



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES DE POSGRADO
SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR EDUARDO LICEAGA"

"Efectividad de Yodopovidona solución al 10% comparado con Clotrimazol pomada al 2% endomeatal para el tratamiento de Otomicosis causada por *Candida spp* y *Aspergillus spp*"

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGIA
Y CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO

P R E S E N T A:

DRA. SUSANA ALEJANDRA SOLIS DIAZ

TUTOR Y ASESOR DE TESIS: DRA MARIA DEL PILAR CANSECO CALDERON

México, Ciudad de México, Julio de 2016



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.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

“DR. EDUARDO LICEAGA”

**SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA
Y CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

DR LINO E. CARDIEL MARMOLEJO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA HGM “DR. EDUARDO LICEAGA”

DR. JORGE MOISES HERNANDEZ
JEFE DE SERVICIO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO ORL Y CCC
COORDINADOR DE TESIS

DR. MARIA DEL PILAR CANSECO CALDERON
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ORL Y CCC

DRA. ADRIANA CAROLINA LOPEZ UGALDE
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ORL Y CCC

AGRADEZCO SINCERA Y AMOROSAMENTE A:

Primus:

DOMINUS *Illuminatio Mea*

Mis Amorosos Padres y hermana:

CONCEPCION DIAZ GUADARRAMA, JORGE SOLIS LOPEZ Y LAURA SOLIS DIAZ *Ad maiorem familia gloriam*

Mis queridos abuelitos:

LEONOR GUADARRAMA, ANGEL DIAZ, ISABEL LOPEZ Y JORGE SOLIS

A mi gran amigo, compañero de vida:

INTI RODRIGUEZ LOPEZ

*A mis compañeros de residencia **Eva Flores y Antonio Marino** que, a pesar de frustraciones, miedos, diversiones, hambres, chistes, comida chatarra y adversidades superamos esta etapa y hoy estamos los tres en esta etapa juntos.*

AL HOSPITAL GENERAL DEL MÉXICO y UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO., *Alma mater*

A todos y cada uno de mis profesores, que sus grandes enseñanzas y experiencias hicieron que la pasión que en ellos se encontrara creciera en mi para poder ser parte de ésta increíble profesión.

A TODOS LOS PACIENTES QUE SIN ELLOS EL CONOCIMIENTO NO VALE

INDICE

1. Introducción	4
-Antecedentes	6
2. Planteamiento del problema	10
3. Justificación	11
4. Pregunta de Investigación	12
5. Hipótesis	12
6. Objetivos	13
7. Material y métodos	
-Diseño de Estudio	14
-Población en Estudio	14
-Metodología	15
-Procesamiento y análisis estadístico	19
8. Definición de variables	20
9. Implicaciones éticas	21
10. Resultados	22
11. Discusión	28
12. Conclusiones	30
13. Referencias Bibliográficas	31
14. Anexos	34

INTRODUCCION

La otitis externa micótica representa 2 al 9% de infecciones del conducto auditivo externo^{1,2}, siendo una de las principales infecciones óticas atendidas en la consulta diaria del otorrinolaringólogo. Actualmente a nivel mundial no se cuenta con un tratamiento estandarizado ni aprobado para esta patología, desconociéndose además la posología, efectividad y seguridad de cada uno de ellos lo cual implica un retraso en el tratamiento de esta enfermedad.

En México no se cuenta con un tratamiento antimicótico en presentación ótica para el tratamiento de la otomicosis. Las recomendaciones del manejo medico se basa en el uso de productos tópicos como pomadas, las cuales se colocan por el médico bajo visión directa del conducto auditivo externo con uso de jeringas y catéteres, hasta la colocación de soluciones preparadas a base de antimicóticos y antisépticos. A pesar de esto, no existe aún algún medicamento con alta efectividad de erradicación de la patología, así como una preparación fácil para aplicar por parte del paciente, lo cual implica altos costos sanitarios, un mayor número de días de presentación de la patología y mal apego al manejo médico. El uso de yodopovidona para el tratamiento de heridas quirúrgicas y manejo de campo quirúrgico tiene amplia experiencia y evidencia de su efectividad en contra de múltiples patógenos, con este protocolo se propone el uso de yodopovidona al 10% dentro del conducto auditivo externo cada cada 72 hrs comparado con clotrimazol al 2% en dosis única endomeatal para el tratamiento de otomicosis causada por *Candida spp* y *Aspergillus spp* para demostrar la efectividad de la yodopovidona sobre el clotrimazol, así mismo poder evaluar los efectos adversos de cada uno de estos medicamentos y determinar el número de días de tratamiento para curación de la enfermedad.

Se realizó un ensayo clínico prospectivo, analítico y prolectivo, con Pacientes que acudieron al Hospital Eduardo Liceaga, a la consulta de Otorrinolaringología y del Servicio de Micología con síntomas de otitis externa micótica confirmado con examen directo realizado en el Servicio de micología de este hospital captados en un periodo de 2016 a julio del mismo año.

A cada paciente captado se le realizó historia clínica completa, revisión bajo microscopio y se obtendrá examen directo micológico del oído afectado, siendo confirmado el diagnóstico de otomicosis, se le realizó la invitación de la participación voluntaria de ingresar al protocolo, se autorizó por parte de paciente con un consentimiento informado, al aceptar entrar a este estudio se asignó de forma aleatoria por medio de una tabla de números el tratamiento a recibir. Los tratamientos se basaron en yodopovidona al 10% o clotrimazol 2% en pomada en dosis única endomeatal, en ambos se colocaron previo desbridamiento del conducto auditivo externo que se realizó por personal capacitado. Se le dio el seguimiento durante los días 0, 3 y 10 bajo revisiones microscópicas y toma de exámenes directos del conducto auditivo externo. Los datos se recabaron en hojas de recolección de datos donde se marcaron los síntomas y datos de la exploración física para dar seguimiento al aspecto clínico, se enlistaron los resultados de los estudios micológicos.

Se recolectaron 31 pacientes, los cuales se dividieron en dos grupos para la aplicación del tratamiento, se aleatorizó por medio de una tabla de números. El grupo 1 tuvo aplicación de clotrimazol (16 pacientes) y el segundo grupo yodopovidona (15 pacientes). A partir del día 3 se observa una negativización de los exámenes directos micológicos con la aplicación de yodopovidona, siendo mayor la cantidad de pacientes a diferencia con el clotrimazol; durante el día 10 la solución de yodopovidona persiste con mejoría a comparación de clotrimazol. Se realizó un análisis estadístico con SPSS v.20 se observó una diferencia de proporciones entre grupo de (Clotrimazol) y de (Isodine) encontrando diferencia estadísticamente significativa donde el Yodopovidona es mejor que el clotrimazol al término del tratamiento, lo cual indica que el uso de soluciones yodadas para el tratamiento de otomicosis es de utilidad, sin embargo al contar con una población pequeña se sugiere a partir de este estudio ampliar la cantidad de pacientes tratados para corroborar los datos obtenidos.



Fig 1. Paciente, donde se observa cavidad mastoidea derecha con abundante detritus celular

ANTECEDENTES

La otitis externa se caracteriza por ser una patología que se presenta como una infección de origen bacteriano en la mayoría de veces, en pocas ocasiones es causada por hongos. La otitis externa micótica es una patología que es causada por levaduras, hongos filamentosos y en algunas situaciones dermatofitos³. La otomicosis representa una infección del conducto auditivo externo y en ocasiones ésta puede extender al oído medio, oído interno y en casos letales a base de cráneo.

Representa el 2% al 9%^{4, 5, 6,7} hasta el 30% en algunos reportes de las infecciones del conducto auditivo externo, su prevalencia varía dependiendo de la zona geográfica y el clima⁵. Los factores de riesgo predisponentes asociados son el clima húmedo (tropical y subtropical) , forma del conducto auditivo externo, presencia de cerumen^{6, 7,8}, uso de antibióticos de amplio espectro y tópico de forma crónica, así como el uso de esteroides y/o citotóxicos; el estado de inmunocompromiso del paciente e incluso el embarazo⁹ , la manipulación del conducto instrumentada por el médico o por automanipulación¹⁰ etc; dentro de la patología otológica se encuentran los pacientes con otitis media crónica con o sin colesteatoma, perforación timpánicas y cavidades mastoidea¹¹. La presencia de la mayoría de los factores predisponentes incrementa la maceración de la piel del conducto, la pérdida de la barrera protectora del pH de cerumen condicionando un ambiente adecuado para el crecimiento de hongos.

Los agentes causales generalmente son especies fúngicas saprofitas, como *Aspergillus* y *Candida*, siendo el primero el más frecuente^{6,11} principalmente las especies *A niger*, *A fumigatus* y *A flavus*.^{3,5}



Fig 2. Otorrea con características en papel mojado, característico de *Aspergillus niger*.

El cuadro clínico, se caracteriza por la presencia de otalgia y otorrea, representando los síntomas más frecuentes (48%)^{5,6,7}, así como el prurito 75%¹⁵, plenitud auricular y en ocasiones tinnitus^{13,7}.

Durante la exploración física se reporta edema y eritema de la piel del conducto; secreción de aspecto algodonoso inodoro o placas aterciopeladas blanquecinas en el caso de *Candida* y ante la presencia de *Aspergillus* se aprecia exudado marrón con o sin punteado negro, clásicamente conocido como papel mojado.

El diagnóstico se realiza por medio de la exploración física conjuntando los síntomas, sin embargo, es de suma importancia realizar estudio microbiológico, en el cual se incluye el examen microscópico directo con KOH al 15 o 30% con una sensibilidad reportada del 75 a 90%²⁰ el cual permite una detección directa de las estructuras micóticas dentro de la secreción obtenida observando su morfología. En las muestras que se procesan con medio de cultivo, se evalúa la morfología y aspectos de las colonias, estos se realizan con agar, los cuales para aumentar la selectividad del aislamiento se pueden combinar con algunos antibióticos como el cloranfenicol y gentamicina). El blanco de calcofluor es un estudio que se basa en la identificación de quitina de las paredes de los hongos, este estudio cuenta con una sensibilidad del 80 hasta 90% teniendo como inconveniente los falsos positivos y el uso de material extra como lo es el microscopio de luz ultravioleta. Entre otros estudios se hayan los micro métodos como el ATB D32C (Bio-Mérieux) representando un estudio de alta sensibilidad, pero que su disponibilidad limita su uso. El PCR o reacción de cadena de polimerasa es un estudio de ampliación de DNA el cual se utiliza de forma experimental para detección de DNA de los hongos implicados.^{19, 20}

Actualmente, a pesar de la existencia de múltiples antimicóticos el tratamiento para otomicosis aún no se encuentra estandarizado. El manejo médico se debe realizar combinando la limpieza del conducto o cavidad y la administración de medicamentos anti fúngicos, los cuales deben contar con una vía de administración, dosificación e intervalos adecuados³ para la remisión de la enfermedad y evitar la recidiva de la patología.

Así mismo, la falta de un tratamiento apropiado propicia un impacto en la calidad de vida del paciente, así como en su economía¹⁵, ya que al asistir diariamente o cada semana para desbridamiento del conducto y para la colocación de medicamento diariamente o cada tercer día se presentan gastos de transporte, pago de consultas, así como los gastos ocultos que esto representa. Para los servicios médicos que dan atención a este tipo de patología también se presenta un reto ya que representa gasto tiempo/hora del brindador de salud, gasto en material que se utiliza para la limpieza del conducto, así como para la colocación de medicamentos tópicos en crema. El uso de medicamentos que pueden ser colocados por el mismo paciente en casa y que solo requiera revisión y desbridamiento evita los puntos antes comentados además de dar la posibilidad de un éxito en la atención de la patología.

Los anti fúngicos utilizados deben ser dirigidos específicamente para el agente causal, para evitar de ese modo la resistencia y así tener un tratamiento efectivo.

Entre los medicamentos tópicos óticos se encuentran los azoles, agentes sintéticos que disminuyen la concentración de ergosterol, componente fundamental de la membrana citoplasmática de los hongos.

Múltiples tratamientos se han propuesto para el manejo de la otitis externa micótica con uso de medicamentos orales, tópicos e intravenosos entre ellos se encuentran los triazoles, polienos, análogos de nucleósidos y equinocandinas. Dentro de la familia de los azoles se encuentran clotrimazol, fluconazol y miconazol, su mecanismo de acción se basa en la unión del fármaco a el ergosterol, una proteína de la membrana citoplasmática fúngica, formando un poro en la membrana, generando cambios en la concentración de electrolitos principalmente potasio e hidrógeno¹¹. Clotrimazol, es uno de los azoles más ampliamente utilizados, en sus presentaciones tópicas como solución, crema o polvo^{13,14, 15,16}, presenta un rango de efectividad que varía del 90-05% para esta patología, además de poseer un efecto antibacterial lo cual le adjunta ventajas sobre el resto de los azoles cuando las infecciones son de origen mixto.

Se considera que no posee efectos ototóxicos reportados^{11,15,19} incluso se encuentra reportado que no hay pérdida de células ciliadas en la vuelta basal de la coclea¹⁵, estas características le brindan a este antimicótico ventajas sobre el resto de los azoles utilizados para otomicosis .La forma de aplicación reportados en la literatura es por medio de la aplicación de clotrimazol al 1% en gotas colocando 3-5 gotas cada 6 horas durante 2 semanas o cada 24 horas⁹ durante 4 semanas³ o colocándolo en su presentación crema una vez al día por dos semanas⁹ presentando mínimas recaídas y éxito en la curación de la enfermedad, y su alta eficacia^{13,20}

Ketoconazol y miconazol, pertenecientes a esta familia presentan efectividad contra especies de *Aspergillus* y *Candida*, sin embargo, su efectividad no supera a clotrimazol.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La otomicosis representa el 9% de prevalencia en la práctica clínica del otorrinolaringólogo ¹, del total de las infecciones del oído externo. Su tratamiento actual se basa en una amplia gama de productos, de los cuales no se tiene un consenso de su uso y se desconoce la evolución de la patología, haciendo incierto su aplicación provocando curación tardía de la patología e impactando en la calidad de vida del paciente y en su economía.

La recomendación del manejo de esta patología es por medio de la aplicación de productos tópicos como pomadas, las cuales se colocan por el medico bajo visión directa del conducto auditivo externo con uso de jeringas y catéteres ¹ hasta la colocación de soluciones preparadas a base de antimicóticos y antisépticos como la violeta de genciana, iodopovidona, clotrimazol, ketoconazol y nistatina entre otros ². Sin embargo, no existe aún algún medicamento con alta efectividad de erradicación de la patología, así como una preparación fácil para aplicar por el paciente, lo cual implica altos costos sanitarios, un mayor número de días de presentación de la patología y mal apego al manejo médico.

Se cuenta con diversos estudios donde se expone la eficacia de los tratamientos utilizados, sin embargo, ningún tratamiento se ha establecido la efectividad y seguridad para otorgar un tratamiento estandarizado.

En México, no se cuenta con una presentación anti fúngica ótica, lo cual obstaculiza el manejo de la otomicosis.



Fig. 3 Otorrea de coloración blanquecina

JUSTIFICACION

Las preparaciones con soluciones yodadas, como la povidona yodada es utilizado como un desinfectante universal en la práctica quirúrgica, cuenta con un espectro considerable motivo por el cual se ha utilizado desde décadas para el manejo de desinfección de heridas y del campo quirúrgico²¹. Los yodoforos, tienen un espectro contra gram negativos y gram positivos, incluyendo bacterias anaeróbicas, protozoarios, virus y hongos^{22, 23}.

Actualmente en la literatura se cuenta con reporte de efecto adverso caracterizado por irritación y edema de la piel así como causa de hipersensibilidad a compuestos yodados²³, con estas características la yodopovidona representa una herramienta básica e ideal para el manejo de infecciones externas de la piel²⁴, y con su amplio espectro para infección micóticas causadas por *Candida spp* y *Aspergillus spp*.

El uso de este desinfectante, puede ser utilizado para el manejo de la patológica micótica dentro del conducto auditivo externo³, además se cuenta con el beneficio de ser un tratamiento accesible en la práctica médica y de bajo costo, agregado a esto se cuenta con estudios previos con uso de este preparado yodado para el manejo de otomicosis ^{19, 25} es por ello que se propone su uso para el manejo de infecciones fúngicas en el oído externo.

En México, actualmente no se cuenta con un tratamiento tópico otico antimicótico, la aplicación de solución yodada para el manejo de la otomicosis permitirá ampliar la gama de tratamientos para esta patología como una herramienta más para el manejo de esta enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Es más eficaz el tratamiento con Yodopovidona tópica a una concentración del 10% aplicada 72hrs que el clotrimazol al 2% como dosis única endomeatal para el tratamiento de otomicosis causada por *Aspergillus spp* y *Candida spp*?

HIPOTESIS

El tratamiento con Yodopovidona tópica a una concentración del 10% aplicada 72hrs hrs es más eficaz que el clotrimazol al 2% como dosis única endomeatal para el tratamiento de otomicosis causada por *Aspergillus spp* y *Candida spp*

Si el tratamiento con yodopovidona tópica a una concentración del 10% aplicada durante el día 0, 3 y 10 es más eficaz que el clotrimazol al 2% como dosis única endomeatal para el tratamiento de otomicosis causada por *Aspergillus spp* y *Candida spp*, entonces al realizar un ensayo clínico con 60 pacientes y yodopovidona solución en pacientes con diagnóstico de otomicosis se valorara una ausencia de crecimiento en los cultivos realizados a los pacientes cuantificado mediante una diferencia de proporciones con un análisis de chi2 a los 0, 3 y 10 encontrando un tamaño de efecto de 0.3 con una d Cohen.

OBJETIVOS

PRIMARIO

- Evaluar la eficacia de la yodopovidona al 10% endomeatal durante el día 0, 3 y 10, durante 10 días en comparación con el clotrimazol crema endomeatal como dosis única para la resolución completa de la otomicosis medida mediante examen directo al microscopio y cultivo del agente etiológico.

SECUNDARIO

- Evaluar la eficacia de la yodopovidona al 10% al aplicarse durante el día 0, 3 y 10 durante 10 días en comparación con el clotrimazol crema endomeatal como dosis única para la resolución completa de la otomicosis medida mediante examen otoscópico al microscopio.
- Describir los tipos de hongos identificados en los pacientes con otomicosis en el servicio de otorrinolaringología del HGM-101

MATERIAL Y METODO

Diseño del estudio: Ensayo clínico

Tipo de estudio: Experimental, Prospectivo, Longitudinal, Analítico, Prolectivo

Población en estudio: Pacientes que acudan al Hospital General de México a la consulta de Otorrinolaringología y del Servicio de Micología con síntomas de otitis externa micotica confirmado examen directo realizado en el Servicio de micología de este hospital captados en un periodo de enero de 2015 a Julio de 2016.

CRITERIOS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Hombres y mujeres de edades 18-90 años de edad cumplidos que acepten participar en este protocolo y que hayan firmado el consentimiento informado Anexo A.
2. Síntomas y signos de otomicosis
Síntomas: Prurito, plenitud aural, otorrea, otalgia
Signos: edema y/o eritema del conducto auditivo externo, estenosis de conducto, otorrea blanquecina, placas blanquecinas, o secreción en sal y pimienta.
3. Examen directo positivo a hifas hialinas tabicadas y/o presencia de blastosporas; hifas hialinas septadas ramificadas dicotómicas
4. Pacientes con Membranas timpánicas integra

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes que presenten algún padecimiento que a criterio de los investigadores le impida participar en el estudio.
2. Pacientes con criterios clínicos compatibles con otitis externa maligna.
3. Pacientes que cursen con quimioterapia y/o radioterapia.
4. Padecimientos dermatológicos en el conducto auditivo externo que le impidan participar en el estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Alguna enfermedad crónico degenerativa que se encuentre descontrolada y que le impida a juicio de los investigadores continuar en el estudio.
2. Falta de seguimiento
3. Alergia a yodo, yodopovidona o Clotrimazol
4. Embarazo
5. Retiro de consentimiento informado

METODOLOGIA

PROCEDIMIENTO

DIA 0

1. A todos los pacientes con sospecha clínica de otomicosis se les realizo historia clínica completa.
2. Los pacientes firmaron la hoja de consentimiento (Anexo A) para autorización de toma de muestra así como para permitir el tratamiento en caso de tener un examen directo para *Candida spp* y

15

Aspergillus spp.

3. Se realizó bajo microscopía con microscopio de exploración otológica, ambos oídos, al observarse exudado blanquecino o placas blanquecinas así como exudado marrón, se les envió al departamento de micología para realización de estudios micológicos .

4. EXAMEN DIRECTO

A cada uno de los pacientes se les realizó toma de muestra con cucharilla, para retirar el debris y realizar examen directo con KOH (10%), el cual consiste en colocar el material retirado entre cubre y portaobjetos. A la microscopía óptica se observó ver en caso de sospecha de infección por *Candida spp.*: pseudohifas y/cúmulos de blastoconidios y para *Aspergillus spp.*: hifas delgadas, tabicadas y/o con cabezas aspergiliares.

5. Los cultivos se tomaron con hisopos estériles en medios de Sabouraud dextrosa agar con y sin antibióticos, incubados a 28°C, durante 3.4 días y su identificación se hizo para levaduras mediante pruebas bioquímicas y fisiológicas y para hongos filamentosos mediante sus características macro y micromorfológicas y formas de reproducción

6. Bajo microscopio con aspirador de oído metálico y con cono número 4 Pavonado ambos estériles con vapor se realizó limpieza del conducto auditivo externo.

7. Se procedió a llenar la hoja de recolección de datos. Se examinaron las paredes del conducto del auditivo externo y la membrana timpánica.

8. Se realizó limpieza con hisopos estériles con gas de las paredes del conducto.

9. Por medio de una tabla de números aleatorios se dio el tratamiento que se le asignó a cada paciente.

PACIENTES CON SOLUCION DE YODOPOVIDONA

- a. Previa limpieza del conducto auditivo externo se colocó yodopovidona al 10%.

- b. Se explicó al paciente que las gotas se deben de colocar durante el día 0, 3 y 10 bajo microscopio en un transcurso de 10 días, con revisiones los días 3 y 10, acudiendo a revisión y toma de examen directo y cultivo a la consulta externa del servicio de Otorrinolaringología y Micología para su seguimiento clínico y micológico.

- c. Se indicaron cuidados de oído seco, que implica evitar la caída de agua dentro del oído dentro del conducto, colocándose algodón seco dentro del conducto y vaselina sólida por fuera de este en el momento de bañarse, así como evitar acudir a albercas o exposición corporal a líquidos y evitar ocluir el conducto durante el día.

PACIENTES CON CLOTRIMAZOL POMADA

- a. Previa limpieza del conducto auditivo externo se colocó clotrimazol 2% pomada endometal sobre las paredes de conducto.

- b. Se explicó al paciente que debe de acudir a revisión y toma de examen directo y cultivo a la consulta externa del servicio de Otorrinolaringología y Micología para su seguimiento los días 3 y 10.

DIA 3

1. El paciente acudió al departamento de Micología para toma de examen directo del conducto auditivo externo, remitiendo al servicio de Otorrinolaringología para revisión.

2. Bajo visión directa microscópica con cono pavonado estéril se revisó el pabellón auricular así como el conducto auditivo externo y las características de la membrana timpánica.

3. Se procedió a llenar la hoja de recolección de datos del paciente por medio de la exploración física y del interrogatorio.

4. Se darán recomendaciones médicas a los pacientes.

DIA 10

1.El paciente acudió al servicio de Micología para toma de examen directo del conducto auditivo externo, remitiendo al servicio de Otorrinolaringología para revisión.

2.Bajo visión directa microscópica con cono pavonado estéril se revisó el pabellón auricular así como el conducto auditivo externo y las características de la membrana timpánica.

3.Se procedió a llenar la hoja de recolección de datos del paciente por medio de la exploración física y del interrogatorio.

4.Los pacientes a los que se les coloco clotrimazol se les realizo limpieza del conducto con hisopos estériles bajo visión microscópica.

5.En caso de remisión de la patología se otorgaron datos de alarma al paciente para acudir a consulta de revisión y se retiró el tratamiento prescrito.

6.Si se presentó sintomatología el paciente debiera acudir a revisión y se le otorgaría tratamiento para su patología

PROCESAMIENTO Y ANALISIS ESTADISTICO

Las variables continuas se describieron como medias y desviación estándar o como medianas y RIC de acuerdo a su distribución, las variables categóricas como frecuencias y porcentajes. Para las pruebas de hipótesis se utilizó la χ^2 .

Para el tamaño y población de la muestra al realizarse una g.power usando un Test Z para diferencia de proporciones con una cola con un error alfa de 0.05 y poder de .8 se calcularon dos grupos, el primero con uso de yodopovidona tópica al 10% con 30 pacientes y un grupo control con uso de clotrimazol con el mismo número.

Fig 4

DEFINICION DE VARIABLES

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	TIPO DE VARIABLE	Análisis Estadístico
Variable independiente				
Yodopovidona	Medicamento	Dicotómica	Si o no	χ^2
Variables Dependientes				
Sexo	Genética	Nominal /dicotómica	Cualitativa	χ^2
Edad	Años cumplidos al momento del estudio	Cuantitativa discreta	Continua	T-student
Examen directo	Identificación morfológica microscópica de recolección hipada del conducto auditivo externo	Ordinal /Dicotómica	Nominal	χ^2
Cultivo	Desarrollo de colonias micóticas en medio Sabouraud	Nominal /Dicotómica	Cualitativa	χ^2
Otomicosis	Infección de CAE de origen micótico: otorrea, prurito ótico, plenitud aural	Dicotómica	Cualitativa	χ^2
Otorrea	Exudado en CAE	Dicotómica	Cualitativa	χ^2
Prurito	Disconfort referido que provoca rascarse	Dicotómica	Cualitativa	χ^2
Plenitud aural	Sensación de oído tapado	Dicotómica	Cualitativa	χ^2
Otalgia	Dolor ótico	Dicotómica	Cualitativa	χ^2

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

- a. Los pacientes que entraron en este protocolo, firmaron el consentimiento (Anexo A) en este documento para poder recibir el tratamiento correspondiente. Los tratamientos propuestos no cuentan con efectos adversos reportados, los posibles riesgos de la aplicación de estos medicamentos implican presentar reacción o hipersensibilidad a cualquier medicamento (prurito, eccema u otalgia), en caso de haberse presentado serian retirados de forma inmediata otorgando tratamiento alternativo. Los medicamentos empleados cuentan con una amplia seguridad y efectividad de tratamiento, lo cual brinda al paciente el beneficio de resolución de la enfermedad.

Fig 5

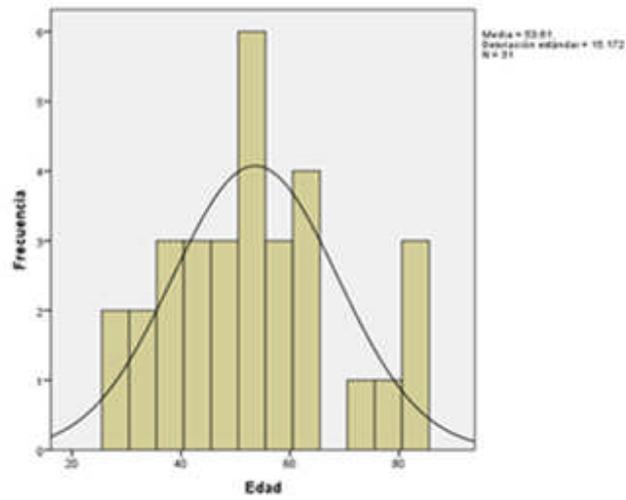
RESULTADOS

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION

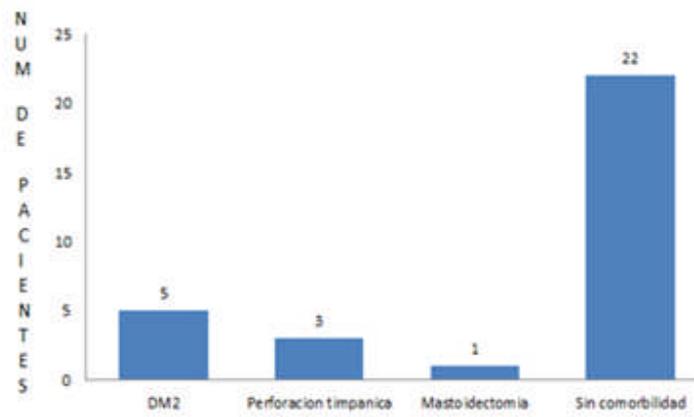
Se obtuvieron un total de 31 pacinetes que cumplieron los criterios de inclusion (pag 14), ningún paciente fue excluido del estudio, a todos se les dio seguimiento durante el estudio. La edad mínima fue de 28 años y la edad máxima 82 años, con una media de 53.61 años con una desviación estándar de 15.172 (grafica 1), 29 (93.5%) fueron mujeres y 2 (6.4%) fueron hombres Tabla 1 existiendo una diferencia significativa entre ambos grupos ($p>5$). De los 31 pacientes tratados, 5 presentaban Diabetes Mellitus tipo 2 en tratamiento médico con control, 3 pacientes tenían perforación timpánica y solo 1 tenía el antecedente de mastoidectomía radical modificada Grafica 2.

VARIABLES	GRUPO CLOTRIMAZOL N=16	GRUPO ISODINE N=15
EDAD	54 AÑOS SD±15.5	53.2 AÑOS ±15.3
SEXO		
FEMENINO	16	13
MASCULINO	0	2
EXAMEN DIRECTO		
POSITIVO	14	12
NEGATIVO	2	3
LADO		
DERECHO	4	6
IZQUIERDO	11	8
BILATERAL	1	1
SINTOMATOLOGIA		
PRURITO	12	10
HIPOACUSIA	1	2
PLENITUD AURAL	4	2
OTALGIA	3	2
OTORREA	9	3
DM2	3	2
OTRAS		
PERFORACION TIMPANICA	1	2
MASTOIDECTOMIA RADICAL MODIFICADA	1	0

TABLA 1

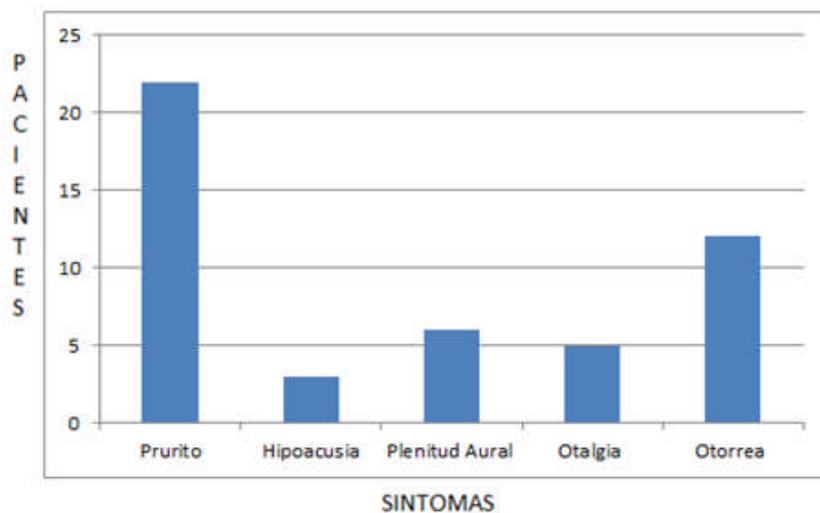


Gráfica 1. Distribución de edad de la población



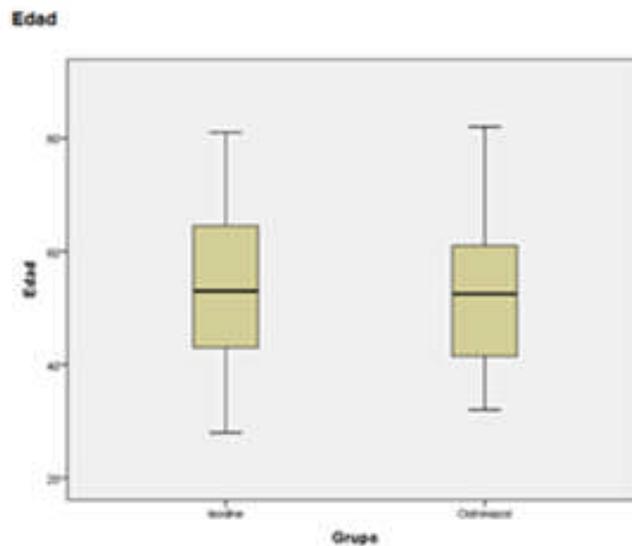
Gráfica 2. Características poblacionales.

El 61.29% de los pacientes presentaron patología de lado izquierdo, 25.6% de lado derecho y 5.12% de forma bilateral. El prurito fue el síntoma más común (22 individuos) asociado a otomicosis seguidos de la otorrea (12) y el menos frecuente la hipoacusia conductiva (3 pacientes) Gráfica 4. El tipo de otorrea observada durante la revisión microscópica, 7 fueron de características blanquecinas, siendo positivos a *Candida* durante el examen directo 1; el detritus con aspecto de papel mojado fueron cuatro, de los cuales los cuatro fueron positivos a *Aspergillus niger* y solo uno tuvo coloración amarilla.



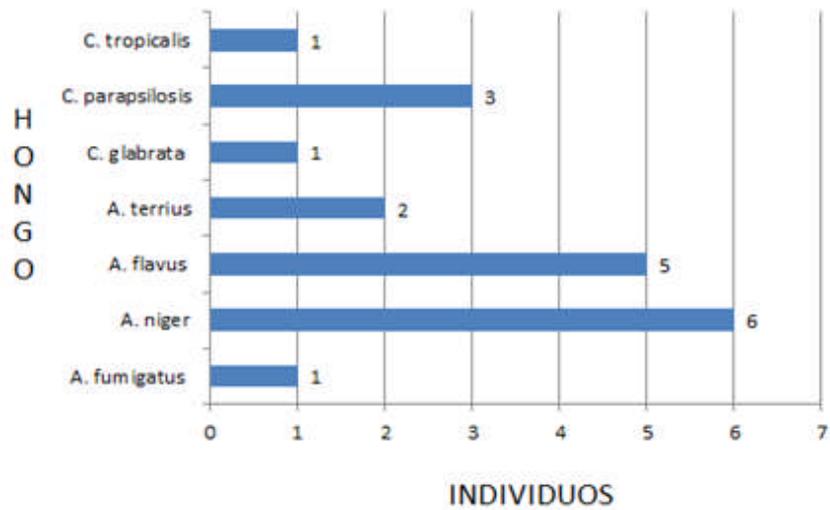
Gráfica 4. Síntomas más frecuentes de la Otomicosis.

La duración del tratamiento fue de 10 días, todos los pacientes lograron exámenes directos y cultivos negativos durante la realización del estudio. Se realizó una división de pacientes en grupo 0 Clotrimazol (16 pacientes) y grupo 1 Isodine (15 pacientes), la distribución de la edad fue similar en ambos grupos (Gráfica 5).



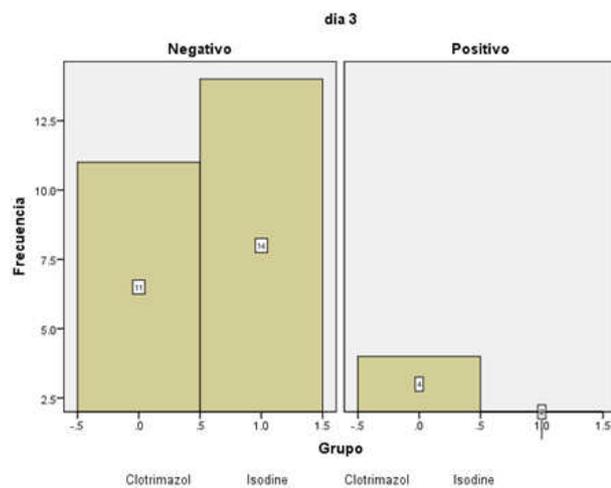
Gráfica 5. Distribución de edad por grupo

Previo al tratamiento, los exámenes directos fueron positivos con el hallazgo de hifas tabicadas, filamentos hialinos dicotómicos, blastoconidios; se presentaron 17 exámenes. En los cultivos pre-tratamiento, se hallaron 19 positivos, de los cuales 14 positivos a *Aspergillus* de los cuales 6 fueron para *A. niger*, *A. flavus* 5, *A. fumigatus* 1, *A. terreus* 2; con respecto a *Candida*, *C. parapsilosis* 3, *C. tropicalis* 1 y *C. glabrata* 1, con un total de 5 pacientes. Gráfica 6

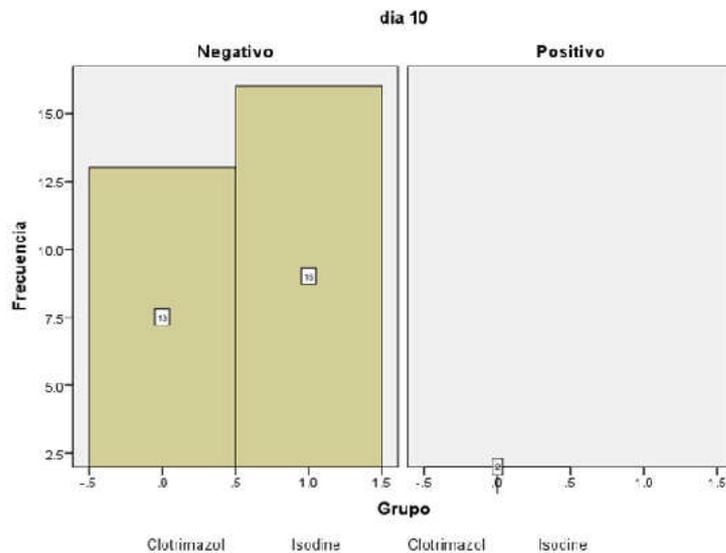


Gráfica 6. Frecuencia de Aislamiento micotico por cultivo

Durante el tratamiento en el día 3 con el grupo de Isodine 14 exámenes directos negativizaron y 2 persistían positivos. Respecto a clotrimazol al 2% 11 pacientes fueron negativos y 4 positivos. En el día 10, para la aplicación de Yodopovidona 16 pacientes presentaron exámenes negativos, y para el grupo de Clotrimazol 13 pacientes contaron con examen directo negativo y 2 persistieron con examen directo Gráfica 7 y 8.



Gráfica 7. Comparación de resultados de exámen directo respecto al tratamiento de Clotrimazol e Isodine en el día 3.



Gráfica 8. Comparación de exámenes directo durante el tratamiento de Clotrimazol e Isodine en el día 10.

En el grupo de Yodopovidona, se observa una respuesta completa a sintomatología de otorrea, otalgia, hipocusia y prurito ótico así como para los exámenes microscópicos micológicos. Entre los dos grupos, no existió diferencia estadísticamente significativa (valor de $P < 0.05$). La yodopovidona tuvo un 100% de resolución de patología micótica correlacionada con el examen directo al día 10 de tratamiento a diferencia de Clotrimazol que presentó 86.6% de mejoría respectivamente Gráfica 8.

Con los resultados expuestos, se demuestra que ambos tratamientos son eficaces en la resolución de la sintomatología y la patología.

DISCUSION

La otomicosis es una patología frecuente en la otorrinolaringología, principalmente en aquellos médicos quienes se dedican a ver patología crónica de oído¹, el manejo actual se basa en múltiples tratamientos tópicos, y medicamentos sistémicos como los antimicóticos^{1,2,3}, sin embargo, a pesar del gran arsenal de tratamientos con los que se cuenta éste no está estandarizado^{2,3,6,9,11} lo cual retrasa y prolonga la patología. El objetivo de este estudio es dar una opción al tratamiento, así como encontrar una opción que además de disminuir síntomas, de en menor tiempo resolución de la otomicosis.

El Hospital General de México, es un centro de referencia de múltiples patologías, lo cual permite un amplia variedad de población a estudiar, los individuos obtenidos durante el estudio, se dividieron en un grupo control (Clotrimazol) y un grupo experimental (Isodine), se obtuvo una población la cual cumple con características documentadas que predisponen a esta enfermedad^{6,11}, como lo son la perforación timpánica, la mastoidectomía y el inmunocompromiso que implica la diabetes mellitus tipo 2⁹, todos los pacientes cumplieron con exámenes directos micológicos y cultivos, no hubo pérdida de pacientes durante el estudio. Las características demográficas de nuestra población mostró un predominio femenino, con una proporción 14: 1 para el sexo femenino, siendo una población diferente a comparación con otros estudios^{1,7,25} también se observaron diferencias estadísticas en cuanto a la edad en ambos grupos. La aleatorización para otorgar el tratamiento se realizó por medio de una tabla de números. El examen directo es una forma sencilla y económica de verificar si la otorrea que presenta el paciente es otomicosis con una sensibilidad del 75-90%²⁰. En el presente estudio, se corrobora que a pesar de que la otorrea observada con las características clásicas para los hongos de *Candida spp* y *Aspergillus spp* no siempre asegura que esta otorrea sea de estos patógenos, además la realización de cultivo durante el seguimiento corrobora y da un diagnóstico con una sensibilidad del 100%²⁰ lo cual asegura que el tratamiento que se otorga sea el adecuado para el paciente. Los estudios se realizaron en el servicio de Micología por personal que desconocían el tratamiento que se le realizara al paciente.

La sintomatología y los signos que se presentan con la otomicosis, fueron analizados por medio de χ^2 , siendo estadísticamente no significativas para ambos grupos. El síntoma principal fue el prurito otico coincidiendo con el estudio expuesto por Fasunla, Kurnatowski ^{7,11} a diferencia de Ho que describe que la otalgia y la otorrea son síntomas más frecuentes en una población mucho mayor que la nuestra.

El aislamiento de hongos implicados en esta patología coincide con la literatura, siendo *Aspergillus spp* el más frecuente, y de estos *Aspergillus niger* el que cuenta con mayor prevalencia ^{7,8, 12}. Se reportan en este estudio *Candida tropicallis* y *C. glabrata*, lo cual contribuye a la frecuencia encontrada por Nemati¹².

Los tratamientos empleados en diversos estudios corroboran que el tratamiento con clotrimazol es altamente efectivo, con una curación del 95%, lo cual coincide con nuestro estudio, sin embargo, en la literatura no se describe el número de días y la forma de aplicación de estos medicamentos. Para el tratamiento de yodopovidona, se cuenta con un estudio donde es utilizado para otomicosis, demostrando que su uso se recomienda para el tratamiento de esta enfermedad²³.

La patología micótica de oído, basado en el tratamiento propuesto con este estudio, demuestra que además de realizar una limpieza del detritus de forma meticulosa la aplicación del isodine durante los días 0, 3 y 10 de revisión tiene una resolución de síntomas y negativización del examen directo mucho más rápido que el clotrimazol, sin embargo ambos tratamientos al finalizar dan resultados de misma forma. El tratamiento con isodine es más rápido que el clotrimazol al día 3, dando el beneficio de mejoría no solo de eliminación del agente causal si no la eliminación de la sintomatología.

CONCLUSIONES

Se comparó que el tratamiento tópico con yodopovidona al 10% aplicada durante el día 0, 3 y 10 es más efectivo que el clotrimazol al 2% como dosis única endomeatal para el tratamiento de otomicosis causada por *Aspergillus spp* y *Candida spp*, demostrando diferencia significativa con una $p < 0.05$, al ser evaluado con estudios de laboratorio micológico como lo es el examen directo y el cultivo con una sensibilidad y especificidad mayor al 90%^{1,7}. Se corroboró por medio de la sintomatología descrita por el paciente y los hallazgos encontrados durante el examen otológico subsecuente.

Se logró describir los agentes causales de otomicosis en una población mexicana en un hospital de concentración, corroborando que *Aspergillus* y *Candida* son los más frecuentes, siendo *Aspergillus niger* el que más se asocia a infecciones micóticas óticas siendo recolectados por medio de visión directa y cultivos.

El tratamiento más efectivo para el tratamiento de otomicosis causado por *Candida spp* y *Aspergillus spp* fue la solución con yodopovidona al día 10 de tratamiento acompañado de desbridamiento del conducto auditivo a comparación de clotrimazol pomada aplicada en dosis única endomeatal y desbridamiento de conducto, la efectividad del tratamiento con yodopovidona se basa en la aplicación constante, evitando la formación de nuevas hifas, a pesar de que clotrimazol tiene una efectividad para el tratamiento de otomicosis mayor del 90%.

BIBLIOGRAFIA

1. Anwar K, Gohar MS. Otomycosis; clinical features, predisposing factors and treatment implications. Pak J Med Sci. 2014; 30 (3):564-567
2. Navaneethan N, YaadhavaKrishnan RPD. Type pf antifungal: Does it matter in empirical treatment of Otomycosis. Indian J Otolaryngol Head and Neck Surg. 2014
3. Vennewald I, Rer N, Klemm E. Otomycosis: Diagnosis and treatment. Clinics in Dermatology. 2010; 28:202-211
4. Flint P, Haughey B, Lund V, Niparko J, Robbins K et al. Cummings Otolaryngology Head and neck surgery 6ed. Elsevier Saunders. 2015
5. Yenisehirli G. Bulut Y, Guven M. In vitro activities of fluconazole, itraconazole and voriconazole against otomycotic fungal pathogens. J Laryngol Otol. 2009; 123: 978-981
6. Ho T, Vrabec J, Yoo D, Coker N. Otomycosis: Clinical features and treatment implications. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006; 135: 787-791
7. Fasunla J, Ibekwe T, Onakoya P. Otomycosis in western Nigeria. Mycoses.2007; 51: 67-70
8. Boronat-Echeverria N, Ecobar K, Alfonso A, Tovar L. Otitis externa micotica en pacientes con otitis media crónica. An Orl Mex. 2005; 50 (1), 45-54
9. Thomas P, Kalamurthy J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. Clin Microbiolog Infect. 2013; 19: 210-220
10. Munguia R, Daniel S. Otological antifungals and otomycosis: a review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008, (72): 453-459
11. Kurnatowski P, Filipiak A. Otomycosis: prevalence, clinical symptoms, therapeutic procedure. Mycoses. 2001; 44; 472-479

12. Nemati S, Hassanzadeh R, Jahromi S, Delkhosh A. Otomycosis in the North of Iran: common pathogens and resistance to antifungal agents. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014; (271): 953-957
13. Lawrence T. Ototoxicity of common Topical antimycotic preparations. *Laryngoscope*. 2000; 110:509-516
14. Paulose KO, Al Khalifa S, Shenoy P, Sharma RK. Mycotic Infection of the ear (otomycosis): a prospective study. *J Laryngol Otol*. 1989; 103 30-35
15. Stern JC, Shah MK, Lucente FE. In vitro effectiveness of 13 agents in otomycosis and review of the literature. *Laryngoscope*. 1988; 98:1173-1177
16. Bassiouny A, Kamel T, Moawad MK, Hindawy DS. Broadpectrum antifungal agents of otomycosis. *J Laryngol Otol*. 1986; 100:867-873
17. Perez R, Nazarian Y, Sohmer H, Sichel JY. The effect of topically applied antimycotic agents on inner ear vestibular and cochlear Function. *Laryngoscope*. 2012;123:1033-1039
18. Navaneethan N, YaadhavaKrishnan RPD. Type pf antifungal: Does it matter in empirical treatment of Otomycosis. *Indian J Otolaryngol Head and Neck Surg*. 2014
19. Macias J, Arreguin V. Chlorhexidine is a better antiseptic povidone iodine and sodium hypochlorite because of its substantive effect. *American Journal of Infection control*. 2013; 41:634
20. Khera S, Kostyal D, Deshmukh N. A comparision of clorhexidine and povidone iodine skin preparation for surgical operations. *Current Surgery*, 1999, Vol 56 (6) Jul-Aug 341-343
21. Micromedex, 2016
22. Fernandes S, Somoes M, Diaz N. Fungicidal activity of microbicides. Principles and practice of disinfection, preservation and sterilization, 5ed, Blackwell, 2013, 142-151.
23. Ajay P, Regi T, Anand J. Effectiveness of 7.5% percent povidone iodine in comparison to 1% percent clotrimazole with lignocaine in the treatment of Otomycosis. *ISRN Otolaryngology Volume* 2013, Art ID 239730.

24. Ichibangase T, Yamano T, Miyagi M. Ototoxicity of Povidone iodine applied to the middle ear cavity of Guinea pigs. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 75, 2011; 1078-1081
25. Araiza J, Canseco P, Bonifaz, A. Otomycosis: clinical and mycological study of 97 cases. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*, 2006; 127, 251-4

ANEXO A

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Efectividad de Yodopovidona solución al 10% comparado con Clotrimazol pomada al 2% endomeatal para el tratamiento de Otomicosis causada por *Candida spp* y *Aspergillus spp*”

A) Tipo de Investigación SIN RIESGO

I) JUSTIFICACION Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

- a. La siguiente investigación busca hallar la efectividad de yodopovinoa al 10% aplicada 3 gotas cada 8 horas para el tratamiento de la otomicosis causada por *Candida spp* y *Aspergillus spp* comparado con clotrimazol en crema al 2% como dosis única endomeatal, así como valorar los posibles efectos adversos al conducto auditivo externo y a la membrana timpánica.
- b. Entre los objetivos secundarios se valorara la incidencia de la otomicosis causada por *Candida spp* y *Aspergillus spp* en la población atendida en el Hospital General de México Eduardo Liceaga, unidad 101.

II) PROCEDIMIENTO

- a. Se realizara historia clínica completa de cada paciente, después de una revisión otológica y secundariamente bajo microscopio, los sujetos con signos y síntomas de otomicosis se remitirán al servicio de micología para toma de examen directo y cultivo ótico, en donde se enviara el día 0, 3 y 10 para repetición del mismo examen.
- b. En caso de ser positivo el examen directo por medio de una tabla de números se asignara el tratamiento a seguir el cual podrá constar de clotrimazol en crema o yodopovidona ambos en presentación tópica. Se colocará el respectivo medicamento, le cual se colocara los días 0,3 y 10 previo desbridamiento bajo microscopio con cono pavonado y aspirador a presión negativa.

III) MOLESTIAS Y RIESGOS ESPERADOS

- a. La limpieza del conducto auditivo externo es mínimamente invasiva, es la misma técnica que se utiliza para revisar cualquier patología de oído, en este caso se realiza limpieza de detritus celular, realizándose con extremo cuidado de no lastimar la piel adyacente, así como la realización del examen directo.
- b. La colocación dela yodopovidona dará la sensación de líquido dentro del conducto auditivo externo, causando sensación de plenitud aural después de su aplicación.

- c. El uso del clotrimazol causara sensación de plenitud aural e hipoacusia menor de 30 decibeles la cual cederá al retiro de este.
- d. Ambos medicamentos darán sensación de bienestar secundaria a su aplicación.
- e. Los posibles riesgos de la aplicación de estos medicamentos implican presentar reacción o hipersensibilidad a cualquier medicamento (prurito, eccema u otalgia) se retirara inmediatamente.

IV) **BENEFICIOS QUE SE PUEDEN OBTENER**

- a. EL uso de yodopovidona y clotrimazol cuentan con efectividad mayor del 84% y 80% respectivamente para el tratamiento de otomicosis, con lo cual se presume el beneficio dela curación durante su uso, cediendo de este modo la infección causada por otomicosis, desapareciendo los síntomas como son prurito, otalgia y plenitud aural del oído afectado.

V) **ALTERNATIVAS**

- a. Dentro de las posibilidades terapéuticas se encuentra el uso de ácido acético colocándolo dentro de las paredes del conducto auditivo externo previa limpieza del oído, este se colocara diario cada 8 horas respectivamente durante un periodo de 10 a 15 días acompañado de medidas de oído seco.

VI) **ACLARACIONES**

- a. Previo durante y al término del tratamiento usted podrá obtener respuesta a sus dudas sobre su tratamiento, se le brindara atención durante las 24 horas en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General de México “Eduardo Liceaga” para cualquier molestia que usted pueda tener.

VII) En cualquier momento en que usted desee podrá dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen prejuicios para continuar con su cuidado y tratamiento

VIII) Contará con la seguridad de no ser identificado y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

IX) Se mantendrá el compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio aunque esta pudiera afectar su continuación para seguir participando.

- X) Se dispondrá de tratamiento médico y la indemnización a la que legalmente tendrá derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causados por la investigación.
- XI) Si existen gastos adicionales, estos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación
- XII) TESTIGOS
 - a. En la parte de abajo indicara dos testigos y la relación que tengan con usted.

TESTIGO

TESTIGO

PACIENTE

Nombre del Paciente:

Teléfono del Paciente:

Referencia de Atención medica Apropiada:

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. María del Pilar Canseco, adscrito al servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital General “Dr Eduardo Liceaga”.

PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ETICA: DRA. ESTELA GARCIA ELVIRA Presidente
Médico Adscrito al Servicio de Neurología

5. RESUMEN DE EXPERIENCIA DEL INVESTIGADOR

Este es el primer estudio comparativo para verificar la eficacia de la solución de yodopovidona versus clotrimazol para el tratamiento de otomicosis causada por *Candida spp* y *Aspergillus spp*. La yodopovidona cuenta con un amplio espectro contra estos patógenos, además de ser fácilmente aplicable y permitir un manejo ambulatorio reduciendo costos a nivel institucional, así como para el paciente.

6. POSIBLES CONTRIBUCIONES Y BENEFICIOS DEL ESTUDIO

La realización del estudio permitirá obtener un nuevo tratamiento para la otomicosis, y así poder difundir su uso y poder realizar revisiones más extensas sobre este medicamento.

7. PROCESO POR EL CUAL SE OBTENDRA EL CONSENTIMIETO

Después de haber realizado la historia clínica y el estudio micológico se le explicara al paciente las opciones de tratamiento con las cuales se cuenta, invitándolo a participar en el proyecto de investigación, recibiendo tratamiento a pesar de denegar su consentimiento.