionó la presencia de síntomas clínicos de ERGE con la prueba de *PCR* y *ELISA* para la presencia de *H. pylori* en la efusión del oído medio.

**Discusión:** En estudios que han analizado la presencia de *H. pylori* en las efusiones del oído medio se ha encontrado positividad en un rango de 14 a 18%<sup>13</sup>. En este estudio la detección fue 9.37% (un rango más bajo en comparación a lo que se ha reportado en la literatura) por el método de *ELISA*, aunque por *PCR* todas las muestras fueron negativas. Esta prueba nos indica que no hay DNA de *H. pylori* en las efusiones del oído medio. La positividad de *ELISA* indica la posibilidad de que el paciente haya presentado una infección gástrica activa o no activa que despertó una respuesta inmune sistémica con la generación de anticuerpos IgG, que pueden persistir hasta un año positivo<sup>23</sup>. Probablemente el DNA de la bacteria haya desaparecido por cualquier otra causa como la ingesta de antibióticos previos (omeprazol, claritromicina, amoxicilina y metronidazol) que los familiares hubieran olvidado en el momento de la recolección de datos. Los 3 pacientes con *ELISA* positivo tuvieron el Cuestionario de Nelson positivo para ERGE lo cual no implica que sean portadores de *H. pylori* ya que de acuerdo a la literatura internacional sea asociado en un 15 a 20%.

**Conclusiones:** De los 32 pacientes con OME que se les realizó *PCR* cuyos resultados fueron negativos; concluimos que el DNA del *H. pylori* no fue aislado en las efusiones. Sin embargo encontramos 3 pacientes positivos por *ELISA* (9.37%) con una asociación estadísticamente significativa y correlación entre los resultados positivos del Cuestionario de Nelson. La frecuencia de aislamiento *H. pylori* es baja en comparación con lo reportado en otras series.

## II. ANTECEDENTES.

La otitis media con efusión (OME) se define como la inflamación del oído medio con líquido colectado en este espacio. Los signos y síntomas de infección aguda están ausentes (otalgia intensa, fiebre > 39 grados) y no hay perforación de la membrana timpánica <sup>1</sup>. Es llamada también otitis media secretora o serosa (OMS) y es la causa más común de hipoacusia en los niños. La otitis media aguda (OMA) y la otitis media con efusión (OME) son afecciones muy comunes en la población infantil; constituyendo la segunda causa de visita al médico pediatra <sup>2,3</sup>.

Más del 50% de los niños experimentan otitis media con efusión en el primer año de vida y aunque muchos episodios se resuelven espontáneamente, en un 30% a 40% persiste y el 5% a 10% de los episodios duran más de un año. Cerca del 80% de los niños de 10 años de edad han sido afectados por un episodio de OME durante su niñez, principalmente en los primeros 3 años de su vida. Algunos casos progresan a otitis media adhesiva y otitis media crónica colesteatoma. La causa de esta patología es compleja; no obstante el origen principal de la OME es la disfunción de la trompa de Eustaquio. Factores relacionados con esta enfermedad son las infecciones de vías respiratorias superiores de repetición vinculadas estrechamente a la atención en guarderías, infección en la propia mucosa ótica, deficiencia inmune, alergia, y adenoiditis recurrente con hipertrofia adenoidea <sup>4</sup>. Otras situaciones de menor importancia

como edad, género, raza, estación del año, factores hereditarios, número de miembros en la familia, padres fumadores, enfermedades asociadas e inclusive la obesidad infantil se han relacionado con la presencia de otitis media con efusión. La OME es considerada como una enfermedad crónica <sup>5</sup>.

Los diversos procesos patológicos que dan origen a la otitis media con efusión convergen en una metaplasia del epitelio del oído medio con una proliferación de células calciformes y glándulas mucosas; que da como resultado la hipersecreción de moco que el sistema normal de transporte mucociliar no puede eliminar conduciendo a la acumulación de efusión viscosa rica en mucina en el oído medio. Se ha reportado la presencia de bacterias en la efusión del oído medio en un 40% a 70% de los pacientes. Las bacterias más comúnmente identificadas son patógenos aerobios como *Streptococcus pneumoniae* (30 a 50%), *Haemophilus influenzae* no tipificable (20 a 30%), *Moraxella catarrhalis* (10 a 20%) y *Streptococos grupo A* (1 a 5%) <sup>6</sup>.

Entre los factores que se han relacionado con la presencia de otitis media con efusión esta el reflujo gastroesofágico. Cada vez existe mayor cantidad de evidencia a favor de que el ácido gástrico puede actuar como un cofactor inflamatorio para la trompa de Eustaquio y la mucosa del oído <sup>7</sup>. Uno de los marcadores que se han utilizado para medir esta relación es la presencia de *H. pylori*, bacteria que coloniza la mucosa gástrica y puede encontrarse en el jugo gástrico, cuyo reflujo hacia la vía respiratoria ha sido asociado con otitis media con efusión y sinusitis crónica en niños e incluso se ha observado que el tejido amigdalino y adenoideo puede funcionar como reservorio potencial de infección

por este microorganismo. Estas observaciones han planteado la pregunta de si la infección por *H. pylori* podría tener un papel en las infecciones del tracto respiratorio y en la otitis media con efusión <sup>8</sup>.

La historia del *H. pylori* se remonta a 1983 cuando se aisló por primera vez del estómago de pacientes con úlcera gástrica por Barry Marshall y colaboradores. Es una de las infecciones más frecuentes en todo el mundo. La prevalencia de este patógeno en biopsias de mucosa gástrica es de 30% a 40% en los países desarrollados y 80% a 90% en los países subdesarrollados <sup>9</sup>. A partir de su aislamiento en la década de los 80's el estómago humano fue considerado como el único reservorio del *H. pylori* hasta que las bacterias fueron descubiertas en saliva y por ende en placas dentales humanas y lesiones orales <sup>10</sup>. Las posibles 3 formas de transmisión son oral-oral, fecal-oral y gastrointestinal-oral. Por lo tanto, la contribución del *H. pylori* en la etiopatogenia de la otitis media con efusión es posible <sup>11</sup>.

Los factores predisponentes que causan la diseminación del contenido del reflujo gástrico desde la nasofaringe al oído medio en los pacientes pediátricos son: ángulo menor de la trompa de Eustaquio (10 grados en el niño y 40 grados en el adulto), la horizontalización de la Trompa de Eustaquio debida a que la base del cráneo es plana, la longitud promedio del lumen tubario (de 21 mm en un niño y 37 mm en el adulto) y la posición supina en la que los recién nacidos son colocados a menudo <sup>12</sup>.

La evidencia que apoya la hipótesis de la relación OME-ERGE se resume a continuación. En un estudio de 54 niños de 2 a 8 años de edad con otitis media con efusión a los cuales se les realizó miringotomía se encontró que 83% de las efusiones contenían pepsina/pepsinogeno <sup>12</sup>. Por otra parte, en los últimos años algunos grupos han confirmado la presencia de pepsina/pepsinogeno en el oído medio en los niños con otitis media con efusión (14-18%) mostrando en relación con la pepsina concentraciones 10-1000 veces mayores que las concentraciones séricas habituales, lo que demuestra, según los autores del artículo en cuestión que no se trata de un trasudado <sup>13</sup>. En otro estudio realizado en 30 pacientes con el diagnóstico de OME e hipertrofia adenoidea, entre los 3 a 13 años de edad (media 6 años), 18 hombres (60%) y 12 mujeres (40%) se realizó adenoidectomía con colocación de tubos de ventilación. En la efusión del oído medio y en el tejido adenoideo colectado se investigó la presencia de *H. pylori* por medio de la prueba de "CLO" o test de la Ureasa (detecta *H. pylori* que metaboliza la urea a amonio por un cambio en el color del indicador de pH). El grupo control estuvo constituido por 15 pacientes; 9 hombres (66.7%) y 6 mujeres (33.3%) en los que se realizó adenoidectomía y miringotomía cuyos oídos no presentaban efusión. En 20 pacientes (66.6%) del grupo de estudio, la prueba de CLO fue positiva en las efusiones del oído medio con diferencias significativas entre ambos grupos ( $p < 0.001$ ) <sup>14</sup>. En otro estudio, se consideró a los pacientes sometidos a adenoidectomía con OME persistente comparándolos con un grupo control de pacientes sometidos a adenoidectomía sin historia de OME. Las muestras de la efusión del oído medio fueron analizadas en busca de *H. pylori* por medio de PCR. *H. pylori* fue detectado en tejido adenoideo en 10 de 45 pacientes del grupo de

estudio y en 6 de 37 pacientes del grupo control. El 32% de las efusiones del oído medio fueron positivas a *H. pylori*. En este estudio se confirmó la presencia de este organismo en la nasofaringe y en el espacio del oído medio <sup>15</sup>. Por último en otro estudio se realizó aspiración de la efusión del oído medio con toma de biopsia del promontorio de 22 niños con OME, incluyendo un grupo control de 20 niños con hallazgos otológicos normales a los cuales también se les tomó biopsia del promontorio. En ambos grupos se tomaron 5 mm de tejido obtenido de las amígdalas y adenoides. La presencia de *H. pylori* en oído medio, amígdalas y adenoides por *PCR* y cultivo fue significativamente más frecuente en el grupo de estudio comparado con el grupo control <sup>16</sup>. Ante estos hallazgos se ha confirmado la presencia de *H. pylori* en vía respiratoria. Una hipótesis de casualidad es que la inflamación causada por el reflujo ácido contribuye a la instalación de condiciones para la colonización de las bacterias; facilitando una biopelícula crónica para la infección <sup>17</sup>.

En cuanto a las pruebas diagnósticas para *H. pylori*; la prueba del aliento con C<sup>13</sup>, <sup>14</sup> en la urea es el método más frecuentemente usado por los gastroenterólogos para demostrar *H. pylori* en el mundo. Se basa en la detección de dióxido de carbono proveniente de la actividad de la ureasa en el aire espirado; reportándose buena especificidad y sensibilidad de 95 a 98% con este método y ha sido útil para monitorear seguimiento de erradicación de la bacteria, la cual se realiza de 4 a 6 semanas de la erradicación con el esquema triple de tratamiento (amoxicilina, claritromicina y omeprazol) <sup>8</sup>.

La prueba de *ELISA con una* sensibilidad y especificidad del 78 a 80% detecta anticuerpos específicos de *H. pylori* y tiene la ventaja frente a la *PCR* que puede diagnosticar infección activa o no activa de la enfermedad por este microorganismo ya que los anticuerpos *H. pylori* desaparecen entre los 6 meses a un 1 año posterior al tratamiento médico. Cuando la prueba de *ELISA* detecta anticuerpos IgG significa memoria inmunológica; es decir que la bacteria ha sido erradicada, en cambio la presencia de IgM nos hace notar que la bacteria esta en forma activa. Las cepas de *H. pylori* poseen CagA, una proteína de 120-128 kDa; que es detectada por la prueba de *ELISA*. Esta proteína está fuertemente correlacionada con el desarrollo de úlceras pépticas y cáncer gástrico, metaplasia gástrica además de medir la virulencia del *H. pylori*. El cultivo tiene una sensibilidad y especificidad del 98 a 100% y es aceptado como la prueba diagnóstica más específica incluso como el estándar de oro para la detección de *H. pylori* estos requieren periodos de incubación de 3 a 7 días <sup>19, 20, 21, 22, 23</sup>.

La *PCR* es una técnica molecular cuya sensibilidad y especificidad del 95% que tiene como fin amplificar o reproducir *in vitro* un número de copias de una región específica de DNA en cantidad suficiente para su evaluación. Por su alta especificidad y sensibilidad la *PCR* ha demostrado ser muy útil para diagnóstico del *H. pylori* pero no para el seguimiento posterior al tratamiento médico. Sus principales ventajas detecta la bacteria solo con pequeñas cantidades de DNA en la célula y a su vez detecta al microorganismo sin importar la viabilidad y la cantidad en las muestra <sup>24, 25, 26</sup>.

De los 5 métodos que se utilizan para amplificar la *PCR* incluyen: 1) *el gen rRNA 16S*, 2) *secuencia aleatoria cromosómicas*, 3) *gen antígeno específico de especies 26-kDa*, 4) *gen ureasa A (urea)* y 5) *gen urea C (ure-C)*. De estos métodos antes mencionados se ha determinado que el gen (*ure-C*) presenta un valor predictivo positivo del 100%. Por lo que se considera que la *PCR del gen ure-C* es el más apropiado de los 5 métodos diferentes para la detección de *H. pylori* <sup>27, 28</sup>.

Para darle un poco de sentido clínico a este trabajo hablaremos de diagnóstico clínico de ERGE por medio de cuestionarios validados. Entre 1993 y 1996, se desarrollo un Cuestionario Infantil de Reflujo Gastroesofagico de Orenstein (I-GERQ Oresnstein, 1992) como una herramienta para identificar a los niños con ERGE que proporciona los datos de la historia con respecto a las manifestaciones de reflujo que sugieren síntomas de esta entidad, el cual es aplicable en pacientes pediátricos menores de 7 años de edad. El cuestionario ya validado de Orenstein ha sido posteriormente modificado por otros autores, adicionando algunas preguntas que mejoraron su sensibilidad y valor predictivo positivo en el estudio realizado <sup>29, 30, 31</sup>. Nelson y col. crearon un cuestionario específicamente para pacientes pediátricos de 7 a 16 años, que fue validado posteriormente por Stordal y col. Dependiendo de la edad del paciente puede aplicarse uno u otro instrumento con el fin de valorar la presencia de sintomatología clínica de ERGE de acuerdo al puntaje obtenido, mismos que emplearemos en el presente trabajo para tratar de evaluar si existe correlación

entre la presencia de síntomas clínicos y la prueba positiva de *PCR* y *ELISA* para la presencia de *H. pylori* en las efusiones del oído medio <sup>32, 33</sup>.

### III. JUSTIFICACION.

La ERGE y sus enfermedades asociadas; junto al *H. pylori* ha sido implicado como un factor desencadenante para el desarrollo de inflamación del oído medio y la trompa de Eustaquio; incluyendo a la otitis media con efusión. Actualmente para el diagnóstico de *H. pylori* en la OME se emplean técnicas de biología molecular que son altamente sensibles como la prueba de *PCR* que ha demostrado en estudios internacionales mayor sensibilidad y especificidad que los métodos de tradicionales. Sin embargo la prueba de *ELISA* nos permite detectar anticuerpos específicos de *H. pylori*; que nos ayudan a diagnosticar la infección sistémica de forma activa y no activa por medio de la presencia de anticuerpos IgG e IgM los cuales persisten desde 6 meses a 1 año posterior al tratamiento médico.

De acuerdo a la prevalencia de *H. pylori* en relación a la edad; refiere que a partir de los 2 años el 20% de los niños son portadores de *H. pylori*; y esa cifra va aumentando conforme a la edad; de tal manera que a los 16 años el 65% son también portadores. La OME representa el 30% de la consulta médica; por tal motivo consideramos que la población es accesible para estudiar la asociación que se plantea en la literatura, además el presente estudio nos permitiría correlacionar la presencia o ausencia clínica de síntomas de reflujo por medio del Cuestionario Clínico de ERGE de Orenstein Modificado y de Nelson y correlacionarlos con la presencia del *H. pylori* en la efusión del oído medio.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

1. ¿Cuál es la frecuencia de detección de *H. pylori* por medio de la prueba de *PCR* y *ELISA* en las efusiones de los pacientes con OME del Departamento de Otorrinolaringología del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI?
2. ¿Existe correlación entre el puntaje obtenido por medio del Cuestionario Clínico de ERGE de Orenstein Modificado para niños menores de 7 años y de Nelson para mayores de 7 años y la presencia de *H. pylori* en la efusión del oído medio?

#### **V. OBJETIVOS.**

1. Demostrar la presencia de *H. pylori* detectado por *PCR* y *ELISA* en las efusiones de niños con OME atendidos en el Departamento de Otorrinolaringología del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.
2. Determinar si existe correlación entre la sintomatología clínica compatible con ERGE medida mediante el puntaje obtenido por medio del Cuestionario Clínico de ERGE de Orenstein Modificado para menores de 7 años y de Nelson para ERGE en mayores de 7 años y la presencia de *H. pylori* en a efusión del oído medio.

## **VI. HIPOTESIS.**

1. El porcentaje de positividad de *H. pylori* en la efusión de los niños con OME es aproximadamente 14-18%.
2. No existe correlación entre la presencia de síntomas clínicos determinados por medio del puntaje obtenido por medio del Cuestionario Clínico de ERGE Orenstein Modificado para niños menores de 7 años y de Nelson para mayores de 7 años y la presencia de *H. pylori* en la efusión del oído medio.

## **VII. MATERIAL Y METODOS.**

### **TIPO DE ESTUDIO.**

Serie de casos. Por cuestiones de ética no se realizó un estudio controlado, ya que para fines los controles tendrían que ser niños sanos sin patología otológica que serían sometidos a una anestesia general y un procedimiento invasivo en quirófano (biopsia de promontorio para lo cual hay que levantar prácticamente la membrana timpánica), lo cual fue considerado riesgo vs beneficio posible ni ético como ya se mencionó.

### **UNIVERSO.**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de otitis media con efusión candidatos a colocación de tubos de ventilación cortos o temporales y/o largos o permanentes en el Departamento de Otorrinolaringología del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI durante el periodo de Enero del 2011 a Junio del 2011.

### **MUESTRA.**

Se incluyeron a todos los pacientes que reunieron los criterios de selección en el periodo de tiempo comprendido entre Enero-Junio del 2011.

## CALCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA

Para el objetivo No 1. Para un cálculo de tamaño de muestra para estudios comparativos, cuyas variables predictoras y de desenlace sean dicotómicas (estadístico Z) <sup>32</sup> y de acuerdo a la evidencia disponible en la literatura <sup>20</sup> la frecuencia de detección del *H. pylori* a nivel de oído medio (*PCR* y *ELISA*) en pacientes sanos fue de 5% (P2), la frecuencia de detección en pacientes con OME fue de 30%  $p < 0.005$  (P1) por lo que la diferencia de proporciones para el cálculo es de 25% (0.25). Esta diferencia para un  $\alpha$  unilateral de 0.025 y un  $\beta$  de 0.20 da de acuerdo a las tablas un tamaño de muestra de 60 pacientes.

Para el objetivo No 2. No existen antecedentes en la literatura acerca de la proporción de pacientes con síntomas clínicos de reflujo que tengan positiva una determinación por *PCR* y *ELISA* de *H. pylori* en efusiones de oído medio por lo que este estudio funcionara como piloto en este sentido, para objeto de cálculo de tamaño de muestra.

## VIII. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

### Criterios de inclusión:

- a) Todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de otitis media con efusión.
- b) Candidatos para colocación de tubos de ventilación (OME de más de 6 meses de evolución con o sin hipoacusia, OME de menos de 6 meses de evolución con pérdida auditiva mayor a 30 dB).

### Criterios de no inclusión:

- a) Pacientes con antecedente de haber recibido tratamiento previo para el *H. pylori*: Omeprazol, claritromicina, amoxicilina y metronidazol.
- b) Pacientes que o acepten participar en el estudio.

### Criterios de exclusión:

- a) Pacientes con expedientes incompletos.
- b) Pacientes en los que una vez realizada la miringotomía no se obtenga muestra suficiente para la prueba de *PCR* y *ELISA*.
- c) Aquellas muestras obtenidas de la efusión del oído medio que no se mantengan a 4 grados de temperatura.

## IX. DEFINICION DE VARIABLES.

Al tratarse el presente estudio de un diseño observacional no se aplica la clasificación de variable dependiente e independiente por lo que solo describimos las variables a estudiar.

VARIABLE	DEFINICION DE VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
<i>Helicobacter pylori</i>	<p><b>Conceptual:</b> Es una bacteria Gram negativa, microaerófila, (es decir que requiere 5% de oxígeno) con flagelos con forma de espiral, de 3 micras de largo y un diámetro de 0.5micras, el cual es capaz de colonizar el epitelio de la mucosa estomacal, causando ulcera gástrica, duodenal o ERGE.</p> <p><b>Operacional:</b> Presencia de fragmentos <i>H. pylori</i> detectados por la prueba de PCR en la efusión del oído medio.</p>	Cualitativa	Nominal dicotómica	Positivo/ Negativo

VARIABLE	DEFINICION DE VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
<p><b>ELISA</b> "Ensayo Inmuno Enzimático Absorbente"</p>	<p><b>Conceptual:</b> Estudio inmunológico de laboratorio por medio de reactivos para detectar diversos gérmenes, tales como virus, protozoarios, mediante la detección de anticuerpos específicos contra ellos o algunos de sus antígenos.</p> <p><b>Operacional:</b> Presencia de anticuerpo específicos HP.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal dicotómica</p>	<p>Negativo/ positivo</p>

VARIABLE	DEFINICION DE VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
<p><b>Cuestionario Modificado de Orenstein para ERGE (Anexo I)</b></p>	<p><b>Conceptual:</b> Instrumento clínico que califica la presencia o ausencia de sintomatología de ERGE y se aplica en niños menores de 7 años.</p> <p><b>Operacional:</b> Consta de 35 preguntas. Cada respuesta positiva vale entre 1 a 2 puntos dependiendo de la pregunta. Se toma como negativo un puntaje <math>\leq 6</math>, sospechoso entre 6-7 y positivo cuando es <math>\geq 7</math> puntos.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Ordinal</p>	<p>Negativo, sospechoso, positivo.</p>

VARIABLE	DEFINICION DE VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
<p><b>Cuestionario de Nelson para ERGE (Anexo II)</b></p>	<p><b>Conceptual:</b> Instrumento clínico que califica la presencia o ausencia de sintomatología de ERGE aplicable en niños mayores de 7 años.</p> <p><b>Operacional:</b> Consta de 7 preguntas cuyas respuestas pueden valer de 1 a 3 puntos, con un puntaje máximo de 10. Para considerarse positivo se requiere una calificación <math>\geq 3</math>.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal dicotómica</p>	<p>Negativo/ Positivo</p>

## **X. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.**

### **Procedimientos:**

El estudio se llevo a cabo en el Departamento de Otorrinolaringología Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN Siglo XIX; durante el periodo comprendido de Enero a Junio del 2011. Se captaron los pacientes con el diagnóstico de OME en la consulta externa; una vez que se determino si el paciente era candidato a cirugía se le realizo, dependiendo de su edad el Cuestionario Clínico Modificado de Orenstein (menores de 7 años) o el de Nelson (mayores de 7 años).

El algoritmo para toma de muestra de secreción del oído medio:

1) En sala de quirófano con paciente en decúbito dorsal, bajo anestesia general, orintubado, bajo normas de asepsia; se realizara antisepsia del conducto auditivo externo llenándolo con alcohol etílico al 70% durante un minuto, luego se aspiro, y se coloco campos estériles, posteriormente se llena nuevamente con solución salina y se aspira los residuos de solución del CAE (Figura 1).

2) Bajo visión microscópica se realizo una punción de timpanocentesis en los cuadrantes inferiores de la membrana timpánica, utilizando un aguja para punción 17G x 11/2 pulgadas (38 mm), con doble capuchón de silastic, conectada a una trampa colectora realizando aspiración de moco (Figura 2).

FIGURA 1.

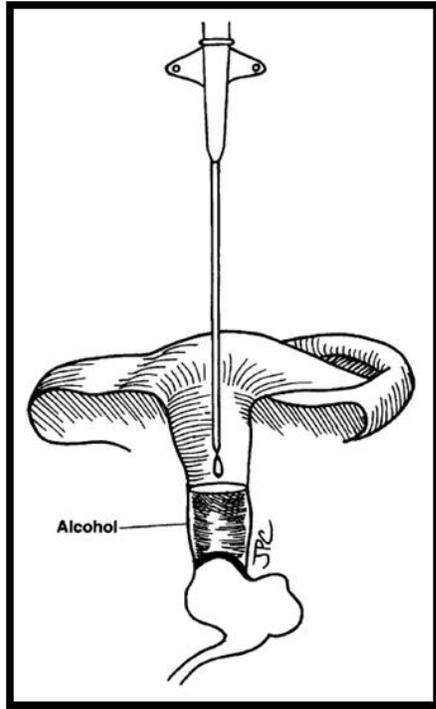
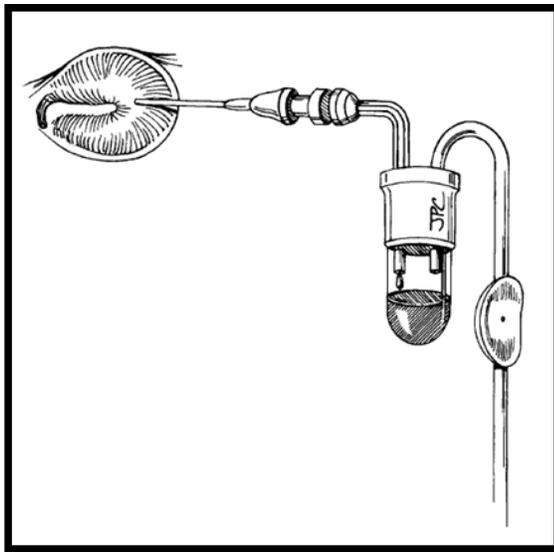


FIGURA 2.



3) Se colocó la muestra en medio de transporte adecuado cuya cantidad fue de por lo menos 0.02 ml; en un tubo de 1,5 mL, el cual fue identificado con nombre completo del paciente, número de afiliación, fecha, tipo de muestra y secreción de oído medio ya sea derecho e izquierdo. Luego de realizada la timpanocentesis se realizó la miringotomía (Figura 3 a y b) y colocación de tubo de ventilación completando el procedimiento quirúrgico para el cual el paciente fue programado (Figura 4).

Al término del procedimiento quirúrgico se transportó la muestra en una hielera con congelante o hielo granulado a una temperatura de 4 grados. Fueron almacenadas bajo refrigeración y al reunirse todas las muestras; en una sola serie se realizó la prueba de *PCR* y *ELISA*. Los resultados obtenidos del cuestionario y de la toma de las muestras fueron vaciados en un formato de recolección de datos.

Al obtener la muestra; se procedió a la extracción de DNA Cromosomal por el método de GES; que consistió en los siguientes pasos:

1. Centrifugar la suspensión a máxima velocidad por 5 minutos.
2. Desechar el sobrenadante y resuspender el paquete celular en 100 ml de TE.
3. Adicionar 400 ml de GES, mezclar suavemente a temperatura ambiente y colocar en hielo.

FIGURA 3 a y b.

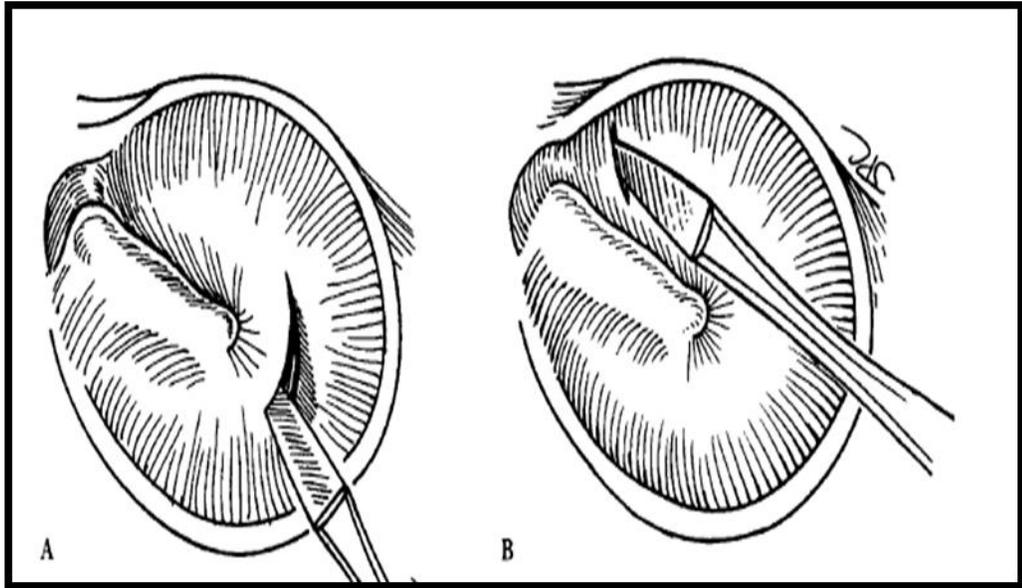
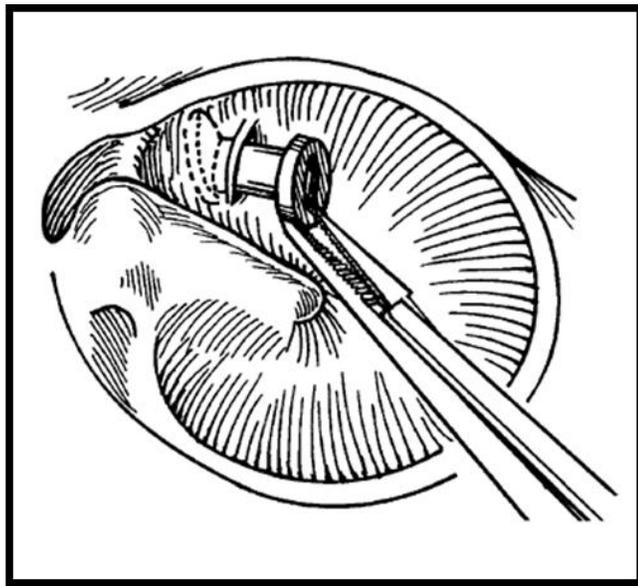


FIGURA 4.



4. Adicionar 200 ml de solución de acetato de amonio, previamente enfriado, mezclar y dejar en hielo durante 5 minutos.
5. Adicionar 680 ml de cloroformo, mezclar y centrifugar a máxima velocidad por 5 minutos.
6. Remover la fase acuosa y adicionar 320 ml de isopropanol, mezclar y dejar precipitar durante 5 minutos.
7. Centrifugar a máxima velocidad por 1 minuto.
8. Lavar el paquete celular con 800 ml de etanol al 70% y centrifugar por 1 minuto a máxima velocidad.
9. Dejar secar por 10 minutos en incubación a 43°.
10. Disolver con 100 ml de TE.
11. Verificar la pureza del DNA por medio de electroforesis. Mezclar 5 ml de la muestra con 1 ml de buffer de muestra. La electroforesis se corre en geles de agarosa al 1% a 100v el tiempo que sea necesario para observar las bandas.
12. Almacenar a – 20°.

Después de obtener la extracción de DNA cromosomal por método de GES; de la muestra de efusión; se procedió a realizar la *PCR*, cuyas concentraciones y volúmenes usados para los componentes de la mezcla son las señaladas en la Tabla 1.

Tabla 1.

<b>CONCENTRACION FINAL</b>	<b>50 ml</b>	<b>25 ml</b>
Buffer de PCR 10x con cloruro de magnesio 50 mM 1x	5 ml	2.5 ml
Buffer de PCR 10x sin cloruro de magnesio 1x	5 ml	2.5 ml
Cloruro de magnesio 50 mM 1.5 Mm	1.5 ml	0.75 ml
Cloruro de magnesio 25 mM 1.5 mM	3.0 ml	1.5 ml
Mezcla de dNTPs 10 mM 0.2 mM c/u	4.0 ml	2.0 ml
Mezcla de primers 25 mM c/u 0.5 mM	1 ml + 1 ml	0.5 ml
Ta DNA polimerasa 5U/ml 2.5 unidades	0.5 ml	0.25 ml

Para finalizar el procedimiento se realizo la detección de la secuencia de nucleótidos específicas para *H. pylori* por medio de la técnica de *PCR*. Cuyas secuencias son las siguientes (Tabla 2):

Tabla 2.

<b>Gen/ Alelo</b>	<b>Nombre del primer</b>	<b>Secuencia de nucleótidos</b>	<b>Tamaño (pb)</b>
glmM (Urea C)			
	glmMfor	5'GGATAAGCTTTTAGGGGTGTTAGGG3'	296
	glmMrev	5'GCTTACTTTCTAACACTAACGCGC3'	

La prueba de ELISA consistió en la detección de anticuerpos específicos IgG e IgM de *H. pylori*. Estas muestras son homogenizadas y diluidas y fueron adosados en una microplaca que contenía antígenos anti Hp. Estos al estar en contacto; reaccionan con la enzima desarrollándose un color (amarillo) proporcional a la presencia de anticuerpos de la bacteria.

## **XI. PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.**

### **Estadística descriptiva:**

Los datos fueron presentados en porcentajes. Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión adecuada para el tipo de variable.

### **Estadística analítica:**

Se empleo la prueba de  $\chi^2$  para determinar si las diferencias entre los resultados del cuestionario (variable cualitativa nominal) y la presencia/ausencia de *H. pylori* son estadísticamente significativas y un método no paramétrico de correlación (rho de Spearman) para determinar si esta existe entre estas dos variables. Se uso el sistema SPSS v15.

## **XII. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ETICOS.**

El tratamiento quirúrgico de elección de la otitis media con efusión es la colocación de los tubos de ventilación y en algunos casos la adenoidectomía. Los pacientes que se incluyeron en el estudio que presentaron OME tuvieron la indicación de colocación de tubo(s) de ventilación para que en dicho procedimiento quirúrgico se tomó la muestra para la *PCR* y *ELISA*. Dicha muestra se recolecto con la técnica estéril señalada en el apartado correspondiente y a través de la incisión o miringotomía se tomo la muestra y posteriormente se colocó el tubo de ventilación. La determinación de *H. pylori* por *PCR* y *ELISA* se realizo en el moco obtenido no en el paciente *in vivo* por lo que no implico ningún procedimiento directo al paciente ni riesgo para él. Los riesgos del procedimiento de colocación de tubos fueron los riesgos anestésico-quirúrgicos del procedimiento que de todas formas está indicado realizar en estos pacientes y que se consignaron en la hoja de autorización de procedimiento quirúrgico denominada consentimiento informado. El cuestionario se aplico verbalmente a los pacientes y a los que tuvieron puntajes compatibles con ERGE y/o que salieron positivos para *H. pylori* en las efusiones fueron enviados a valoración por la especialidad correspondiente, lo cual se informo a los padres desde el inicio del estudio, a los que de hecho se les informo los resultados sean negativos o positivos. No consideramos adecuado desde el punto de vista ético utilizar controles sanos para toma de biopsia de mucosa de oído medio como se ha realizado en algún estudio por los riesgos anestésico-quirúrgicos que esto implicaría siendo un paciente en el que no está indicado el procedimiento

quirúrgico. Por lo anterior; el presente estudio no tuvo implicaciones éticas aunque de todas formas se redactó una carta de consentimiento informado para los padres explicando puntualmente lo anotado con anterioridad (Ver carta de consentimiento en anexos). De acuerdo a esto consideramos que el presente estudio se apega a las normas que dictó el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. Acorde con este reglamento pertenece al grupo de estudios sin riesgo (título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo único, artículo 17 apartado I). De acuerdo con la “Declaración de Helsinki” y sus posteriores modificaciones para los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos, y al Instructivo Operacional de la Comisión de Investigación Científica y de los Comités de Investigación de Instituto Mexicano del Seguro Social quien lo ubica como un estudio tipo A, sin riesgo, en su apartado 17 capítulo I. Por la frecuencia de la OME nuestro hospital; se considero factible realizar este estudio en los tiempos ya determinados.

### XIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>	
<b>DELIMITACION DEL TEMA A ESTUDIAR</b>	Agosto 2010
<b>REVISION DE LA BLIOGRAFIA</b>	Agosto 2010
<b>ELABORACION DEL PROTOCOLO</b>	Septiembre 2010
<b>REVISION POR EL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACION</b>	Octubre-Noviembre 2010
<b>PRUEBAS PILOTO</b>	Noviembre 2010-Enero 2011
<b>RECOLECCION DE LA INFORMACION</b>	Enero-Junio
<b>ANALISIS DE LOS RESULTADOS</b>	Julio 2011
<b>REDACCION DEL INFORME FINAL</b>	Julio 2011

#### **XIV. RECURSOS PARA EL ESTUDIO.**

##### **Recursos Materiales:**

- a. Tubo de 1.5 mL para transporte de muestra.
- b. Hielera con congelante o hielo granulado a 4 grados.
- c. Pruebas de *PCR* para las secreciones de la efusión.
- d. Prueba de ELISA para las secreciones de la efusión.
- e. Equipo Medico propiamente del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- f. Material necesario para la punción aspiración: Jeringa de insulina con punzocat No. 17 G x 1 1/2 pulgadas (38 mm).
- g. Computadora Toshiba, Windows 7, Memoria de 250 GB, RAM 2 Megas.
- h. Impresora.
- i. Material de papelería.

##### **Recursos Humanos:**

- a. Los involucrados en la realización de este estudio.

##### **Recursos Financieros:**

- a. La realización de este estudio utilizo los recursos propios del IMSS sin requerir financiamiento adicional.

## **XV. RESULTADOS.**

Durante el periodo de Enero a Junio del 2011, se reunieron un total de 32 pacientes; 11 mujeres (34.3%) y 21 hombres (65.6%) con un mediana de edad de 7.0 años (rango de 2 años a 9 años). De los cuales 8 (25%) tuvieron afección bilateral y 24 (75%) unilateral. De ellos; 26 (81.2%) pacientes no presentaban antecedentes de colocación de tubos de ventilación y 6 (18.7%) de estos presentaban colocación de tubos de ventilación previos. El tiempo de evolución de la otitis media serosa fue de un promedio de 6.0 meses con un máximo de 1 año/10 meses y un mínimo de 4 meses. Con respecto a la fecha de la última toma de antibiótico fue de un promedio de 2.0 meses con un mínimo de 15 días y un máximo de 1 año. En la Tabla 3 se describen las comorbilidades asociadas a estos pacientes.

**Tabla 3. Comorbilidades asociadas a los pacientes con OME.**

SIN COMORBILIDADES ASOCIADAS	<b>25 (78.1%)</b>
SECUELAS DE LABIO Y PALADAR HENDIDO	<b>2 (6.2%)</b>
SINDROME DE DOWN	<b>2 (6.2%)</b>
SINDROME DE GOLDENHART MAS MICROTIA Y ATRESIA IZQUIERDA	<b>1 (3.1%)</b>
ANOMALIA DE PETERSON	<b>1 (3.1%)</b>
MEGACOLON, DEFICIT DE CRECIMIENTO Y ESTENOSIS AORTICA	<b>1 (3.1%)</b>
<b>TOTAL</b>	<b>32 (100%)</b>

Los resultados con respecto a los umbrales y al tipo de hipoacusia se dividieron en 2 grupos; pacientes que presentaron afección unilateral de los cuales 14 (58.3%) presentaron hipoacusia moderada, 9 (37.5%) hipoacusia superficial y 1 (4.1%) normoacusia. Este paciente presento timpanometria con curvas B planas; así como presencia de efusión en el oído medio que no se resolvió de manera espontanea durante los 3 meses de vigilancia médica. Tabla 4. Y aquellos que presentaron afección bilateral de los cuales 5 pacientes (62.5%) presentaron hipoacusia moderada y 3 pacientes (37.5%) hipoacusia superficial. Tabla 5.

**Tabla 4. Pacientes con hipoacusia unilateral.**

<b>Rango de audición</b>	<b>TOTAL</b>
NORMAL	<b>1 (4.1%)</b>
HIPOACUSIA SUPERFICIAL*	<b>9 (37.5 %)</b>
HIPOACUSIA MODERADA*	<b>14 (58.3 %)</b>
<b>TOTAL</b>	<b>24 (100 %)</b>

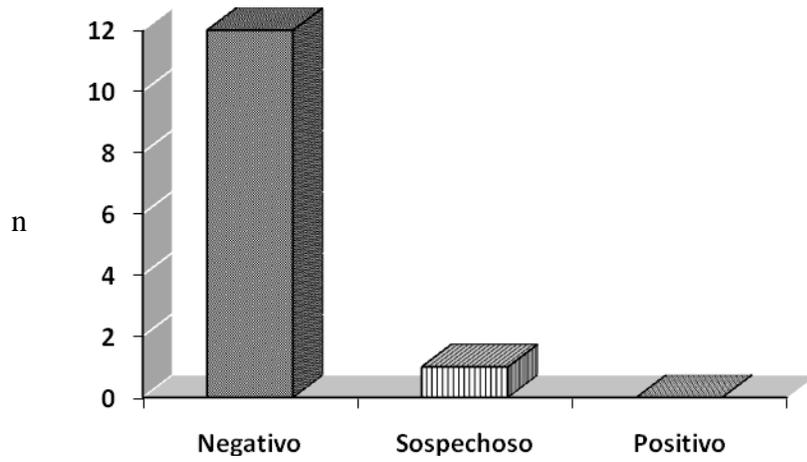
\* Hipoacusias de tipo conductivo

**Tabla 5. Pacientes con hipoacusia bilateral.**

<b>UMBRALES AUDITIVOS</b>	<b>CONDUCTIVA</b>	<b>MIXTA</b>	<b>TOTAL</b>
HIPOACUSIA SUPERFICIAL	<b>1 (12.5%)</b>	<b>2 (25%)</b>	<b>3 (37.5 %)</b>
HIPOACUSIA MODERDADA	<b>2 (25%)</b>	<b>3 (37.5 %)</b>	<b>5 (62.5%)</b>
<b>TOTAL</b>	<b>3 (37.5%)</b>	<b>5 (62.5%)</b>	<b>8 (100%)</b>

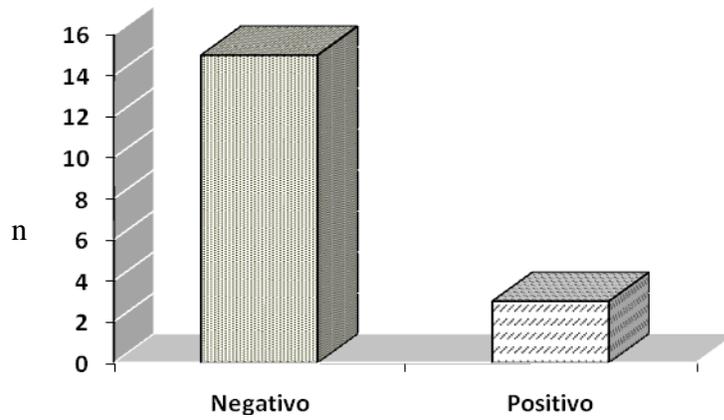
A todos los pacientes se les realizaron los cuestionarios pertinentes para búsqueda de sintomatología de ERGE, de acuerdo a la edad (I-GERQ ORENSTEIN 1992, para menores de 7 años de edad y el cuestionario de Nelson para niños de 7 a 14 años de edad) cuyos resultados se muestran en la Gráfica 1 y 2 respectivamente.

**Grafica 1. Cuestionario de Orenstein.**



Resultados del cuestionario de Orenstein

**Grafica 2. Cuestionario de Nelson.**



Resultados del cuestionario de Nelson

De los 3 pacientes con calificación positiva para el cuestionario de Nelson presentaron una *PCR* negativa, sin embargo, el *ELISA* fue positivo en los 3 casos.

Por último a la efusión de los 32 pacientes (100%) se les realizó la prueba de *PCR* y *ELISA* obteniendo los siguientes resultados. Los resultados por *PCR* de los 32 (100%) pacientes fueron negativos. La prueba de *ELISA* fue positiva en 3 (9.37%) pacientes; los cuales como ya se mencionó fueron positivos al realizarles el Cuestionario de Nelson.

## XVI. ANALISIS ESTADISTICO.

Se analizo la asociación entre los resultados de la *PCR*, el *ELISA* y de los cuestionarios por medio de la prueba de Ji cuadrada, así como la correlación de estas variables por medio de una Rho de Spearman. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre los resultados del *ELISA* y los cuestionarios, así como una correlación positiva entre estas variables. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 6. Rho de Spearman.**

	<b>n</b>	<b>valor</b>	<b>p</b>
<b><math>\chi^2</math></b>	32	32.0*	0.0001
<b>Rho de Spearman</b>	32	0.867	0.0001

\*gl=2

## **XVII. DISCUSION.**

El *H. pylori* es probablemente la infección bacteriana crónica más común en los humanos y es generalizada en todo el mundo. El modo exacto de transmisión y el reservorio natural para *H. pylori* es desconocido pero se sabe que la vía de transmisión más frecuente es la oral-oral y fecal-oral. En estudios que han analizado la presencia de *H. pylori* en las efusiones del oído medio se ha encontrado positividad en un rango de 14 a 18%<sup>13</sup>. En este estudio, la detección de *H. pylori* en la efusión del oído medio fue de 9.37% (rango un poco más bajo en comparación a lo que se ha reportado en la literatura) por el método de *ELISA*, aunque por *PCR* todas las muestras se encontraron negativas. El hecho de que la *PCR* haya salido negativa en todos los casos nos indica evidentemente que no había DNA de la bacteria en las efusiones. La positividad del *ELISA* indica la posibilidad de que hayan presentado una infección gástrica que despertó una respuesta inmune sistémica con la consiguiente generación de anticuerpos de tipo IgG e IgM, los cuales pueden persistir desde 6 meses hasta un año positivos después del tratamiento médico<sup>23</sup>. Los tres pacientes que tuvieron un *ELISA* positivo, tuvieron el cuestionario de Nelson (pacientes de 7 a 16 años de edad) positivos para ERGE. Esto explica la asociación y la correlación positiva, estadísticamente significativas que se encontró; contrariamente a lo que nosotros esperábamos, ya que nuestra hipótesis de trabajo fue que los pacientes en los cuales se detectara *H. pylori* no iban a presentar datos clínicos fuertemente sugestivos de ERGE. Esto debido a que el ERGE se ha asociado con *H. pylori* en un 15 a 20% por lo que el hecho de presentar ERGE no implica que la bacteria

del *H. pylori* esté presente en la enfermedad ni viceversa <sup>34</sup>. Sin embargo, los pacientes positivos por ELISA para *H. pylori* en nuestro estudio, si tuvieron los cuestionarios positivos. Recordemos que estos cuestionarios tienen una mejor especificidad que sensibilidad, es decir, detectan con mayor precisión a los verdaderos no enfermos y con menor exactitud a los verdaderos enfermos, por lo que estos pacientes deben ser sometidos a otras pruebas diagnósticas para ERGE de mayor sensibilidad con objeto de poder afirmar que en realidad tienen la enfermedad y evaluar si son o no candidatos a tratamiento CTA PERDIDA.

Con respecto a las pruebas para la detección del *H. pylori* una de las desventajas de la prueba de PCR es el alto costo considerando que nos sirve solo para diagnosticar la presencia de *H. pylori*. La prueba de ELISA nos ayuda a detectar la presencia de anticuerpos IgG e IgM que nos indican enfermedad activa o erradicada <sup>34</sup>.

No debemos olvidar las limitantes de nuestro estudio, en primer lugar y por tratarse de un reporte preliminar, lo relativo al tamaño de muestra. Probablemente al completar dicha muestra los resultados arrojen algún cambio. Además del tipo de diseño y el probable sesgo del recuento que esté implicado al aplicar los cuestionarios, sobre todo el de Orenstein que se realiza por medio de un interrogatorio indirecto a los padres.

## XVIII. CONCLUSIONES

1. Los 32 (100%) pacientes estudiados con otitis media con efusión a los cuales se les realizó la prueba de PCR fueron negativos; concluimos que el DNA del *H. pylori* no fue aislado en la efusión de las muestras estudiadas.
2. De los 32 pacientes (100%) a los que se les realizó la prueba de ELISA para detección de anticuerpos contra *H. pylori* 3 pacientes (9.37%) fueron positivos.
3. Esta frecuencia de aislamiento de *H. pylori* en las efusiones de oído medio de los pacientes estudiados (9.37%) es más baja en comparación con lo reportado en otras series (14 a 18%).
4. Tres pacientes (9.37%) fueron positivos para el cuestionario de Nelson mismos que también fueron positivos para *H. pylori* por la prueba de ELISA. Es necesario, referir a estos a estos pacientes con el gastroenterólogo para la aplicación de pruebas diagnósticas más sensibles en lo que al ERGE respecta debido a la baja frecuencia con la que esta bacteria se asocia a la enfermedad (15 a 20%) y a la menor sensibilidad vs. especificidad de los cuestionarios como pruebas diagnósticas para ERGE.

## **XIX. BIBLIOGRAFIA.**

1. Bluestone CD, Klein JO. Otitis Media and Eustachian Tube Dysfunction. In: Bluestone CD, Stool SE, Alper CM, Arjmand EM, Casselbrant ML, Dohar JE, Yellon RF. Pediatric Otolaryngology. Vol II. Edit. Philadelphia Saunders. 4<sup>th</sup> Edition 2003. pp: 474-686.
2. Bluestone CD, Klein JO. Otitis Media, atelectasis and Eustachian tube dysfunction. In: Bluestone CD, Stool SE, Alper CM, Arjmand EM, Casselbrant ML, Dohar JE, Yellon RF. Pediatric Otolaryngology. Vol II. Edit. Philadelphia Saunders. 4<sup>th</sup> Edition 2003. pp: 388-582.
3. Robb PJ. Otitis Media with Effusion. In: Graham JM, Scadding GK, Bull PD. Pediatric ENT. Edit. Sprynger 2007. pp: 413-420.
4. Karlidag T, Bulut Y, Keles E, Kaygusuz I, Yalcin S, Ozdarendeli A, Dabak H. Detection of *Helicobacter pylori* in Children with Otitis Media with Effusion: A preliminary report. Laryngoscope 2005; 115:1261-1265.
5. Kim J, Park D, Cha C, Yeo S. Relationship Between Pediatric Obesity and Otitis Media with Effusion. Arch Otolarygol Head Neck Surg 2007; 133:379-382.
6. Kenna MA, Latz AD, Otitis Media with Effusion. In: Bailey BJ. Johnson JT. Head and Neck Surgery Otolaryngology Vol I. Ed. Lippincott Williams and Wilkins. 4<sup>th</sup> Edition 2006. pp: 1266-1276.
7. Pitkaranta A, Kolho KL, Rauteli H. *Helicobacter Pylori* in Children Who are Prone to Upper Respiratory Tract Infections. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005;131:256-258.

8. Kutluham A, Yurttas V, Akarca US, eAydin A, Tuncer I, Ugras S. Possible Role of *Helicobacter pylori* in the Etiopathogenesis of Chronic Otitis Media. *Otol Neurotol* 2005; 26:1125-1127.
9. Kenna M, DeWitt A. Otitis media with effusion. In: Bailey BJ. Johnson JT. Head and Neck Surgery Otolaryngology Vol I. Ed. Lippincott Williams and Wilkins. 4<sup>th</sup> Edition 2006. pp: 1266.
10. Mustafa DY, Orhan A, Cetinkol Y, Altuntas A. Does *Helicobacter Pylori* have a Role in Development of Otitis Media with Effusion? *Inter J Pediat Otorhinolaryngol* 2005; 69:745-749.
11. O'Reilly RC, Zhaoping H, Bloedo E. Blake P et al. The Role of Extraesophageal Reflux in Otitis Media in Infants and Children. *Laryngoscope* 2008; 118:1-9.
12. Crapko M, Kerschner JE, Syring M, Johnston N. Role of Extra-Esophageal Reflux in Chronic Otitis Media with Effusion. *Laryngoscope* 2007; 117:1419-1423.
13. Bitar M, Mahfouz R, Soweid A, Racoubian, Ghasham M, Zaatari G, Fuleihan N. Does *Helicobacter Pylori* Colonize the Nasopharynx of Children and Contribute to their Middle Ear Disease? *Acta Oto-Laryngol* 2006; 126:154-159.
14. Sone M, Yamamuro Y, Hayashi H, Yanagi E. Prediction of Gastroesophageal Reflux in Otitis Media with Effusion in Adults. *Acta Oto-Laryngologica* 2007; 127:470-473.
15. Sudhoff H, Rajagopla S, Baguley DM, Ebmeyer J, Schmelzer A, Schreiber A, et al. A Critical Evaluation of the Evidence on a Causal Relationship

- Between *Helicobacter Pylori* and Otitis Media with Effusion. J Laryngol Otol 2008; 122:905-911.
16. Zsikla V, Hailemariam S. Increased Rate of *Helicobacter Pylori* Infection Detected by PCR in Biopsia with Chronic Gastritis. Am J Surg Pathol 2006; 30:242-248.
  17. Lieu JE, Muthappan PG, Uppaluri R. Association of Reflux with Otitis Media in Children. Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 133:357-361.
  18. Agirdir BV, Bozona S, Alper TD, Turhan M. Chronic Otitis Media with Effusion and *Helicobacter Pylori*. Int J Pediat Otorhinolaryngol 2006; 70:829-834.
  19. Fancy T, Mathers PH, Ramadan HH, Morgantown WV. Otitis Media with Effusion: A Possible Role for *Helicobacter Pylori*? Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 140:256-258.
  20. Yilmaz T, Ceylan M, Akyon A, Ozcakyr O, Gursel B, Turkey A. *Helicobacter Pylori*: A Possible Association with Otitis Media with Effusion. Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 134:772-777.
  21. Marshall B. *Helicobacter pylori*. Am. J Gastroenterol 1994; 89:S116-128.
  22. Lu JJ, Perng CL, Shyu RY, Chen CH, Lou Q, Chong KF, et al. Comparison of Five PCR Methods for Detection of *Helicobacter Pylori* DNA in Gastric Tissues. J Clin Microbiol 1999; 37: 772-774.
  23. Camorlinga M, Torres JG, Pérez-Pérez, Y, Leal-Herrera B, González A, Madrazo de la Garza, et al. Validation of Serologic Test for the Diagnosis of *Helicobacter Pylori* Infection and the Immune Response to Urease and *CagA* in Children. Am. J. Gastroenterol 1998; 93:1264-1270.

24. Fauconnier LA, Burette A, Glupczynski Y. Rapid Colorimetric hybridization Assay for Detecting Amplified *Helicobacter pylori* DNA in gastric biopsy Specimens. J Clin Microbiol 1996; 34:530-533.
25. Madinier I, Fosse T, Monteil R. Oral Carriage of Helicobacter pylori: A Review J. Peridontol 1997; 68:2-3.
26. Muharemm D, Erylmaz A, Uzum A, Kayhan B, Karabulut H. Investigation of *Helicobacter Pylori* in the Middle Ear of the Patients with Chronic Otitis Media by CLO Test and <sup>14</sup> C Ureabreath Test. Otol and Neurotol 2006; 27:871-873.
27. Salvatore S, Hauser B, Vandemaele K, Novario R, Vandenas Y. Gastroesophageal Reflux Disease in Infants: How Much is Predictable with Questionnaires, pH-metry, Endoscopy and Histology? J Pediat Gastroenterol Nutrit 2005; 40:210-215.
28. Orenstein SR, Shalaby TM, Jeffrey RM, Cohn F. Reflux Symptoms in 100 Normal Infants: Diagnostic Validity of the Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire. Clin Pediat (Phila) 1996; 35:607-614.
29. Orenstein SR, Shalaby TM, Jeffrey RM, Cohn F. Symptoms and Reflux in Infants: Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire Revised (I-GERQ-R) Utility for Symptom Tracking and Diagnosis. Current Gastroenterol Reports 2010, 12, (6); 431-436.
30. Deal L, Benjamin DG, Gresen DA, Harland SW, Peters SB, Fraga PD, et al. Age-Specific Questionnaires Distinguish GERD Symptom Frequency and Severity in Infants and Young Children: Development and Initial Validation. J Pediat Gastroenterol Nutrit 2005; 41:178-185.

31. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. Arch Pediat Adolesc Med 2000; 54: 150-154.
32. Browner WS, Black D, Newman BT, Hulley BS. Estimación del tamaño de muestra y de la potencia. In: Hulley BS, Cummings RS. Diseño de la investigación clínica. Edit. Doyma 2ª. Edición 1995 pp: 153-165.
33. Crone J, Gold BD. Helicobacter pylori infection in pediatrics. Volume 9. Supplement I 2004; 49-56.
34. López BM. Epidemiología y transmisión de Helicobacter pylori. La infección por Helicobacter Pylori en el niño. ERGON 2007. pp: 69-79.

# **XX. ANEXOS**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XIX  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRIA**



**CUESTIONARIO MODIFICADO DE ORESNTEIN (I-GERQ ORENSTEIN 1992, NIÑOS  
MENORES DE 7 AÑOS)  
ANEXO I**

Consta de 35 preguntas. Las respuestas positiva vale entre 1 a 3 puntos dependiendo de la pregunta. Se toma como negativo un puntaje  $\leq 6$ , sospechoso entre 6-7 y positivo cuando es  $\geq 7$  puntos.

<b>DATOS DEL PACIENTE</b>	
<b>Nombre del paciente</b>	
<b>No. De Afiliación</b>	
<b>Edad</b>	
<b>Sexo</b>	

<b>CUESTIONARIO</b>	<b>PUNTOS</b>
1. ¿Su niño vomita o regurgita > 1 vez/día?	1
2. ¿Su niño vomita o regurgita > 3 veces/día?	2
3. ¿Su niño vomita o regurgita > 5 veces/día?	3
4. ¿La cantidad es > de una cucharada cafetera?	1
5. ¿La cantidad es entre una cucharada cafetera y una sopera?	2
6. ¿La cantidad es igual o más que una cucharada sopera?	3
7. ¿Su vomito es con fuerza o en proyectil?	1
8. ¿La regurgitación es dolorosa?	2
9. ¿Su niño, de acuerdo a su opinión, llora mucho?	1
10. ¿Su niño llora más de 1 hora al día?	1

11. ¿Su niño llora más de 3 horas al día?	2
12. ¿Su niño llora durante y después del comer?	3
13. ¿Rechaza el alimento aun cuando está hambriento?	1
14. ¿Su niño eructa con dificultad?	1
15. ¿Su ganancia de peso es adecuada?	1
16. ¿Su respiración es ruidosa?	1
17. ¿Su niño tiene episodios en los que deja de respirar y se pone azul o morado?	2
18. ¿Su niño tiene episodios en los que deja de respirar y tose?	2
19. ¿Su niño tiene episodios en los que deja de respirar se pone morado y tose?	2
20. ¿Su niño ha tenido neumonía?	1
21. ¿Su niño ha tenido bronquitis?	1
22. ¿Su niño ha tenido tos durante más de 3 meses?	1
23. ¿Su niño tiene hipo más frecuente de lo normal?	1 (si la respuesta es sí, pase a la siguiente pregunta, si es no pase a la pregunta 24 y 25, si es no pase a la 26)
24. ¿Su niño tiene hipo más de 1 vez al día?	1
25. ¿Su niño tiene episodios de hipo más que duren más de 5 minutos al día?	1
26. ¿Son heces normales?	1
27. ¿Su niño sufre de periodos de diarrea crónica?	1

28. ¿Su niño sufre de constipación crónica?	1
29. ¿Pasa un día entero sin evacuar?	1
30. ¿Pasa más de 2 días sin evacuar?	2
31. ¿Hay antecedentes de reflujo en tu familia?	1
32. ¿Tiene otros hijos?	SI/NO
33. ¿Algún hermano/hermana tiene reflujo o antecedentes de reflujo?	1
34. ¿Hay alergia en tu familia?	1
35. ¿Tú piensas que tu hijo tiene reflujo patológico?	1
<b>Puntuación Total:</b>	
<b>Resultado:</b>	<b>Negativo ( ) Sospechoso ( ) Positivo ( )</b>

Salvatore S, Hauser B. Gastroesophageal Reflux Disease in Infants: How Much is Predictable with Questionnaires, pH-metry, Endoscopy and Histology? J of Pediat Gastroenterol and Nutrit 2005; 40:210–215



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XIX  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRIA**



**CUESTIONARIO INFANTIL DE SINTOMAS GASTROINTESTINALES DE NELSON  
PARA ERGE (NIÑOS DE 7 A 16 AÑOS)  
ANEXO II**

Consta de 7 preguntas. Cada respuesta vale de 0 a 3 puntos dependiendo de la pregunta. Para considerarse positivo se requiere una calificación  $\geq 3$ .

<b>SINTOMAS</b>	<b>PUNTOS</b>
1. ¿Vomitaste o regresaste alimentos en la última semana?	3
2. ¿Sentiste náuseas o ganas de vomitar en la última semana?	2
3. ¿Tuviste sensación de dolor o ardor en el pecho en la última semana?	2
4. ¿Tuviste dolor de estómago en la última semana?	0
5. ¿Tuviste dolor de estómago arriba del ombligo en la última semana?	0
6. ¿Tuviste sabor amargo en la boca o sensación de vomito en la boca en la última semana?	1
7. ¿Te dolió o molesto al pasar alimentos o bebidas en la última semana?	2
<b>Puntaje Total</b>	
<b>Resultado</b>	<b>Negativo ( ) Positivo ( )</b>

Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. Arch Pediat Adolesc - 2000; 154: 150-154<sup>31</sup>.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XIX  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS  
ANEXO III**



DATOS DEL PACIENTE	
<b>Nombre del paciente</b>	
<b>No. De Afiliación</b>	
<b>Fecha de la toma de muestra (día/mes/año)</b>	
<b>Edad (años/meses)</b>	
<b>Genero</b>	<b>Masculino ( )      Femenino ( )</b>

1. Tiempo de evolución \_\_\_\_\_.
2. Fecha de Última toma de antibiótico \_\_\_\_\_.
3. Tomo tratamiento médico contra *H. Pylori* (Omeprazol, claritromicina, amoxicilina y metronidazol):  
Si ( )      No ( )
4. Grado y tipo de hipoacusia:  
Normoacusia ( )      Conductiva ( )  
Superficial ( )      Sensorial ( )  
Moderada ( )  
Severa ( )  
Profunda ( )
5. Umbral auditivo actual \_\_\_\_\_.
6. Colocación de tubos de ventilación previos:  
Si ( )      No ( )  
¿Cuántos? \_\_\_\_\_.
7. Comorbilidades:  
Si ( )      No ( )  
¿Describir? \_\_\_\_\_.

8. Prueba de *PCR*:

Positivo ( )                      Negativo ( )

9. Cuestionario Infantil de Oresnstein Modificado de ERGE:

Positivo ( )                      Negativo ( )

10. Cuestionario Infantil de Síntomas Gastrointestinales de Nelson:

Positivo ( )                      Negativo ( )

## Anexo IV. Datos Generales del Grupo de Pacientes incluidos en el Estudio

NOMBRE	EDAD	TIPO DE CUESTIONARIO	RESULTADO DEL Q	NO. DE MUESTRAS	PCR	ELISA	TIPO DE HIPOACUSIA	CTV PREVIOS	CONMORBIL. ASOCIADAS	TIEMPO EVOLU.	FECHA DE ULTIMA TOMA ANTIBIOTICO
Ramírez Rguez José de Jesús	4/4	I-GERQ ORENSTEIN	Negativo	2	N	N	OI. Superficial OD. Moderada	NO	Sx. Down	6m	5m
Ramírez Cedona Mabel Regina	10 m	I-GERQ ORENSTEIN	Negativo	2	N	N	OI. Moderada	NO	NO	10m	4m
Sotomayor Ortega Ana Victoria	9/2	I- Nelson	Negativo	2	N	N	Normal con curvas B Planas	NO	Megacolon Def. H. Crecim. Estenosis A.	1 año	1 m
Rosas Espinosa Pedro Enrique	7/8	I- Nelson	Negativo	1 (OI)	N	N	OI. Moderada OD. Moderada	NO	NO	6m-1a	3 m
De la Cruz Paes Valeria	3/6	I-GERQ ORENSTEIN	Negativo	2	N	N	OI. Moderada OD. Moderada Curvas B planas	NO	LPH	1/10m	1 semana
Molina Ortega Manuel	5/3	I- Nelson	Negativo	1(OD)	N	N	OD. Moderada	NO	NO	1 año	3 m
García Hdz Mauricio	8/9	I- Nelson	Negativo	1(OI)	N	N	OI. Moderada	NO	NO	8 m	2 m
Hdz García Pedro	9/8	I- Nelson	Positivo	1(OI)	N	P	OI. Superficial	NO	NO	6 m	2 m
Flores Juárez Ángel Adalal	9/10	I- Nelson	Positivo	1(OD)	N	P	OD. Normal curva AS OI. Moderado curva A	SI (OD)	Goldenhard Microtia + Atresia izq.	4 m	6 m
López Hdz Juan Carlos	7/2	I- Nelson	Positivo	1(OD)	N	P	OD. Moderada	NO	NO	8 m	1 m
Martínez Juárez José Luis	8/3	I- Nelson	Negativo	1(OI)	N	N	OI. Superficial	NO	NO	9 m	2m
Sánchez Hdz Gloria	8/3	I- Nelson	Negativo	1(OD)	N	N	OD. Superficial	NO	NO	6 m	1 m
Almeraya Acosta Sharon	2ª	I-GERQ ORENSTEIN	Negativo	2	N	N	OI. Superficial OD. Moderada	NO	Anomalia de Peterson	4 m	1 m
García Díaz Daniel	7ª	I- Nelson	Negativo	1 (OI)	N	N	OI. Superficial	4 a	LPH	4 a	2 m
Gallardo Romero Ashly Dayan	7ª	I- Nelson	Negativo	1(OD)	N	N	OD. Moderada	NO	NO	6 m	1 m
Sosa Jiménez Evelyn	8/4	I- Nelson	Negativo	1(OI)	N	N	OI. Moderada	NO	NO	6 m	1 m
Vázquez Hdz Jesús	7/3	I- Nelson	Negativo	1(OI)	N	N	OI. Moderada	NO	NO	1 a	4 m
Vázquez Miranda José Luis	9/1	I- Nelson	Negativo	1(OD)	N	N	OD. Superficial	NO	NO	8 a	2 m
Sánchez Ortiz Leny	4/7	I-GERQ ORENSTEIN	Negativo	1(OI)	N	N	OI. Superficial	2 a	NO	1 a	15 días
Reza Contreras Felipe de Jesús	7/9	I- Nelson	Negativo	1(OI)	N	N	OI. Superficial	NO	NO	6 m	1 m
Balderas Mora Carlos	3/6	I-GERQ ORENSTEIN	Sospechoso	2 (T)	N	N	OI. Superficial (T) OD. Superficial (T)	1/6 Bilat.	Sx. Down	1/6 m	2 m

Hdz Vasconcelos Ramiro	4/9	I-GERQ ORENSTEIN	Negativo	1(OD)	N	N	OD. Superficial	NO	NO	1 a	4 m
Jiménez García Sebastián	9	I- Nelson	Negativo	1 (OD)	N	N	OD. Moderada	NO	NO	8 m	3 m
López Martínez Oscar	7/8	I- Nelson	Negativo	1(OI)	N	N	OI. Moderada	NO	NO	4 m	6 m
Maldonado Valle José Antonio	4/10	I-GERQ ORENSTEIN	Negativo	1(OI)	N	N	OI. Moderada	NO	NO	8 m	2 m
Flores Piña Yair Tristán	8 a	I- Nelson	Sospechoso	1 (OD)	N	N	OD. Moderada	Sin. Cron.	NO	1/3 m	1 a
Medina Medina Vania Erandy Shad	2/9	I-GERQ ORENSTEIN	Negativo	2 (CTVC)	N	N	OD. Superficial OI. Moderada	NO	NO	6 m	15 días
Alegria Soto Karla	4/11	I- Nelson	Negativo	1 (OI)	N	N	OI. Moderada	NO	NO	1 a	3 m
Díaz Nandayapa Gustavo Alberto	3/10	I- Nelson	Negativo	1 (OD)	N	N	OD. Moderada	NO	NO	6 m	2 m
Ríos Lavalle Carlos Roberto	6/1	I- Nelson	Negativo	1 (OI)	N	N	OI. Superficial	NO	NO	1/2 m	3 m
Medina Ruiz Lucia	5/3	I- Nelson	Negativo	1 (OI)	N	N	OI. Moderada	NO	NO	10 m	4 m
Spiess Castilla Sebastián	7 <sup>a</sup>	I- Nelson	Negativo	2	N	N	OD. Superficial OI. Normal curva B plana	2 a	NO	3 a	7 m



**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
PARA PARTICIPAR EN EL  
PROYECTO DE INVESTIGACION CLINICA.  
ANEXO IV**

En Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XIX, México D.F a \_\_\_\_de \_\_\_\_de 2010. Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado **“DETERMINACION DE HELICOBACTER PYLORI POR LA PRUEBA DE PCR Y ELISA EN NIÑOS CON OTITIS MEDIA CON EFUSION”**, registrado ante el comité local de investigación en salud con el número R-2011-3603-1. El objetivo de este estudio es determinar la presencia de la bacteria *H. pilory* presente en las secreciones gástricas, en el moco del oído medio de los pacientes con la enfermedad conocida como otitis media con efusión y relacionar la presencia de esta bacteria con síntomas de reflujo gastroesofágico mediante la aplicación de un cuestionario adecuado para la edad del paciente (menores y mayores de 7 años).

Se me ha explicado que solo aquellos pacientes pediátricos que padecen otitis media con efusión que sean candidatos a colocación de tubos de ventilación serán incluidos en el estudio y que el procedimiento al que serán sometidos los pacientes (miringotomía y colocación de tubos de ventilación) es parte del tratamiento de los pacientes con esta enfermedad que de todas maneras tiene que realizarse independientemente del estudio. La determinación del *H. pilory* se realiza por medio de una técnica de laboratorio en el moco obtenido por aspiración del oído medio, que de todas formas se extrae del oído antes de la colocación del tubo. El cuestionario que se aplicará a los pacientes consiste en una serie de preguntas que los padres, tutores o el propio paciente en el caso los niños mayores de 7 años deberán contestar. Por lo tanto, entiendo que la realización del presente estudio no implica riesgos adicionales, a los propios del procedimiento terapéutico que requiere mi hijo, que me fueron explicados en su momento para programar la cirugía y que se asientan en la carta de consentimiento informado correspondiente. Los resultados del estudio se informarán a los padres o tutores y en caso de que mi hijo (a) tenga la presencia de la bacteria en el moco del oído medio y/o el cuestionario arroje una puntuación positiva para sospechar enfermedad por reflujo gastroesofágico los pacientes serán enviado a la especialidad correspondiente para una evaluación integral. Los investigadores; *Dra. Nuria E. Boronat Echeverría* y el tesista *Dr. Ricardo Miceli Flores*, se han comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que se presente acerca de los procedimientos que serán realizados

Se me ha explicado también que en caso de no querer participar en el estudio, el procedimiento quirúrgico para el tratamiento de la otitis media con efusión de mi hijo(a) de todas formas será realizado en el momento adecuado y de ninguna manera se verá afectada la atención médica que recibo en el instituto. El investigador me ha dado seguridades de que no se me identificara en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

**Firma del padre o tutor**

---

Asesor: Dra. Nuria E. Boronat Echeverría  
Matricula: 11187883

Tesista: Dr. Ricardo Miceli Flores  
Matricula: 99055128

---

---