



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

"EFICACIA Y SEGURIDAD DE NATAMICINA OFTÁLMICA AL 5% COMPARADO CON CLOTRIMAZOL 2% ADMINISTRADO VÍA ENDOMEATAL PARA EL TRATAMIENTO DE OTOMICOSIS CAUSADA POR ASPERGILLUS SPP Y CANDIDA SPP"

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

P R E S E N T A
DRA. NÍNIVE JIMÉNEZ CARREÓN

DR. JORGE FRANCISCO MOISES HERNANDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DRA. ADRIANA CAROLINA LOPEZ UGALDE
ASESOR DE TESIS

Ciudad de México, Julio 2017

Facultad de Medicina





Universidad Nacional
Autónoma de México



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 NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"**

"EFICACIA Y SEGURIDAD DE NATAMICINA OFTÁLMICA AL 5% COMPARADO
CON CLOTRIMAZOL 2% ADMINISTRADO VÍA ENDOMEATAL PARA EL
TRATAMIENTO DE OTOMICOSIS CAUSADA POR ASPERGILLUS SPP Y CANDIDA
SPP"

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
ESPECIALIDAD DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

P R E S E N T A

DRA. NÍNIVE JIMÉNEZ CARREÓN

DR. JORGE FRANCISCO MOISES HERNANDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

DRA. ADRIANA CAROLINA LOPEZ UGALDE
ASESOR DE TESIS MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Oralia Carreón y Eleazar Jiménez porque tuve la fortuna de ser su hija y de haber crecido tomada de su mano, por sus enseñanzas, por sus apachos, por sus regaños para hacer de mí una mejor persona, por impulsarme a superarme y apoyarme incondicionalmente para lograrlo, pero sobre todo por toda su entrega y amor, por ser un ejemplo de vida y mis dos grandes figuras de admiración, sin ustedes esto no sería posible, gracias desde el fondo de mi alma por estar a mi lado. A mis hermanos Omar Antonio y Ana Victoria, por ser mi equipo favorito, mis cómplices, mis amigos, mis guardianes y mis consejeros, gracias por hacer de mi vida lo mejor, los amo profundamente.

A David Gallardo, mi amado esposo, por ser mi mejor amigo, mi cómplice, mi colega, el amor de mi vida y mi familia, gracias por tu ternura, comprensión y amor, por hacer de mí una mejor persona y ayudar a superarme día a día en todos los sentidos, te amo profunda e incondicionalmente.

A mis queridos; papá Toño y mamá Hilda porque su apoyo y cariño marcaron mi vida para siempre, gracias por ser un verdadero ejemplo de amor, por estar ahí en cada momento de manera incondicional y por verme crecer tan de cerca, los amo.

A mis amigos de toda la vida Samuel Estrada, Yoselin Vergara, Eduardo Martínez y Diana Ramírez, por ser los mejores amigos, por recorrer este camino conmigo, por los mejores momentos vividos y por enseñarme lo valioso de la vida.

A todos mis compañeros de residencia, porque cada uno de ustedes me dejó una enseñanza, pero en especial a Susana Solís, Eva Flores, Antonio Marino, Luz Hernández, Rafael Revilla, Adal Martínez y Heidi Ulloa.

A mis médicos adscritos por compartir su conocimiento conmigo, en especial al Dr. Jorge Rizo por ser un verdadero amigo, Dra. Adriana López por su ayuda para concluir este trabajo, con mucho cariño a la Dra. Salome Cedillo por todo el apoyo a lo largo de los años y al Dr. Samuel Rosete, por hacer esto posible. Al Hospital General de México por ser mi casa en estos 4 años y permitirme desarrollarme como especialista.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. RESUMEN..... | 5 |
| 2. DESARROLLO DEL PROYECTO | 7 |
| 3. ANTECEDENTES..... | 7 |
| 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 11 |
| 5. JUSTIFICACION..... | 12 |
| 6. HIPÓTESIS..... | 14 |
| 7. OBJETIVOS..... | 14 |
| PRIMARIO..... | 14 |
| SECUNDARIO..... | 15 |
| 8. METODOLOGIA..... | 16 |
| 9. CRITERIOS..... | 16 |
| 9.1. CRITERIOS DE INCLUSION..... | 17 |
| 9.2. CRITERIOS DE EXCLUSION..... | 17 |
| 9.3. CRITERIOS DE ELIMINACION..... | 17 |
| 10. VARIABLES..... | 19 |
| 11. PROCEDIMIENTO.... | 20 |
| 11.1 EXAMEN DIRECTO..... | 20 |
| 11.2 PACIENTES CON NATAMICINA..... | 22 |
| 11.3 PACIENTES CON CLOTRIMAZOL..... | 22 |
| 12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES... .. | 25 |
| 13. ANALISIS ESTADISTICO..... | 27 |
| 14. ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD..... | 27 |
| 15. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS..... | 28 |
| 16 RECURSOS DISPONIBLES..... | 28 |
| 17 RECURSOS NECESARIOS..... | 29 |
| 18. RESULTADOS..... | 30 |
| 19. DISCUSION..... | 35 |
| 20. CONCLUSIONES..... | 37 |
| 21. ANEXOS..... | 38 |
| HOJA DE RECOLECCION DE DATOS | 38 |
| CONSENTIMIENTO INFORMADO | 40 |
| 22. BIBLIOGRAFIA..... | 43 |

RESUMEN

La otitis externa micótica representa 2 al 9% de infecciones del conducto auditivo externo, 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 ésto, 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. La Natamicina es un medicamento con actividad antimicótica aprobado por la FDA para el tratamiento de queratitis micótica con una efectividad en la resolución de esta patología hasta del 84%, disminuyendo síntomas y días de enfermedad, es por ello que con este protocolo se propone el uso de Natamicina oftálmica al 5% , a dosis de 3 gotas dentro del conducto auditivo externo cada 6 horas 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 natamicina 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 propone la realización de un ensayo clínico prospectivo, descriptivo, analítico y prolectivo, con Pacientes que acudan 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 período de abril de 2016 a julio del mismo año.

A cada paciente captado se le realizara historia clínica completa, revisión bajo microscopio y se obtendrá examen directo micológico del oído afectado, siendo confirmado el diagnóstico de otomicosis, se le realizara la invitación de la participación voluntaria de ingresar al protocolo, siendo aceptado esta, se realizara firma del consentimiento informado y se procederá a dar tratamiento el cual estará asignado de forma aleatoria por medio de una tabla de números. Los tratamientos se basan en natamicina oftálmica al 5% con colocación de gotas cada 6 horas o clotrimazol 2% en pomada en dosis única endomeatal, ambos se colocaran previo desbridamiento del conducto auditivo externo que se realizara por personal capacitado. Se le dará seguimiento durante los días 0, 3, 5, 10 y 20 bajo revisiones microscópicas y toma de exámenes directos del conducto auditivo externo. Los datos se recabaran en hojas de recolección de datos donde se marcaran síntomas y datos de la exploración física para dar seguimiento al aspecto clínico y se enlistaran los resultados de los estudios micológicos.

Palabras Clave: Otomicosis, natamicina, clotrimazol.

DESARROLLO DEL PROYECTO

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 dermatofitos¹. 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%^{2,3,4,5} hasta el 30% en algunos reportes de las infecciones del conducto auditivo externo, su prevalencia varía dependiendo de la zona geográfica y el clima³. Los factores de riesgo predisponentes asociados son el clima húmedo (tropical y subtropical) , forma del conducto auditivo externo, presencia de cerumen^{4, 5,6}, 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 embarazo⁷; la manipulación del conducto instrumentada por el médico o por automanipulación⁸ etc; dentro de la patología otológica se encuentran los pacientes con otitis media crónica con o sin colesteatoma, perforación timpánicas y cavidades mastoideas⁹. La presencia de la mayoría de los factores predisponentes incrementan 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^{4,10} principalmente las especies *A niger*, *A fumigatus* y *A flavus*.

^{1,3}

El cuadro clínico ,se caracteriza por la presencia de otalgia y otorrea, representando los síntomas más frecuentes (48%) ^{3,4,5}, así como el prurito 75% ¹², plenitud aural y en ocasiones tinnitus ^{10,5}. 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% ²¹ 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-Mèrieux) representando un estudio de alta sensibilidad, pero que su disponibilidad limita su uso. La 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.^{21,22}

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 adecuados ¹ 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 economía¹², 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 hidrógeno ⁹. 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 90-95% 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 ^{10,13,17} incluso se encuentra reportado que no hay pérdida de células ciliadas en la vuelta basal de la coclea¹³, 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 horas⁷ durante 4 semanas ¹ 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^{11,18,19} Ketoconazol y miconazol, pertenecientes a esta familia presentan efectividad contra especies de *Aspergillus* y *Candida*, sin embargo su efectividad no supera a clotrimazol.

La natamicina al 5% es uno de los medicamentos principales para el tratamiento de la queratitis micótica, es parte de la familia de los polienos tetraénicos, actúa por medio de la unión con el ergosterol impidiendo el crecimiento fúngico con un amplio espectro contra hongos filamentosos y levaduras ¹⁹. Este medicamento es usado como primer línea para las queratitis micótica^{20,21}, siendo el único medicamento antifúngico aprobado por la FDA ²⁰ presentando mejoría clínica en pocos días de tratamiento, a diferencia con otros tratamientos tópicos antimicóticos²⁰, actualmente en la literatura no se cuenta con ningún reporte de efecto adverso, con estas características Natamicina representa una herramienta básica e ideal para el manejo de

infecciones micóticas causadas por *Candida spp* y *Aspergillus spp*. El uso de este antimicótico puede ser utilizado para el manejo de la patológica micótica dentro del conducto auditivo externo¹, ya que se comparte la similitud de agentes causales, además se cuenta con el beneficio de ser un medicamento inocuo a nivel oftálmico, y se cuenta con estudios previos con uso de este medicamento para el tratamiento de la otomicosis ¹¹es por ello que se propone su uso para el manejo de infecciones fúngicas en el oído externo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente no se cuenta con una preparación ótica micótica para el tratamiento de otomicosis la cual este aprobada ^{10,13} y estandarizada. A pesar de la existencia de múltiples antimicóticos no se cuenta con un tratamiento específico, además se desconoce la posología para la erradicación de cada uno, así como la producción de efectos adversos ototóxicos.

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.

La Natamicina es el único antimicótico aprobado por la FDA para el manejo de primera línea de la queratitis micótica utilizado al 5%. La natamicina es un antimicótico derivado de los poliexanos, actúa por medio de la inhibición competitiva de la enzima quitina sintetasa uniéndose al ergosterol impidiendo así su crecimiento²⁰.

El tratamiento para la queratitis antimicótica se utiliza con la aplicación de estas gotas con horario por varios días, presentando una respuesta del 84% ²¹, disminuyendo los síntomas de dolor y las lesiones ulcerativas oculares^{21,9} sin presentar efectos adversos.

Tomando como evidencia el uso de la natamicina a nivel ocular, proponemos el uso de este antimicótico que tiene un adecuado espectro contra los agentes causales más frecuentes en otomicosis y sin efectos adversos reportados para el manejo de la Otomicosis.

JUSTIFICACION

La otomicosis representa el 9% de prevalencia en la práctica clínica del otorrinolaringólogo ⁵, 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.

Las recomendaciones 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 ⁵ hasta la colocación de soluciones preparadas a base de antimicóticos y antisépticos como la violeta de genciana, iodopovidona, clotrimazol, ketoconazol y nistatina entre otros ¹⁷. 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 propone el uso de la natamicina tópica oftálmica al 5% para la otomicosis, este medicamento es un fármaco que actúa a nivel de la membrana celular de los hongos, produciendo cambios en la permeabilidad de la membrana permitiendo la pérdida de constituyentes fundamentales celulares. Este medicamento presenta una respuesta anti fúngica del 84% contra *Aspergillus spp* y *Candida spp* en el tratamiento de la queratitis micótica causada por los agentes antes mencionados. EL inicio de sus efectos empieza a las 48 hrs con una respuesta pico de una a tres semanas, tiene una biodisponibilidad del 2% en tejidos oculares principalmente en la córnea, en la capa más superficial del globo ocular, presentando una adecuada cantidad de su componente bioactivo con concentraciones terapéuticas en ella sin llegar a tener concentración del fármaco en los fluidos oculares además de no contar con reporte de efectos adversos, interacciones medicamentosas, sin requerir ajuste de dosificación y sin tener rango de toxicidad ²², haciendo de este fármaco un antimicótico seguro que contando con tan nobles propiedades se puede extrapolar al conducto auditivo externo que cuenta con características similares: un órgano de importancia por la funcionalidad que implican, la delicadeza de las mucosas y las complicaciones fatales de un tratamiento tardío y mal prescrito. Se cuenta con reportes del empleo de este fármaco obteniéndose resultados adecuados sin complicaciones a nivel visual con un éxito alto de curación, haciéndolo un medicamento de primer línea para las queratitis causadas por hongos ^{20, 22, 23,24,25}

La fácil aplicación y manejo ambulatorio de un antimicótico tópico con las características de la natamicina, reduce costes del tratamiento y disminuye costos sanitarios por parte del personal médico haciendo menor el número de veces de consultas para curaciones continuas así como disminuyendo el número de días de enfermedad y visitas hospitalarias por parte de los pacientes.

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

HIPOTESIS

El tratamiento con natamicina oftálmica tópica a una concentración del 5% aplicada 3 gotas (7.5mg) cada 6hrs 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 natamicina oftálmica tópica a una concentración del 5% aplicada 3 gotas (7.5mg) cada 6hrs 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 natamicina oftálmica en pacientes con diagnóstico de otomicosis cuantificaremos una ausencia de crecimiento en los cultivos realizados a los pacientes cuantificado mediante una diferencia de proporciones con un análisis de χ^2 a los 0, 3, 5, 10 y 20 días encontrando un tamaño de efecto de 0.3 con una d Cohen.

OBJETIVOS

PRIMARIO

Evaluar la eficacia de la natamicina oftálmica tópica al 5% al aplicarse 3 gotas cada 6 horas 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 natamicina oftálmica tópica al 5% al aplicarse 3 gotas cada 6 horas 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.

Evaluar la seguridad de la natamicina oftálmica tópica al 5% al aplicarse 3 gotas cada 6 horas durante 10 días en comparación con el clotrimazol crema endomeatal como dosis única mediante el reporte de eventos adversos.

Evaluar el número de días necesarios de tratamiento de la natamicina oftálmica tópica al 5% al aplicarse 3 gotas cada 6 horas durante 10 días en comparación con el clotrimazol crema endomeatal como dosis única para lograr la mejoría clínica medida mediante examen directo al microscopio.

Describir los tipos de hongos identificados en los pacientes con otomicosis en el servicio de otorrinolaringología del HGM-101

METODOLOGIA

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

Diseño del estudio: Ensayo clínico

Universo de trabajo: 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 Abril de 2016 a Julio de 2016.

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 calculan dos grupos, el primero con uso de natamicina oftálmica al 5% con 30 pacientes y un grupo control con uso de clotrimazol con el mismo número.

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.

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. Aalguna 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 Natamicina o Clotrimazol

4. Retiro de consentimiento informado

VARIABLES

| NOMBRE DE VARIABLE | DEFINICION OPERACIONAL | ESCALA DE MEDICION | TIPO DE VARIABLE | ANÁLISIS ESTADISTICO |
|--------------------|---|-----------------------|------------------|----------------------|
| Variable | | | | |
| Natamicina | Medicamento | Dicotómica | Si o no | χ^2 |
| Variables | | | | |
| | Genética | Nominal | | χ^2 |
| | Años cumplidos al momento del estudio | Cuantitativa discreta | | T-student |
| | Identificación morfológica microscópica de recolección hipada del conducto auditivo externo | | | χ^2 |
| | Desarrollo de colonias micóticas en medio Sabouraud | Nominal | | χ^2 |
| | Infección de CAE de origen micótico: otorrea, prurito ótico, plenitud aural | Dicotómica | | 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 |

PROCEDIMIENTO

DIA 0

1. A todos los pacientes con sospecha clínica de otomicosis se les realizará historia clínica completa.

2. Los pacientes deberán firmar la hoja de consentimiento (Anexo) para autorización de toma de muestra así como para permitir el tratamiento en caso de tener un examen directo para *Candida spp* y *Aspergillus spp*.

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

4. EXAMEN DIRECTO

A cada uno de los pacientes se les hará una 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 micorscopía óptica se deberán 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 aspergilaes.

5. Los cultivos se tomarán 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 hará 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 realizara limpieza del conducto auditivo externo.

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

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

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

10. PACIENTES NATAMICINA

a. Previa limpieza del conducto auditivo externo se colocarán 3 gotas de natamicina oftálmica al 5%.

b. Se explicará al paciente que las gotas se deben de colocar 3 gotas cada 6 horas en un transcurso de 10 días, con revisiones los días 3, 5, 10 y 20, 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 indicarán 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 CLOTRIMAZOL

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

b. Se explicará 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, 5, 10 y 20.

DIA 3 y 5

1. El paciente acudirá 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 revisará el pabellón auricular así como el conducto auditivo externo y las características de la membrana timpánica.
3. Se procederá 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 acudirá 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 revisará el pabellón auricular así como el conducto auditivo externo y las características de la membrana timpánica.

3. Se procederá 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 haya colocado clotrimazol se realizará limpieza del conducto con hisopos estériles bajo visión microscópica.

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

a. Si se presentara sintomatología el paciente acudirá a revisión y se le otorgará tratamiento para su patología.

1- Si no se presenta sintomatología y remite la otomicosis, se tomará examen directo y cultivo para verificar el éxito de tratamiento el día 20.

Día 20

1. El paciente acudirá 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 revisará el pabellón auricular así como el conducto auditivo externo y las características de la membrana timpánica.

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

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| | ABRIL | MAYO | JUNIO | JULIO |
|---|-------|------|-------|-------|
| Desarrollo y descripción de protocolo | x | | | |
| Invitación para participación del Servicio de Micología | x | | | |
| Aceptación del comité de Ética e investigación | x | | | |
| Invitación para participación de Laboratorio Grim | x | | | |
| Selección de pacientes | x | x | | |
| Valoración 0 | | | x | x |
| Valoración 1 | | | x | x |
| Valoración 2 | | | x | x |
| Valoración 3 | | | x | x |
| Valoración 4 | | | x | x |
| Recopilación de datos | | | | x |
| Desarrollo de tesis | | | | x |
| Conclusión | | | | x |

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizará estadística descriptiva como medias, rangos, porcentajes y desviación estándar para variables continuas y categóricas.

La estadística analítica se realizará para variables cuantitativas con T-student y para variables ordinales con χ^2 . En todos los casos se considerará un poder (beta) de 80%, un nivel de significancia del 5%.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Los pacientes que entren dentro de este protocolo, deberán haber firmado el consentimiento anexado 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 presentarse se retirara 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.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Este es el primer estudio que demostrara la efectividad de un antimicótico oftálmico para el tratamiento de la otomicosis el cual es fácil de obtener y con una aplicación domiciliaria por parte del paciente.

Expectativa: La realización de este estudio permitirá obtener un nuevo tratamiento para la otomicosis, aunque no ha sido aprobado y difundido su uso.

Se sugiere realización de una revisión más amplia, ampliar el número de pacientes por revisar, así como aumentar los criterios de inclusión en los pacientes y poder compararlo con algún antimicótico.

RECURSOS DISPONIBLES

b. Pacientes del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

c. Microscopio, conos pavonados, aspiradores de oídos estériles, hisopos estériles. d. Laminillas, KOH y Medios de cultivo de Sabouraud dextrosa agar

RECURSOS NECESARIOS

e. Natamicina oftálmica elaborada por Laboratorio Grin, Miconacina 5%, en presentación de 15ml

ANEXOS

a. Hoja de Recolección de datos

b. Consentimiento informado

RESULTADOS

Se llevó a cabo la investigación mencionada anteriormente, sin embargo el estudio es parcial ya que no se recolectaron los pacientes previstos, se recolectaron la mitad; 15 en total, de estos 8 fueron pacientes tratados con clotrimazol y 7 con natamicina, sin embargo después de la primera aplicación de la natamicina oftálmica al 2% un paciente salió del estudio del grupo, al día 0 se presentaron con otorrea 3 de ellos correspondientes al 50% de la muestra, al día 3; 2 de ellos correspondiente al 33.3% de la muestra manifestó este síntoma, al día 5, 10 y 20 el 0% de la muestra. En cuanto a otalgia 6 de ellos, que corresponde al 100% de la muestra presentaban otalgia en el día 0, en el día 3, 4 pacientes correspondiente al 66.6% la presentaron en menor cantidad que al inicio del tratamiento, en el día 5, 10 y 20 el 0% de la población la presentó. Hipoacusia; de acuerdo a la población total el día 0, 6 pacientes la presentaron, lo cual corresponde a un porcentaje de 100.0%, el día 3, 5 pacientes representantes del 83.3 % continuaron con hipoacusia, el día 5 el mismo porcentaje la presentó, el día 10, 1 paciente que corresponden al 16.6% de ellos la continuaban presentando, al día 20. Plenitud aural el 33.3% de los pacientes correspondiente a 2 la presentaron al día 0, al día 3 1 paciente, 16.6% de los pacientes la presentaron, el día 5, 10 y 20, 0% de ellos la presentaron. Prurito el día 0 5 de los pacientes presentaron prurito, lo que corresponde a 83.3%, al día 3, 4 de ellos continuaron presentándolo correspondiente a 66.6% de los mismos, el día 5 únicamente 1 paciente lo presentó siendo este el 16.6%, el día 10 y 20 ninguno presentó prurito. Tinnitus fue presentado inicialmente por 2 paciente, siendo estos el 33.3% de la muestra, el día 3 el 16.6% de los pacientes lo presentó, representado únicamente por 1 paciente, el cual continuó hasta el día 20 con la misma sintomatología.

La aplicación de clotrimazol tuvo los siguientes resultados; al día 0 se presentaron con otorrea 4 de ellos correspondientes al 50% de la muestra, al día 3; 2 de ellos correspondiente al 25% de la muestra manifestó este síntoma, al día 5 1 paciente correspondiente al 12.5% lo presentó, al día 10 y 20 el 0% de la muestra.

En cuanto a otalgia 5 de ellos, que corresponde al 62.5% de la muestra presentaban otalgia en el día 0, en el día 3, 5, 10 y 20 el 0% de la población la presentó. Hipoacusia; de acuerdo a la población total el día 0, 4 pacientes la presentaron, lo cual corresponde a un porcentaje de 50.0%, el día 3, 2 pacientes representantes del 25% continuaron con hipoacusia, el día 5, 10 y 20 remitió la molestia en 100%. Plenitud auricular el 37.5% de los pacientes correspondiente a 3 la presentaron al día 0, al día 3, 4 pacientes, 50% de ellos la presentaron, el día 5, 10 y 20, 0% de ellos la presentaron. Prurito el día 0, 7 de los pacientes presentaron prurito, lo que corresponde a 87.5%, al día 3, 1 de ellos continuó presentándolo correspondiente a 12.5% de los mismos el cual continuó hasta el día 20. Tinnitus fue presentado inicialmente por 2 pacientes, siendo estos el 25% de la muestra, el día 3 el 12.5% de los pacientes lo presentó, representado únicamente por 1 paciente, el cual remitió desde el día 5 y se mantuvo hasta el día 20 sin presentarlo nuevamente.

De acuerdo a la exploración física se tomaron en cuenta 6 parámetros para medir la evolución general del paciente, los cuales se reportaron de la siguiente manera, en los

pacientes tratados con natamicina oftálmica al 5% el edema se presentó al día 0 en 3 pacientes correspondientes al 50% de la muestra, al día 3; 2 de ellos correspondiente al 33.3% de la muestra lo manifestó, al día 5 1 paciente correspondiente al 16.6% lo presento, al día 10 y 20 el 0% de la muestra. En cuanto a eritema 1 de ellos, que corresponde al 16.6% de la muestra presentó eritema en el día 0, en el día 3, 5, 10 y 20 el 0% de la población la presentó. Descamación; de acuerdo a la población total el día 0, 5 pacientes la presentaron, lo cual corresponde a un porcentaje de 83.3%, el día 3, 4 pacientes representantes del 66.6% continuaron con descamación, el día 5, 2 de los pacientes. Los cuales corresponden al 33.3% la presentaron, el 10 y 20 remitió la molestia en 100%. Tejido de granulación el 50% de los pacientes correspondiente a 3 la presentaron al día 0, al día 3, 2 pacientes, 33.3% de ellos la presentaron, el día 5, 10 y 20, 0% de ellos la presentaron. Secreción blanca el día 0, 2 de los pacientes presentaron secreción blanca, lo que corresponde a 33.3%, al día 3, 1 de ellos continuó presentándola correspondiente a 16.6% de los mismos, el día 5, 10 y 20 ninguno la presentó. Secreción papel mojado fue presentado inicialmente por 1 paciente, siendo este el 16.6% de la muestra, el día 3, 5, 10 y 20 remitió por completo la secreción.

En los pacientes tratados con clotrimazol al 2% pomada el edema se presentó al día 0 en 6 pacientes correspondientes al 75% de la muestra, al día 3; 3 de ellos correspondiente al 37.5% de la muestra lo continuo manifestando, al día 5, 10 y 20 el 0% de la muestra. En cuanto a eritema 1 de ellos, que corresponde al 12.5% de la muestra presentó eritema en el día 0, en el día 3, 5, 10 y 20 el 0% de la población la presentó. Descamación; de acuerdo a la población total el día 0, 4 pacientes la presentaron, lo cual corresponde a un porcentaje de 50%, el día 3, 1 paciente

representante del 12.5% continuaron con descamación, el día 5, 10 y 20 remitió la molestia en 100%. Tejido de granulación el 37.5% de los pacientes correspondiente a 3 la presentaron al día 0, al día 3, 2 pacientes, 25% de ellos la presentaron, el día 5, 1 paciente correspondiente al 12.5% lo presentó y el día 10 y 20, 0% de ellos la presentaron. Secreción blanca el día 0, 2 de los pacientes la presentaron, lo que corresponde a 25%, al día 3, 1 de ellos continuó presentándola correspondiente a 12.5% de los mismos, el día 5, 10 y 20 ninguno la presentó. Secreción en papel mojado fue presentada inicialmente por 2 pacientes, siendo este el 25% de la muestra, el día 3, 5, 10 y 20 continuó siendo presentada por un paciente correspondiente a un 12.5%.

El examen directo realizado antes de iniciar el tratamiento fue un estudio poco útil ya que varios pacientes que a la exploración se podía apreciar datos característicos de otomicosis fue negativa en el examen directo, en total de los 15 pacientes enviados, únicamente 60% de ellos lo que equivale a 9 en total tuvieron un estudio directo positivo de primera instancia.

No fueron presentados efectos adversos, en la aplicación de medicamento en ninguno de los pacientes tratados con clotrimazol al 2% ni por natamicina oftálmica al 5% durante el tratamiento ni posterior a este.

Tabla cruzada

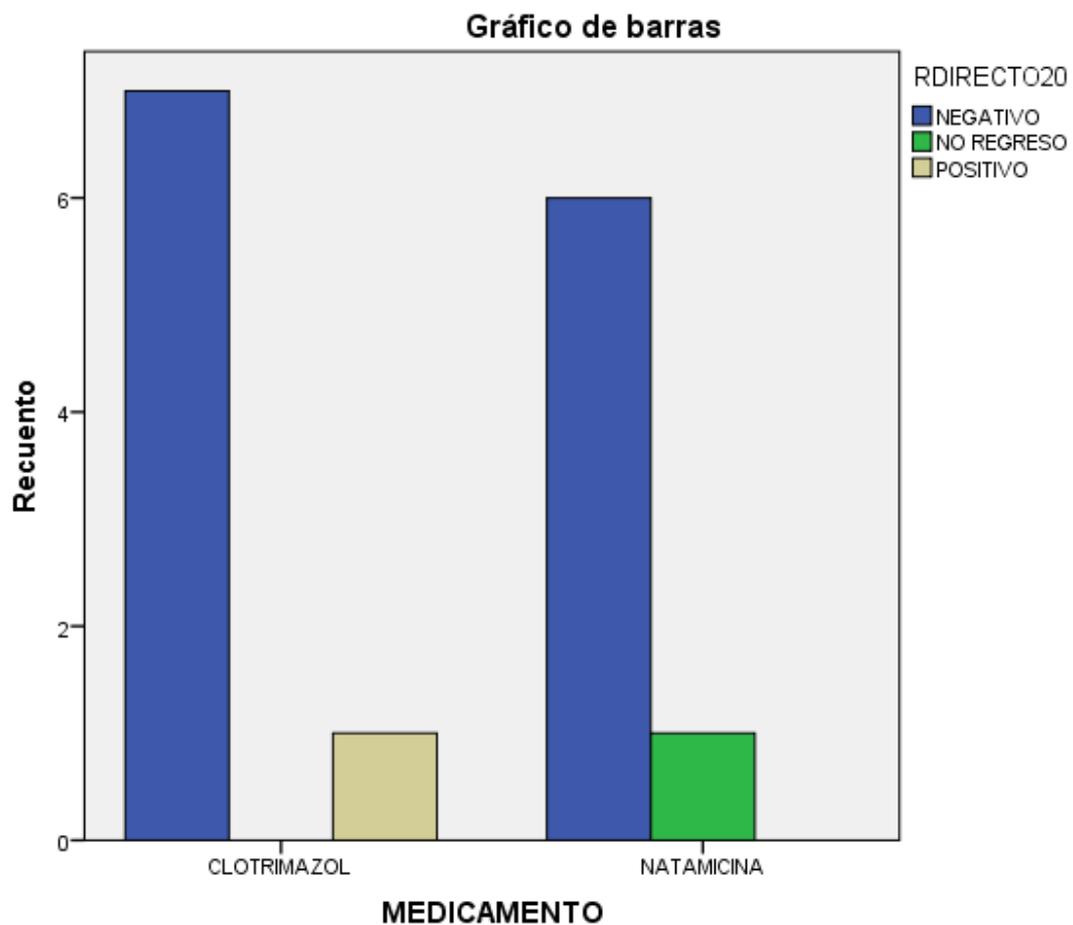
Recuento

| | | RDIRECTO20 | | | Total |
|-------------|-------------|------------|------------|----------|-------|
| | | NEGATIVO | NO REGRESO | POSITIVO | |
| MEDICAMENTO | CLOTRIMAZOL | 7 | 0 | 1 | 8 |
| | NATAMICINA | 6 | 1 | 0 | 7 |
| Total | | 13 | 1 | 1 | 15 |

Pruebas de chi-cuadrado

| | Valor | df | Significación asintótica (bilateral) |
|----------------------------|--------------------|----|--|
| Chi-cuadrado de Pearson | 2.019 ^a | 2 | .364 |
| Razón de verosimilitud | 2.783 | 2 | .249 |
| N de casos válidos | 15 | | |

a. 4 casillas (66.7%) han esperado un recuento menor que 5.
El recuento mínimo esperado es .47.



DISCUSION:

La otitis externa micòtica es una patología que es causada por levaduras, hongos filamentosos y en algunas situaciones dermatofitos¹. Representa el 2% al 9% ^{2,3,4,5} hasta el 30% en algunos reportes de las infecciones del conducto auditivo externo, su prevalencia varía dependiendo de la zona geográfica y el clima³.

Los agentes causales generalmente son especies fúngicas saprofitas, como *Aspergillus* y *Candida*, siendo el primero el más frecuente ^{4,10} principalmente las especies *A niger*, *A fumigatus* y *A flavus*. ^{1,3}

En la otomicosis basada en el tratamiento que se realizó en este estudio se pudo observar que además de realizar una adecuada limpieza del conducto auditivo, desbridando detritus y secreciones que puedan existir en el mismo de manera detallada la aplicación adecuada de acuerdo al medicamento elegido; clotrimazol al 2% crema, 1 aplicación en el conducto auditivo o natamicina oftálmica al 5% de manera tópica durante 10 días continuos cada 6 horas 3 gotas presentan mejoría hasta la remisión de la sintomatología y obtención de un resultado micológico directo negativo, sin embargo a pesar de que ambos tratamientos aparentemente de manera similar en el día 20 presentan resolución completa de la patología, la natamicina presenta un tiempo mayor en cuento a resolución de la sintomatología, por lo cual se observo de manera continua que el clotrimazol al 2% crema aplicado en una aplicación es má rápido en presentar mejoría tanto en la sintomatología como en el examen directo, de tal manera que se

esperaría que el resultado final arrojara datos positivos para este medicamento sin embargo como se mencionó previamente la cantidad de pacientes podrían afectar la significancia de los resultados obtenidos en la observación previamente mencionada.

CONCLUSION:

En este estudio se utilizó natamicina oftálmica tópica a una concentración del 5% en comparación al clotrimazol al 2% administrado de forma endomeatal para el tratamiento de otomicosis causada por *Aspergillus spp* y *Cándida spp* demostró que en esta pequeña población tener una seguridad adecuada para ambos medicamentos ya que ninguno de los medicamentos provocaron efectos adversos en nuestra población total, sin embargo de manera primaria se encontró como desventaja de la natamicina para el estudio la dificultad para encontrar el producto por su deficiente distribución y aparentemente poca existencia en el mercado por factores del propio laboratorio, así como su costo elevado en farmacias e incluso con el proveedor, en cambio el clotrimazol al 2% fue un medicamento más accesible en cuanto al costo y la facilidad para conseguirlo en todas las farmacias en las que se consultó. En cuanto a la efectividad utilizando un estudio de Chi² se observó un resultado de $p = 0.36$ lo cual no es una diferencia estadísticamente significativa, esto puede estar asociado a un tamaño de muestra pequeño, el cual no fue inicialmente el previsto, por lo cual este estudio deberá continuarse con una muestra adecuada para poder obtener resultados fidedignos.

Se concluye de acuerdo a la evaluación final, tomando en cuenta que la muestra es pequeña que tanto la natamicina como el clotrimazol son efectivos para el tratamiento de otomicosis, sin embargo el clotrimazol tiene cambios clínicos y sintomáticos más rápidos, así mismo el costo del medicamento es menor y la aplicación menos complicada de acuerdo a que es en una sola exhibición, en cambio la natamicina necesita más aplicaciones durante el día, el costo es elevado y requiere de 10 días seguidos con aplicación cada 6 horas.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del paciente: _____

Edad: _____ Sexo: (M) (F)

| | DIA 0 | | DIA 3 | | Día 5 | | Día 10 | | Día 20 | |
|----------------|-------|----|-------|----|-------|----|--------|----|--------|----|
| INTERROGATORIO | si | no | si | no | si | no | si | no | si | no |
| Otorrea | | | | | | | | | | |
| Otalgia | | | | | | | | | | |
| Hipoacusia | | | | | | | | | | |
| Plenitud aural | | | | | | | | | | |
| Prurito | | | | | | | | | | |
| Tinnitus | | | | | | | | | | |

| | DIA 0 | | DIA 3 | | Día 5 | | Día 10 | | Día 20 | |
|------------------------|-------|----|-------|----|-------|----|--------|----|--------|----|
| EXPLORACION | si | no | si | no | si | no | si | no | si | no |
| Edema | | | | | | | | | | |
| Eritema | | | | | | | | | | |
| Descamación | | | | | | | | | | |
| Tejido de granulación | | | | | | | | | | |
| Secreción blanca | | | | | | | | | | |
| Secreción papel mojado | | | | | | | | | | |

| | DIA 0 | | DIA 3 | | Día 5 | | Día 10 | | Día 20 | |
|--|-------|----|-------|----|-------|----|--------|----|--------|----|
| AGENTE CAUSAL Examen directo | si | no | si | no | si | no | si | no | si | no |
| <i>Candida</i> (pseudohifas, hifas septadas, blastosporas) | | | | | | | | | | |
| <i>Aspergillus</i> (hifas septadas dicotomicas, conidioforo) | | | | | | | | | | |

| | DIA 0 | | DIA 3 | | Día 5 | | Día 10 | | Día 20 | |
|-------------|-------|----|-------|----|-------|----|--------|----|--------|----|
| | si | no | si | no | si | no | si | no | si | no |
| Natamicina | | | | | | | | | | |
| Clotrimazol | | | | | | | | | | |

| | DIA 0 | | DIA 3 | | Día 5 | | Día 10 | | Día 20 | |
|------------------------|-------|----|-------|----|-------|----|--------|----|--------|----|
| AGENTE CAUSAL Cultivo | si | no | si | no | si | no | si | no | si | no |
| <i>Candida spp</i> | | | | | | | | | | |
| <i>Aspergillus spp</i> | | | | | | | | | | |

| EFECTO ADVERSO | DIA 0 | | DIA 3 | | Día 5 | | Día 10 | | Día 20 | |
|----------------|-------|----|-------|----|-------|----|--------|----|--------|----|
| | si | no | si | no | si | no | si | no | si | no |
| Prurito | | | | | | | | | | |
| Otalgia | | | | | | | | | | |
| Eritema | | | | | | | | | | |
| Edema | | | | | | | | | | |
| Hipoacusia | | | | | | | | | | |
| Plenitud aural | | | | | | | | | | |

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Cuál es la Eficacia y seguridad de la natamicina oftálmica tópica al 5% en comparación al clotrimazol al 2% administrado en forma endomeatal para el tratamiento de otomicosis causada por *Aspergillus spp* y *Candida spp* ”

A) Tipo de Investigación SIN RIESGO

I) JUSTIFICACION Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

- a. La siguiente investigación busca hallar la eficacia de la natamicina oftálmica en gotas al 5 % aplicada 3 gotas cada 6 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 (dentro del oído), así como valorar los posibles efectos adversos al conducto auditivo externo y a la membrana timpánica. Determinar el número de días de tratamiento que se requiere con el uso de la natamicina oftálmica para verificar el éxito en la otomicosis.
- 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 “Dr. Eduardo Liceaga”.

II) PROCEDIMIENTO

- a. Se realizará historia clínica completa de cada paciente, después de una revisión del oído 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 enviará el día 0, 3, 5, 10 y 20 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 al 2% o natamicina oftálmica al 5% ambos en presentación tópica. Se colocará el respectivo medicamento, le cual se colocara los días 0,3 ,5 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 descamación del oído), realizándose con extremo cuidado de no lastimar la piel adyacente, así como la realización del examen directo y cultivos.
- b. La colocación de la natamicina oftálmica dará la sensación de líquido dentro del conducto auditivo externo, causando sensación de plenitud aural después de su aplicación

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Cuál es la Eficacia y seguridad de la natamicina oftálmica tópica al 5% en comparación al clotrimazol al 2% administrado en forma endomeatal para el tratamiento de otomicosis causada por *Aspergillus spp* y *Candida spp* ”

- c. El uso del clotrimazol causara sensación de plenitud aural (oído tapado) e hipoacusia menor de 30 decibeles la cual cederá al retiro de éste (sordera minima, la cual se quitara al retiro de la crema) .
- 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 natamicina 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 (vinagre blanco) 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 “Dr. 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.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Cuál es la Eficacia y seguridad de la natamicina oftálmica tópica al 5% en comparación al clotrimazol al 2% administrado en forma endomeatal para el tratamiento de otomicosis causada por *Aspergillus spp* y *Candida spp* ”

- 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

TESTIGO #1

Nombre: _____

Firma: _____

Dirección: _____

Parentesco: _____

TESTIGO #2

Nombre: _____

Firma: _____

Dirección: _____

Parentesco: _____

PACIENTE

Nombre: _____

Teléfono _____ Dirección: _____

Firma: _____

BIBLIOGRAFIA

1. Vennewald I, Rer N, Klemm E. Otomycosis: Diagnosis and treatment. Clinics in Dermatology. 2010; 28:202-211
2. Flint P, Haughey B, Lund V, Niparko J, Robbins K et al. Cummings Otolaryngology Head and neck surgery 6ed. Elsevier Saunders. 2015
3. Bonifaz A, Chavolla R, Araiza J. Aspergillosis: from diagnosis to prevention. Ed Springer Science 2009
4. 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.
5. Ho T, Vrabec J, Yoo D, Coker N. Otomycosis: Clinical features and treatment implications. Otolaryngology Head Neck Surg. 2006; 135: 787-791

6. Anwar K, Gohar MS. Otomycosis; clinical features, predisposing factors and treatment implications. *Pak J Med Sci.* 2014; 30 (3):564-567

7. Fasunla J, Ibekwe T, Onakoya P. Otomycosis in western Nigeria. *Mycoses.* 2007; 51: 67-70

8. Boronat-Echeverria N, Ecoabar K, Alfonso A, Tovar L. Otitis externa micotica en poacientes con otitis media crónica. *An Orl Mex.* 2005; 50 (1), 45-54

9. Thomas P, Kaliamurthy J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. *Clinical Microbiolog Infect.* 2013; 19: 210-220

10. Munguia R, Daniel S. Otological antifungals and otomycosis: a review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngology,* 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. Broad-spectrum 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. Hueso P, Jimenez S, Gil-Carcedo E, Gil-Carcedo LM, Ramos Sanchez C, Vallejo LA. Diagnóstico de presunción: Otomicosis. Estudio de 451 pacientes. *Acta Otolaringolo Esp*. 2005; 56: 181-186.

20. Qiu S, Zhao GQ, Lin J, Wang X, Hu LT, Du ZD, et al. Natamycin in the treatment of fungal keratitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Ophtalmol*. 2015;8, (3):597-602

21. Thomas PA. Fungal infections of the cornea. *Eye*. 2003; 17: 852-862

22. Micromdex, Natacyn topical ophthalmic suspension, Alcon Laboratories Inc, Fotworth Tx, 2008

23. Prajna N, Mascarenhas J, Krishnan T, et al. Comparison of natamycin and voriconazol for the treatment of fungal keratitis. Arch Ophthalmol.2010; 128 (6): 672-678.

24. Prajna N, Mascarenhas J, Krishnan T, et al. Comparison of natamycin and voriconazole for the treatment of fungal keratitis. Arch Ophthalmol.2010; 128 (6): 672-678

25. Araiza J, Canseco P, Bonifaz, A. Otomycosis: clinical and mycological study of 97 cases. Rev Laryngotolgy Rhinol (Bord), 2006; 127, 251–4.