



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

---

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE: HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
CMN "LA RAZA"**

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON OMEPRAZOL Y MEDIDAS  
ANTIREFLUJO EN LA DISFUNCIÓN TUBARIA SECUNDARIA A  
REFLUJO LARINGOFARINGEO EN PACIENTES ADULTOS**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO EN MÉDICO ESPECIALISTA EN:  
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO**

**P R E S E N T A**

**DRA. LORENA URSULO PÉREZ**

**ASESOR DE TESIS:**

**DRA. B. BEATRIZ MONTAÑO VELÁZQUEZ**



**CDMX**

**ENERO 2020**



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.

**TÍTULO: EFECTO DEL TRATAMIENTO CON OMEPRAZOL Y MEDIDAS ANTIREFLUJO EN LA DISFUNCIÓN TUBARIA SECUNDARIA A REFLUJO LARINGOFARINGEO EN PACIENTES ADULTOS**

Alumno:

Dra. Lorena Ursulo Pérez

[lorenaurulo@gmail.com](mailto:lorenaurulo@gmail.com)

Médico Residente de cuarto año de la especialidad de otorrinolaringología del CMNR Dr. Gaudencio González Garza La Raza, IMSS, Ciudad de México, Distrito Federal, Calzada Vallejo y Jacarandas S/N, CP 02990, Tel. 57245900, ext 23446.

Matrícula: 97360096

Investigador responsable:

Dra. B. Beatriz Montaña Velázquez

[beaumont\\_2000@yahoo.com.mx](mailto:beaumont_2000@yahoo.com.mx)

Médico Adscrito al servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, HG CMN La Raza, IMSS, Ciudad de México, Distrito Federal, Calzada Vallejo y Jacarandas S/N, CP 02990, Tel. 57245900, ext 23446.

Matrícula: 10934855

Colaboradores:

Dra. Mónica Araceli Cuahuteca

[monin2711@hotmail.com](mailto:monin2711@hotmail.com)

Médico Adscrito al servicio de Audiología, Foniatría y comunicación humana, HG CMN La Raza, IMSS, Ciudad de México, Distrito Federal, Calzada Vallejo y Jacarandas S/N, CP 02990, Tel. 57245900, ext 23446.

Matrícula 99366471



**HOJA DE FIRMAS**

---

**DRA. TERESA RAMOS CERVANTES  
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

---

**DR. GUILLERMO PIÑA URIBE  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE  
CABEZA Y CUELLO**

---

**DR. SILVIO JURADO HERNANDEZ  
JEFE DE SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y  
CUELLO**

---

**DRA. B. BEATRIZ MONTAÑO VELÁQUEZ  
INVESTIGADOR PRINCIPAL Y MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE  
OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO**

---

**DRA. LORENA URSULO PÉREZ  
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGÍA DE  
CABEZA Y CUELLO**

## **AGRADECIMIENTOS**

- Agradezco a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México por ofrecerme los recursos bibliográficos físicos y digitales, médicos y estructurales para mi crecimiento profesional desde pregrado y ahora en el posgrado.
- A mi familia, en especial a mi madre Minerva G. Pérez por todo el apoyo incondicional que me ha dado.
- A todos los profesores del servicio de Otorrinolaringología del Hospital General La Raza y los profesores de los hospitales de rotación externa, de quienes aprendí algo invaluable.
- A aquellas personas que me ayudaron y apoyaron en los momentos difíciles de mi vida.
- A mis compañeros residentes de generaciones previas y actuales por las experiencias de vida juntos.

## ÍNDICE

Portada	1
Investigador y Colaboradores	2
Resumen	6
Marco Teórico	8
Planteamiento del Problema y Justificación	17
Objetivos	18
Tipo y Diseño del Estudio	22
Descripción general del estudio	22
Material y Métodos	23
Consideraciones Éticas	25
Resultados	27
Discusión	31
Conclusiones	34
Bibliografía	35
Anexos	37

## RESUMEN

### **EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON OMEPRAZOL Y MEDIDAS ANTIREFLUJO EN LA DISFUNCIÓN TUBARIA SECUNDARIA A REFLUJO LARINGOFARÍNGEO EN PACIENTES ADULTOS**

**OBJETIVO:** Identificar el efecto del tratamiento con omeprazol y medidas antirreflujo en la disfunción tubaria secundaria a reflujo laringofaríngeo en pacientes adultos (a través de cuestionario, evaluación endoscópica y estudios de funcionamiento tubario).

**TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO:** Estudio clínico, cuasiexperimental (intragrupo con mediciones antes y después).

**METODOLOGIA:** Se captaron a 20 pacientes con diagnóstico de reflujo laringofaríngeo (de acuerdo a la clasificación de Belafsky con diagnóstico de un puntaje igual o mayor a 7 e índice mayor a 13, por síntomas e índice de hallazgos) así como disfunción tubaria uni o bilateral y que cumplieran los criterios de inclusión (sin evidencia de alteraciones anatómicas o funcionales así como enfermedad aguda o crónica nasosinusal y nasofaríngea) previo consentimiento informado. A todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio se les realizó el interrogatorio de los síntomas de disfunción tubaria (cuestionario EDTQ-7), endoscopia nasal y timpanometría. Luego se indicó el tratamiento con medidas antirreflujo así como omeprazol a dosis de 20 mg cada 12 horas 30 minutos antes de los alimentos durante 60 días. Se vigiló el apego mensualmente. Al terminar el tratamiento, se les practicó nuevamente el interrogatorio de los síntomas de disfunción tubaria, endoscopia nasal y timpanometría. El estudio se realizó previa estandarización y registro de los hallazgos por un solo investigador en la evaluación clínica otorrinolaringológica así como por el colaborador de este estudio de la timpanometría. Los resultados se registraron en la hoja de cálculo de Excel, se efectuó el análisis estadístico en el paquete SPSS (SPSS Inc, Chicago IL). El análisis estadístico se realizó de acuerdo a la distribución de los datos con Wilcoxon y McNemar. Se consideró significativa una  $p \leq 0.05$ .

**RESULTADOS:** El índice de síntomas de reflujo y el índice de hallazgos de reflujo laringofaríngeo mejoraron en los pacientes luego del tratamiento cuando se comparó antes y después, ambos con diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). En cuanto al cuestionario de evaluación de síntomas de disfunción tubaria se encontró una mejoría estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ) posterior al tratamiento médico. Respecto a la evaluación endoscópica de la trompa de Eustaquio, se encontró una mejoría en el estado de inflamación con diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) y la evaluación por timpanometría un total de 9 oídos (23%) con mejoría de la disfunción tubaria sin diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ).

**Conclusiones:** El omeprazol a dosis de 20 mg vía cada 12 horas durante 60 días asociado a medidas generales antirreflujo mejoran el índice de síntomas por reflujo y el índice de hallazgos de reflujo, así como los síntomas de disfunción tubaria y el estado de inflamación de la trompa de Eustaquio, valorada mediante el cuestionario de disfunción tubaria crónica obstructiva (ETDQ-7) y la valoración por endoscopia, respectivamente.

# **EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON OMEPRAZOL Y MEDIDAS ANTIREFLUJO EN LA DISFUNCIÓN TUBARIA SECUNDARIA A REFLUJO LARINGOFARÍNGEO EN PACIENTES ADULTOS**

## **MARCO TEÓRICO**

### **DISFUNCIÓN TUBARIA**

La tuba auditiva (trompa de Eustaquio) forma parte de un sistema que incluye nariz, paladar, nasofaringe y espacios del oído medio, con un importante rol en la patología del oído medio.

(1)

La trompa de Eustaquio (TE) tiene varias funciones, pudiéndose considerar como un órgano, dentro de las cuales se encuentran el equilibrio de la presión y ventilación del oído medio, aclaramiento mucociliar de las secreciones provenientes del oído medio y protección del oído medio de sonidos, patógenos y secreciones de la nasofaringe. Los mecanismos encargados de las funciones antes mencionadas de la TE se caracterizan por intercambio de gases en la mucosa del oído medio, apertura “periódica” de la TE y movimientos peristálticos musculares y de la mucosa ciliar. (2)

La disfunción tubaria (DT) es una de las patologías más vistas en otorrinolaringología, se estima una prevalencia de alrededor del 1% en adultos, esta describe una variedad de signos, síntomas y hallazgos físicos que resultan en la alteración de la función normal del oído medio. (3)

La clínica de DT es inespecífica, varía desde plenitud auricular, hipoacusia, tinitus, otalgia, autofonía, sensación de oídos tapados, presión ótica, y sonidos “crocantes o burbujeantes” en el oído medio. De acuerdo al tiempo de evolución de los síntomas se puede dividir en aguda y crónica, si es que la duración de síntomas es menor a 3 meses o mayor, respectivamente. (3)

La disfunción tubaria puede ser dividida en dos principales categorías:

- Disfunción tubaria abierta (Patulosa). Describe la condición en donde el orificio tubario permanece inapropiadamente abierto.

Representa una deficiencia de tejido en la pared de la apertura de la trompa, debido a una alteración en la lámina lateral cartilaginosa, del cojinete graso, del tensor del velo paladar y de la mucosa o submucosa.

La etiología de la pérdida de tejido es incierta, dentro de los posibles factores se encuentran: pérdida de peso y atrofia tisular secundaria a enfermedades crónicas. Otros factores que se han relacionado son cicatrización y atrofia posterior a procedimientos quirúrgicos, radiación, efectos hormonales (consumo de anticonceptivos y estrógenos), abuso de descongestionantes nasales, disfunción temporomandibular entre otros.<sup>(4)</sup>

- Disfunción tubaria cerrada, en la cual la apertura de la TE no se abre apropiadamente. Esta puede resultar por obstrucción anatómica o funcional.

En la obstrucción anatómica se deberán descartar tumoraciones malignas en nasofaringe (por ejemplo carcinoma nasofaríngeo, linfoma, etc.) así como masas benignas (hipertrofia adenoidea, poliposis nasal, quiste de retención, etc).

La obstrucción fisiológica, resultado de la inflamación de la mucosa, es más común que la anatómica, posiblemente debido a alergia o reflujo laringofaríngeo.

La respuesta alérgica al recubrimiento de mucosa de la apertura de la TE resulta en edema, inflamación, estrechamiento y por lo tanto, disfunción tubaria.

## **REFLUJO LARINGOFARÍNCEO Y REFLUJO GASTROESOFAGICO**

El consenso global de medicina basada en evidencia, por medio de la definición y clasificación de Montreal 2006, establece la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

como una condición que se desarrolla cuando el reflujo del contenido del estómago causa síntomas problemáticos y/o complicaciones. <sup>(5)</sup>

La ERGE presenta diversos síndromes esofágicos y extraesofágicos; las asociaciones establecidas de los síndromes extraesofágicos se encuentran: síndrome de reflujo-tos crónica, reflujo laringofaríngeo, reflujo-asma y reflujo-erosión dental.

El reflujo laringofaríngeo (RFL) es una condición de inflamación del tejido aerodigestivo superior, relacionado directa o indirectamente al reflujo de contenido gastroduodenal, el cual induce cambios morfológicos del tracto aerodigestivo superior. <sup>(6)</sup> Jaspersen y colaboradores sugieren la prevalencia de síntomas laringofaríngeos en más del 60% de los pacientes con ERGE. <sup>(7)</sup> Koufman et al. proponen una incidencia estimada del 10% en la consulta en otorrinolaringología, actualmente no hay estudios adicionales en los que se evalúe su incidencia o prevalencia. <sup>(7)</sup>

En el RFL se desarrollan cambios macroscópicos y microscópicos de la mucosa aerodigestiva, algunos de los mecanismos propuestos son:

- Falla en las barreras de protección del tracto aerodigestivo superior (esfínter esofágico superior e inferior, aclaramiento esofágico y resistencia de la mucosa), el epitelio respiratorio falla en el aclaramiento de moco del árbol traqueobronquial, creando disfunción ciliar y estasis de moco.
- Ausencia de anhidrasa carbonica III, enzima responsable de producción activa de bicarbonato en la mucosa laríngea, el cual neutraliza el reflujo gástrico ácido.
- La exposición del epitelio ciliado respiratorio al pH menor a 4 resulta en ciliostasis de la mucosa de la trompa, deshabilitando el aclaramiento mucociliar.
- Estimulación de quimiorreceptores en la mucosa de la porción distal del estomago, irritados por el reflujo gástrico.

- Irritación de la mucosa conduce a un estado inflamatorio y de hipersecreción de moco.  
(6, 8)

Los mecanismos mencionados anteriormente producen los signos y síntomas encontrados en el RFL. La sensación de globo faríngeo, aclaramiento vocal, disfonía, exceso de moco laríngeo y goteo retranasal son los síntomas con mayor prevalencia hasta un 75% de los pacientes, siendo la hipertrofia de comisura posterior, moco endolaríngeo y eritema laríngeo los signos más prevalentes.

## **RELACIÓN DE REFLUJO LARINGOFARÍNGEO Y DISFUNCIÓN TUBARIA**

La relación entre el reflujo de contenido gástrico y las diferentes manifestaciones en laringe, faringe y tracto aerodigestivo superior son ampliamente conocidas, a pesar de ello, continua en controversia la relación entre el RFL y DT. En estudios previos se han encontrado altas concentraciones de pepsina/pepsinógeno en niños con otitis media con efusión (OME), asociando tal y como lo reportan Tasker et al, una relación causal entre ERGE y OME en niños, sin embargo, los estudios en adultos son muy limitados. <sup>(9)</sup> En un estudio publicado en el 2018 por Ochoa, et al mencionan una posible relación causal entre DT y RFL, recomendando la búsqueda intencionada de RFL en pacientes con disfunción tubaria. <sup>(10)</sup>

White y colaboradores, estudiaron la función del aclaramiento mucociliar y la función ventilatoria de la trompa de Eustaquio, en un modelo en ratas con exposición intermitente de componentes primarios del reflujo gastroesofágico en la nasofaringe 3 veces al día durante una semana. En el grupo con exposición a ácido clorhídrico/pepsina se encontró deterioro progresivo en la función ventilatoria por obstrucción funcional de la TE y retraso en el aclaramiento mucociliar, lo que demuestra el desarrollo de disfunción tubaria en un modelo animal por reflujo nasofaríngeo durante una semana. <sup>(11)</sup>

Mine y colaboradores, estudiaron los cambios histopatológicos en la mucosa de la trompa de Eustaquio de ratas expuestas a reflujo gastroesofágico mediante un modelo experimental, valorando por secciones la histopatología de la trompa de Eustaquio. Se encontró un

incremento en la densidad de las células caliciformes, neutrófilos y linfocitos presentes de forma temprana por lo tanto incremento en la producción y almacenamiento de moco. Esto sugiere la hipótesis de que el reflujo conduce cambios en la mucosa de la trompa de Eustaquio por su proximidad con la vía respiratoria, así como cambios secundarios a la oclusión de la trompa por inflamación. <sup>(12)</sup>

En una revisión de la literatura sobre los hallazgos de otitis media en adultos en relación con el RFL, del 2001 al 2013 sugieren que el tratamiento antirreflujo con inhibidores de la bomba de protones (IBP) asociado a medidas antirreflujo parece tener una alta tasa de éxito en otitis media en adultos, sin embargo, al solo presentarse una serie de casos sin controles específicos, la relación entre reflujo y otitis media en adultos permanece incierta. Brunworth y colaboradores, estudiaron la relación del reflujo nasofaríngeo ácido y la disfunción tubaria en adultos. Se realizó el diagnóstico de disfunción tubaria por a) dificultad para equilibrar la presión del oído medio y b) retracción de la membrana o impedanciometría con presión de apertura pico de por lo menos -100 daPa; colocando de forma endoscópica una sonda en nasofaríngeo para la medición de pH métrica de 24 horas, diagnosticando eventos de reflujo con un pH menor a 5.5. Se encontraron episodios más frecuentes de eventos de reflujo nasofaríngeo y un score de los hallazgos de reflujo por endoscopia en promedio mayor en pacientes con DT. <sup>(13)</sup>

El cambio histológico del reflujo biliar en la nasofaringe más común es la formación de folículos linfoides e infiltrado subepitelial, sin embargo estudios experimentales demuestran que la combinación de ácido biliar y pepsina/HCL, comparado con reflujo ácido o biliar únicamente es el que causa un mayor lesión en la función tubaria. <sup>(14)</sup>

## **METODOS Y PRUEBAS DIAGNOSTICAS PARA EL REFLUJO LARINGOFARINGEO**

### **Índice de hallazgos y síntomas de reflujo laringofaríngeo**

Actualmente no existe una herramienta diagnóstica estándar de oro para el RFL. El índice de hallazgos por reflujo (RFS) desarrollado por Belafsky y colaboradores estandariza el diagnóstico, evaluación clínica y eficacia del tratamiento. Es diagnóstico en un 95% de los pacientes con un índice mayor o igual a 7. La escala describe los ocho hallazgos más

frecuentes encontrados en un centro de referencia de voz, los cuales documentan la severidad clínica del RFL, con una escala de 0 (sin hallazgos anormales) a un máximo de 26 (hallazgo peor posible); es fácilmente administrado, completado en menos a 1 minuto, con excelente reproducibilidad inter e intraobservador. Se considera que un valor igual o mayor a 7 indica reflujo laringofaríngeo. (15, 16)

<b>Índice de hallazgos por reflujo</b>	
Pseudosulcus	0: ausente 2: presente
Obliteración del ventrículo	0: ausente, 2: parcial 4: completa
Eritema/hiperemia	0: ausente, 2: solo aritenoides 4: difuso
Edema de pliegue vocal	0: ausente, 1: leve 2: moderado 3: severo 4: polipoideo
Edema laríngeo difuso	0: ausente, 1: leve 2: moderado 3: severo 4: obstructivo
Hipertrofia de la comisura posterior	0: ausente, 1: leve 2: moderada 3: severa 4: obstructiva
Granuloma/tejido de granulación	0: ausente, 2: presente
Moco espeso endolaríngeo	0: ausente, 2: presente

El índice de síntomas por reflujo (RSI) desarrollado por Belafsky y colaboradores, es ampliamente utilizado en el análisis de la percepción de RFL por el paciente; utiliza 9 síntomas sugestivos de reflujo laringofaríngeo con una escala de 0 a 5 de acuerdo a la gravedad de los síntomas, con un puntaje mínimo de 0 y máximo de 45. Se reconoce un índice mayor a 13 indicativo de RFL. (17, 18)

<b>Índice de síntomas de reflujo</b>						
Durante el último mes, ¿Cómo le afectaron los siguientes problemas?						
1. Disfonia o algún problema con su voz	0	1	2	3	4	5
2. Aclaramiento vocal / carraspera	0	1	2	3	4	5
3. Exceso de moco excesivo en su garganta o goteo retranasal	0	1	2	3	4	5
4. Dificultad para tragar/pasar alimentos, líquidos o pastillas	0	1	2	3	4	5
5. Tos después de comer o al acostarse	0	1	2	3	4	5
6. Dificultades para respirar, ahogo o atragantamiento	0	1	2	3	4	5
7. Tos fastidiosa o molesta	0	1	2	3	4	5
8. Sensación de nudo, masa o aguja en la garganta	0	1	2	3	4	5
9. Sensación de ardor de estomago, indigestión, reflujo acido	0	1	2	3	4	5

### **Impedanciometría – pH metría multicanal intraluminal**

Es el método diagnóstico más confiable pero poco utilizado como prueba diagnóstica por otorrinolaringólogos. Existen diferentes protocolos para la colocación de electrodos en el lumen esofágico, tampoco existe un criterio establecido para diagnosticar el RFL. Los criterios más utilizados son: colocación del electrodo proximal 1 cm por debajo o 1-3 cm por arriba del esfínter esofágico superior, electrodo distal a 5 cm por arriba del esfínter esofágico inferior, durante un monitoreo de 24 horas se considera anormal 1 o más episodios de reflujo en pacientes con síntomas de RFL. <sup>(6)</sup>

### **Detección de pepsina y tripsina**

El análisis por ELISA o Western blot de pepsina y tripsina en mucosa laringe o saliva presentan una sensibilidad del 64% y especificidad del 68% para el diagnóstico de RFL, sin embargo, su lugar como método diagnóstico en RFL permanece desconocido.

## **METODOS Y PRUEBAS DIAGNOSTICAS PARA LA DISFUNCION TUBARIA**

La valoración clínica de la membrana timpánica, manibras de Valsalva y Toynbee así como la otoscopia neumática son maniobras fácilmente realizadas.

### **Impedanciometría**

Prueba objetiva para evaluar el estado del oído medio, con una frecuencia mayor a 226 Hz, se introduce un sensor al conducto auditivo externo, el cual transmite un tono hacia el oído medio, emitiendo energía acústica con representación gráfica de la movilidad del sistema tímpano-osicular, al ser sometido a presiones positivas y negativas mediante un analizador de oído medio. La timpanometría mide la movilidad de la membrana timpánica y la presión del oído medio, graficando sus resultados mediante un timpanograma, de acuerdo a la clasificación de timpanogramas, una curva tipo C indica una presión de apertura negativa de la trompa (valores mayores a - 50 y - 50 daPa en adultos), sin embargo, los valores normales no excluyen del todo la posibilidad de una disfuncionalidad de la trompa, por lo que se recomienda la realización de pruebas dinámicas para su estudio. En tímpanos íntegros, se realiza la prueba de Williams, la cual valora de forma dinámica la funcionalidad de la

trompa. Se realiza un primer timpanograma, a continuación se le pide al paciente que realice una maniobra de deglución, realizando un segundo timpanograma, que varía hacia presiones negativas, a continuación se le pide al paciente otra maniobra de deglución, realizando un tercer timpanograma el cual varía hacia presiones positivas; durante la función tubaria normal existe una variación de presión en 10-15 daPa tras cada una de las maniobras. (19, 20)

Se identifica un cuestionario de evaluación de la disfunción tubaria (ETDQ-7) el cual incluye 7 preguntas sobre síntomas óticos, de acuerdo a la severidad de los síntomas, desde “sin problema” hasta “problema severo”, y que es capaz de discriminar entre pacientes con DT y sin la patología a un punto de corte de 14.5, presenta una sensibilidad del 100% y una especificidad del 100% en el diagnóstico de DT crónica obstructiva. (21, 22, 23)

<b>ETDQ-7. Evaluación de la disfunción tubaria crónica obstructiva</b>							
En el último mes, ¿Cómo le han afectado los siguientes problemas?							
1. Presión en los oídos?	1	2	3	4	5	6	7
2. Dolor de oídos?	1	2	3	4	5	6	7
3. Sensación de que los oídos están tapados/con agua?	1	2	3	4	5	6	7
4. Molestias en los oídos como cuando tienes resfriado/sinusitis?	1	2	3	4	5	6	7
5. Sensación de crujido, crepitación o chasquido en los oídos?	1	2	3	4	5	6	7
6. Sensación de zumbido/campanitas en el oído?	1	2	3	4	5	6	7
7. Sensación de estar sordo?	1	2	3	4	5	6	7
						Total:	

La escala de inflamación de la trompa de Eustaquio está basada en la valoración del estado de inflamación de la mucosa del orificio nasofaríngeo y la función de la trompa, el estado de la mucosa podría ser: edema, eritema, mucosidad (viscosidad y cantidad) hiperplasia linfoide en empedrado, entre otras, evaluándose en posición de reposo y en la dilatación activa. (24, 25, 26)

<b>Escala de inflamación de la trompa de Eustaquio</b>
1. Mucosa normal /Dilatación normal
2. Leve inflamación de la mucosa/sin compromiso aparente de dilatación
3. Moderada inflamación de la mucosa, algún compromiso de la dilatación
4. Mucosa severamente inflamada, incapaz de dilatar la trompa

## TRATAMIENTO DEL REFLUJO FARINGOLARÍNGEO

### Modificaciones en el estilo de vida y dieta

Se ha comprobado la efectividad de estas intervenciones en pacientes con ERGE, y que pueden ser efectivas en el RFL.

- Existe una asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y el ERGE. La obesidad (IMC >30kg/m<sup>2</sup>) y el sobrepeso (BMI 25-30kg/m<sup>2</sup>) están asociados con ERGE. La obesidad podría modificar la morfología y fisiología de la unión gastroesofágica, disrupción del EEI y el diafragma, así como generando incompetencia del EEI; aunque la pérdida de peso se ha relacionado con la mejoría de síntomas de ERGE, aún no hay datos que determinen si la pérdida de peso mejora el RFL.
- Hábitos alimenticios. No cenar muy tarde por la noche, evitar la ingestión de alimentos con alto contenido en grasa y chocolates (ya que estos disminuyen el vaciamiento gástrico y reducen la presión del EEI), evitar alimentos picantes (daño directo en la mucosa), jugo de naranja, bebidas carbonatadas (disminución de la presión del EEI), café (precipita los episodios de reflujo), entre otros.
- Consumo de tabaco y alcohol. El tabaquismo por más de 20 años aumenta el riesgo de reflujo en un 70% en comparación con no fumadores, esta relacionado con la disminución de la presión del EEI, disminución de la secreción de saliva y por lo tanto, del aclaramiento de ácido. El consumo de alcohol precipita los episodios de pirosis, no existiendo diferencia entre los diferentes tipos y cantidad de bebidas (whiskey, vodka, cerveza o vino).
- Posición al dormir. Durante el periodo de sueño se disminuye la frecuencia de deglución, salivación y el reflejos protectores al reflujo; la elevación de la cabecera de 15-20 cm puede disminuir la exposición ácida y acortar los periodos de reflujo.

- El ejercicio físico de al menos 30 minutos al día disminuye el riesgo de síntomas por ERGE, generalmente asociado a la disminución de peso. <sup>(7)</sup>

## **Terapia médica**

Debido a la falta de una prueba diagnóstica disponible, la prueba terapéutica puede representar el primer paso para confirmar y tratar el RFL. Al momento, no existe un protocolo establecido como el más efectivo, algunos estudios recomiendan los IBP (inhibidores de la bomba de protones) como el omeprazol por un periodo de 3 - 6 meses, con una respuesta de mejoría del 50% del RSI posterior al tratamiento, reducción de 5-10 puntos del RSI o reducción de ambos, RSI <13 o RFS < 7. La terapia con IBP es considerado el pilar en el tratamiento antirreflujo, siendo el grupo más efectivo, se encuentran disponibles: omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol y lansoprazol; alteran el pH gástrico al inhibir de manera específica la bomba de hidrogeniones (H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa) de la célula parietal gástrica, aumentando de esta manera el pH gástrico e inactivando las enzimas gástricas. La dosis como terapia antirreflujo es variable en dosis (20-80mg) y en tiempo de duración, la recomendación IBP 2 veces al día durante 2 a 6 meses podría mejorar RSI en 2 meses, mientras que la mejoría del RFS podría tomar 6 meses o más. En caso de presentar mejoría sintomática, la estrategia de disminuir la dosis (una vez al día de IBP) seguido de la disminución de la dosis/ intervalo de administración es altamente recomendada. <sup>(7)</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

El tratamiento y el adecuado control de la sintomatología del reflujo laringofaríngeo es de vital importancia para el otorrinolaringólogo, debido a que la persistencia de la misma se ha asociado a problemas otológicos y aún con escasos estudios que sugieren la afección del funcionamiento tubario. Debido a que en nuestro servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Centro Médico Nacional La Raza se ha identificado una prevalencia alta de pacientes con reflujo laringofaríngeo de al menos 10 a la semana, es importante diagnosticar, tratar y prevenir secuelas de esta enfermedad en las vías respiratorias altas, enfocandonos a los síntomas y signos de disfunción tubaria como un

primer estudio para identificar si se encuentra afectada o no, y si existe mejoría con el tratamiento antireflujo.

Debido a la teoría de la disfunción tubaria obstructiva por inflamación crónica de la apertura de la trompa de Eustaquio asociada al reflujo laringofaríngeo, en este estudio se pretende identificar el efecto del tratamiento de reflujo faringolaríngeo con medidas antireflujo y omeprazol en la función tubaria después del tratamiento; ya que el manejo oportuno de esta patología disminuiría la incidencia de enfermedades del oído medio, como la hipoacusia asociada, otitis medias y atelectasia de oído medio.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el efecto del tratamiento con omeprazol y medidas antirreflujo en la disfunción tubaria secundaria a reflujo laringofaríngeo en pacientes adultos?

## **OBJETIVO:**

Identificar el efecto del tratamiento con omeprazol y medidas antirreflujo en la disfunción tubaria secundaria a reflujo laringofaríngeo en pacientes adultos (a través de cuestionario, evaluación endoscópica y estudios de funcionamiento tubario).

## **HIPOTESIS**

El tratamiento con omeprazol y medidas antirreflujo en la disfunción tubaria secundaria a reflujo laringofaríngeo en pacientes adultos mejora en al menos un 50%. <sup>(7)</sup>

## VARIABLES

### INDEPENDIENTE

#### **Tratamiento con Omeprazol y medidas antireflujo**

*Definición conceptual:* omeprazol es antisecreto y antiulceroso. Es un inhibidor específico de la bomba de hidrogeniones en la célula parietal gástrica. Es una base débil, que se concentra y pasa a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos intracelulares de la célula parietal, inhibiendo en ellos a la enzima H<sup>+</sup>- K<sup>+</sup>-ATPasa, es decir, a la bomba de protones. Medidas antireflujo condiciones que se requieren dietéticas y medidas generales para evitar el reflujo gastroesofágico. La dosificación oral con 20 mg de omeprazol una vez al día produce una rápida y efectiva inhibición de la secreción ácida gástrica diurna y nocturna, consiguiéndose un efecto máximo en los cuatro primeros días de tratamiento. Omeprazol es lábil en presencia de pH ácido, por esto, se administra en forma de gránulos con recubrimiento entérico y encapsulado.

*Definición operacional:* para este estudio se proporcionará de la farmacia del IMSS, que forma parte del protocolo habitual con estos pacientes, a dosis de 20 mg vía oral cada 12 hrs durante 60 días, se corroborará por cantidad de pastillas, y se medirá el apego a tratamiento mediante un diario de ingesta de medicamento.

*Indicadores:* número de capsulas que paciente se tomó, con ingesta de al menos un 80%, definiéndose como presente o ausente.

*Escala de medición:* nominal dicotómica

### DEPENDIENTES

#### **Disfunción tubaria**

*Definición conceptual:* Condición en la que existe una alteración en la función fisiológica normal de la trompa de Eustaquio, con alteración del equilibrio de la presión y ventilación del oído medio, aclaramiento mucociliar y protección del oído medio, que puede ser detectada tanto clínicamente por interrogatorio mediante el cuestionario de evaluación de la disfunción tubaria (ETDQ-7) por como por estudios paraclínicos de timpanometría. <sup>(26)</sup>

*Definición operacional:* El cuestionario de evaluación de la disfunción tubaria (ETDQ-7) valorará de forma cualitativa la disfunción tubaria, mediante el uso de 7 preguntas relativas a

la patología, se otorgará un valor de 0 a 7 de acuerdo a la severidad de los síntomas, desde “sin problema” hasta “problema severo”, se describe como anormal un hallazgo mayor a 14.5. Se realizará el estudio de timpanometría al aplicar una presión de 226 daPa con la sonda. Presencia de curva C de Jerger durante timpanometría, o en presencia de una curva A o As asociado a una diferencia de presiones de apertura <15 daPa en las pruebas de función tubaria a maniobras activas (en la prueba de Williams). Estos se realizaran en los equipos (Modelo 651, Marca Grason Stailler, USA) por un solo médico colaborador previa estandarización.

Cuestionario de evaluación de los síntomas de disfunción tubaria. Los síntomas valorados son:

<b>ETDQ-7. Evaluación de la disfunción tubaria crónica obstructiva</b>							
En el último mes, ¿Cómo le han afectado los siguientes problemas?	1	2	3	4	5	6	7
1. Presión en los oídos?	1	2	3	4	5	6	7
2. Dolor de oídos?	1	2	3	4	5	6	7
3. Sensación de que los oídos están tapados/con agua?	1	2	3	4	5	6	7
4. Molestias en los oídos como cuando tienes resfriado/sinusitis?	1	2	3	4	5	6	7
5. Sensación de crujido, crepitación o chasquido en los oídos?	1	2	3	4	5	6	7
6. Sensación de zumbido/campanitas en el oído?	1	2	3	4	5	6	7
7. Sensación de estar sordo?	1	2	3	4	5	6	7
	Total:						

<b>Timpanometría</b>	OD	VALOR	OI	VALOR
Tipo de Curva				
Prueba de Williams positiva para disfunción				

*Indicador:* Presente o ausente y valor numérico cuantitativo (tanto por cuestionario de síntomas como por timpanometría y prueba de Williams) (valor numérico mayor a 7 por cuestionario y el valor numérico de la diferencia de presión).

*Escala de medición:* nominal dicotómica y cuantitativa continua.

### **Evaluación endoscópica de la porción faríngea de la tuba:**

*Definición conceptual:* En la valoración endoscópica de la porción faríngea de la tuba se valora en reposo el estado de la mucosa, y en la deglución.

*Definición operacional:* Se visualizará la porción faríngea de la tuba auditiva mediante una endoscopía rígida de 30 grados, previa anestesia local para reportar los siguientes hallazgos: edema, eritema, mucosidad (viscosidad y cantidad) hiperplasia linfoide en empedrado, entre otras, posteriormente se solicita al paciente la fonación o deglución para la valoración de la dilatación activa de la trompa, se otorga un puntaje de acuerdo a la siguiente escala:

<b>Escala de inflamación de la trompa de Eustaquio por endoscopía</b>		
(P: presente o A: ausente)		
1. Mucosa normal /Dilatación normal	Derecha	Izquierda
2. Leve inflamación de la mucosa/sin compromiso aparente de dilatación		
3. Moderada inflamación de la mucosa, algún compromiso de la dilatación		
4. Mucosa severamente inflamada, incapaz de dilatar la trompa		

*Indicador:* presente o ausente y de acuerdo a la severidad.

*Escala de medición:* nominal dicotómica y ordinal de acuerdo a los hallazgos de la escala.

### **Tabaquismo:**

*Definición conceptual:* situación relacionada con el consumo de tabaco que provocan conductas relacionadas con la dependencia.

*Definición operacional:* durante valoración inicial se interroga a paciente sobre tabaquismo activo y pasivo de acuerdo a la Encuesta Nacional de Adicciones.

*Indicador:* Se expresa el uso o no de tabaco son "S" como respuesta positiva y "N" para respuesta negativa.

*Escala de medición:* nominal dicotómica

## **Alcoholismo**

*Definición conceptual:* el consumo de alcohol que está afectando ya a la salud física o mental (OMS, 1992).

*Definición operacional:* se interroga al paciente sobre ingesta o no de alcohol de acuerdo a la Encuesta Nacional de Adicciones.

*Indicador:* Se expresa la ingesta de alcohol con una "S" como respuesta positiva y "N" para respuesta negativa.

*Escala de medición:* dicotómica

## **TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio clínico, causiexperimental (intragrupo con mediciones antes y después).

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Se captaron 20 pacientes con diagnóstico de reflujo laringofaríngeo (Belafsky igual o mayor a 7 e índice mayor a 13) así como disfunción tubaria uni o bilateral y que cumplieron los criterios de inclusión y que aceptaron participar en el estudio previo consentimiento informado.

A todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio se les realizó el interrogatorio de los síntomas de disfunción tubaria (cuestionario EDTQ-7), endoscopia nasal y timpanometría. Luego se indicó el tratamiento con medidas antirreflujo así como omeprazol a dosis de 20 mg cada 12 horas 30 minutos antes de los alimentos durante 60 días. Se vigiló el apego mensual. Al terminar el tratamiento, se les practicó nuevamente el interrogatorio de los síntomas de disfunción tubaria, endoscópica nasal y timpanometría. El estudio se realizó previa estandarización y registro de los hallazgos por un solo investigador en la evaluación clínica otorrinolaringológica así como por el colaborador de este estudio de la timpanometría. Se les identificaron las características generales y luego se realizó la nasofibroscoopia previo consentimiento del paciente utilizándose la escala de signos laríngeos de Belafsky y el cuestionario de índice de síntomas de reflujo para determinar el diagnóstico de reflujo

faringolaríngeo; los pacientes con resultados mayores a 7 y 13 respectivamente se identificaron con diagnóstico de reflujo faringolaríngeo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**Universo:** Se captaron a 20 pacientes con diagnóstico de reflujo laringofaríngeo (Belafsky con diagnóstico igual o mayor a 7 e índice mayor a 13, por síntomas e índice de hallazgos) así como disfunción tubaria uni o bilateral y que cumplieron los criterios de inclusión, del servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y cuello que acudieron de junio a agosto del 2019.

### **Criterios de selección:**

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con presencia de disfunción tubaria y diagnóstico de reflujo faringolaríngeo.

### **Criterios de exclusión:**

Tabaquismo, pacientes con tratamiento previo con omeprazol 3 meses, rinosinusitis aguda o crónica, rinitis aguda o crónica, uso crónico de fármacos vasoconstrictores, deformidades craneofaciales, otitis media crónica/aguda, perforación de membrana timpánica y otitis media serosa.

### **Criterios de eliminación:**

Pacientes que no continuaron con tratamiento o no acudieron a revisión.

### **Procedimientos:**

Se llevó a cabo mediante entrevista guiada por cuestionario, exploración física así como la timpanometría, en el siguiente orden, con previa estandarización y validación de los procedimientos:

1. Síntomas de disfunción tubaria (cuestionario EDTQ-7). Se interrogaron de manera intencionada la presencia de síntomas óticos sugestivos de disfunción tubaria, aplicando la escala de síntomas de disfunción tubaria (ETDQ-7), resultados mayores a 14.5 se consideran anormales.
2. Se realizaron una evaluación endoscópica mediante fibroscopio flexible de la porción faríngea de la trompa de Eustaquio, previa anestesia local nasal con xilocaína simple,
3. con visualización en reposo de las cualidades de la mucosa nasal, valorando la presencia o ausencia de edema, eritema, mucosidad (viscosidad y cantidad de moco) y mucosa en empedrado, posteriormente en dilatación activa solicitando al paciente deglución, bostezo y fonación. Se proporcionó un puntaje de acuerdo a los hallazgos encontrados de 1 a 4.
4. Valoración de disfunción tubaria. Mediante prueba de timpanometría en ambos oídos, se diagnosticó disfunción tubaria a los pacientes que presenten una curva C de Jerger, una curva A o As con una prueba de función tubaria a maniobras activas presenten una diferencia entre apertura de la trompa <15.
5. Se proporcionó el tratamiento con omeprazol 20 mg vía oral cada 12 horas, 30 minutos previos a los alimentos durante 60 días. Se explicaron verbalmente y otorgó de forma escrita las medidas higiénico dietéticas del tratamiento.

### **Procesamiento de datos:**

Los resultados de los cuestionarios y de cada una de las determinaciones se registraron en la hoja de recolección de datos, y luego se concentraron en una hoja de cálculo (Excel 2000) para su análisis estadístico (SPSS Inc, Chicago IL)CSS, Statsof). El responsable de concentrar y resguardar la información fue el investigador responsable y los mecanismos para garantizar la confidencialidad y estos aspectos estadísticos.

## **Análisis estadístico**

Se realizó de acuerdo a la distribución de los datos para comparar las evaluaciones antes y después del tratamiento U de Mann Whitney o T de Student para una muestra. Se considerará significativa una  $p < 0.05$ .

## **Tamaño de la muestra**

Se calculó el tamaño de la muestra con la fórmula para el tamaño de una sola población para una diferencia de al menos el 50% en los cuestionarios entre la medición basal y posterior al tratamiento,<sup>(7)</sup> con un intervalo de confianza del 95% y una potencia del 0.8. Total 17 pacientes más 20% de posibles pérdidas.

## **Consideraciones éticas**

El proyecto de investigación fue evaluado por la Comisión de Investigación Científica del IMSS. La propuesta y la ejecución del estudio se efectuaron respetando la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y su reglamento en materia de Investigación para la Salud y las Normas del Instituto Mexicano del Seguro Social. No viola ninguno de los principios básicos para la investigación en seres humanos, establecidos por la declaración de la Asamblea Mundial del Tratado de Helsinki, Finlandia, ni sus revisiones de Tokio, Hong-Kong, Venecia y Edimburgo.

De acuerdo con la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud, Artículo 17, (Ley general en salud, 1986) este estudio representa una investigación con riesgo mínimo por lo que se solicitó el consentimiento por escrito, se aplicó un cuestionario donde no se trataran aspectos sensitivos de la conducta y los estudios que se realizan forman parte del protocolo habitual de los pacientes con disfunción tubaria y del reflujo laringofaríngeo.<sup>(27)</sup>

Se solicitó el consentimiento escrito, de acuerdo a las guías para la conducción de investigaciones que involucran sujetos humanos de los institutos nacionales de salud de los Estados Unidos. Los pacientes no recibirán pago por su participación en el estudio ni beneficio directo por participar en él. Se garantizará la confidencialidad y anonimato a los pacientes en la ejecución de las mismas en el manejo de su información. El estudio fue realizado por personal capacitado y con la participación de médicos. Se solicitó por el investigador, el consentimiento escrito para obtener la información por medio de entrevista a los pacientes con diagnóstico de reflujo faringolaríngeo y disfunción tubaria. La difusión de la información generada de este estudio se realizará en conformidad al artículo 15 de la declaración de la UNESCO en Bioética y Derechos Humanos que establece que los beneficios resultantes de toda investigación científica y sus aplicaciones deberían compartirse con la sociedad en su conjunto y en el seno de la comunidad internacional, en particular con los países en desarrollo. <sup>(28)</sup>

## Resultados

Se identificaron las siguientes características generales de los 20 pacientes: prevalencia del género femenino 16 (80%), con edad mínima de 43 y máxima de 74 (promedio de 60 años, DE 10.2). Únicamente 5 pacientes (15%) se encontraban en su peso ideal, el resto de los pacientes (15, 75%), se encontraba en algún grado de obesidad o sobrepeso.

Las 3 principales comorbilidades encontradas fueron hipertensión arterial sistémica 7 pacientes (35%), diabetes mellitus 4 pacientes (20%) e hipotiroidismo 4 pacientes (20%). Ninguno de los participantes presentaba tabaquismo actual y solo 1 (15%) de los participantes presentaba consumo actual de alcohol. Tabla 1.

**Tabla 1 Principales características de los pacientes**

	Promedio	DE	Mínima	Máxima
<b>Edad (años)</b>	60	10.2	43	74
<b>Peso (kg)</b>	68.25	10.9		
	<b>Mediana</b>			
<b>Talla (cm)</b>	155.5		150	168
<b>IMC</b>	2.2		2.9	3.4
	N (%)			
<b>Género</b>	Masculino 4 (20%) Femenino 16 (80%)			
<b>Tabaquismo</b>	0 (0%)			
<b>Alcoholismo</b>	1 (5%)			
<b>Diabetes mellitus</b>	4 (20%)			
<b>Hipertensión</b>	7 (35%)			
<b>Hipotiroidismo</b>	4 (20%)			
<b>Sobrepeso/obesidad (IMC)</b>	15 (75%)			

IMC: Índice de masa corporal

A los pacientes seleccionados se les otorgó manejo médico con omeprazol 20 mg vía oral cada 12 horas, 30 minutos previos a los alimentos durante 60 días. Se explicaron verbalmente y de forma escrita las medidas higiénico dietéticas del tratamiento antirreflujo.

Doce pacientes (60%) desconocían las características de las medidas generales antirreflujo antes del estudio, el resto de los pacientes sí tenían conocimiento de las medidas antirreflujo y no tenían un adecuado apego a las mismas.

Se concertó una cita posterior al término del tratamiento para la medición de síntomas, la valoración endoscópica se realizó con endoscopio rígido de 0 y 35 grados y con endoscopio flexible de 0 grados, y la valoración por timpanometría.

Al interrogatorio, se excluyeron del estudio los pacientes que no siguieron la dosis recomendada de omeprazol, los que no realizaron las medidas generales y los que presentaron cuadro agudo sinonasal. Como medida general antirreflujo se observó una pérdida ponderal de 1 a 2 kg en 3 pacientes (15%). Total de pérdidas 5 (19%) porque no completaron el seguimiento y no interfiere con los resultados.

El índice de síntomas de reflujo mejoró en los pacientes luego del tratamiento con omeprazol cuando se comparó antes y después del tratamiento médico y medidas generales (mediana 22.5 vs 12), con diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) (Wilcoxon). Con respecto al índice de hallazgos de reflujo laringofaríngeo también mejoró luego del tratamiento médico con omeprazol y medidas generales antirreflujo cuando se compararon antes y después del tratamiento (mediana 9.5 vs 6), presentó una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.001$ ) (Wilcoxon). Tabla 2.

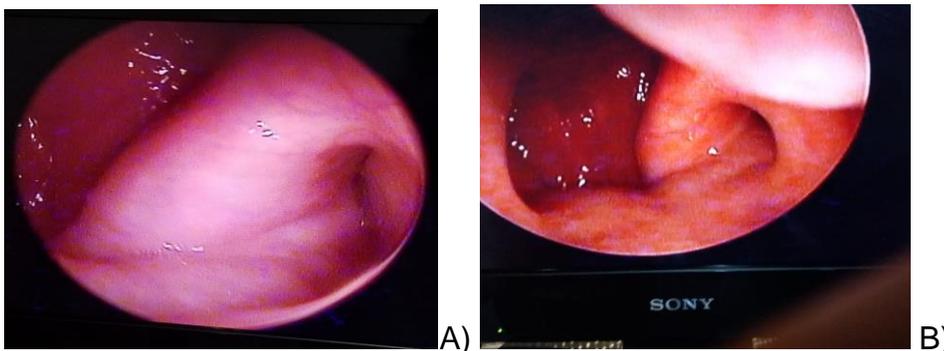
Tabla 2. Resultados de las escalas.

	Valores Pretratamiento					Valores Postratamiento				
	Mediana	P1	P3	Mínimo	Máximo	Mediana	P1	P3	Mínimo	Máximo
Índice de síntomas de reflujo	22.5	17	27	13	40	12	11.2	17.7	8	24
Índice de hallazgos por reflujo	9.5	8	12	7	14	6	4.2	8.7	2	13
Cuestionario de evaluación de síntomas de disfunción tubaría	14.5	3.2	24	0	39	5	2.2	12.7	0	21
Escala de inflamación de trompa de Eustaquio por endoscopia OD	3	2	3	2	4	2	1	3	1	4
Escala de inflamación de	3	2	3	2	4	2	1	3	1	4

En cuanto al cuestionario de evaluación de síntomas de disfunción tubaria se encontró una mejoría del tratamiento médico antes y después (mediana 14.5 vs 5), con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ) (Wilcoxon).

Respecto a la evaluación endoscópica de la apertura de la trompa de Eustaquio, se encontró una mejoría con diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) antes y después del tratamiento médico (mediana 3 vs 2) en ambos oídos (Wilcoxon). Figura 1.

Figura 1. Evaluación endoscópica de la tuba auditiva o trompa de Eustaquio.



A) Valoración dinámica de la trompa de Eustaquio durante la deglución, en donde se observa leve edema de la mucosa, con moco en el interior de la apertura y sin llegar a la dilatación de la misma (grado 3). B) Se observa la mucosa de la trompa lisa, con apertura de la misma (grado 1).

En cuanto a la valoración de la disfunción tubaria, mediante la prueba de timpanometría en ambos oídos, se diagnosticó disfunción tubaria a los pacientes que presentaron una curva C de Jerger o una curva A/As con una prueba Williams positiva, encontrando 38 oídos con diagnóstico disfunción tubaria (19 derechos y 19 izquierdos) pretratamiento. Posterior al tratamiento con omeprazol y medidas generales antirreflujo, se encontró en un total de 9 oídos mejoría de la función tubaria (23%), 6 derechos y 3 izquierdos, sin diferencia estadísticamente significativa  $p > 0.05$  (prueba de McNemar). Tabla 3.

**Tabla 3. Mediciones de la escala visual de disfunción tubaria por endoscopia.**

	<b>Disfunción tubaria Número</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Ausencia de disfunción tubaria Número (%)</b>	
<b>Pretratamiento</b>	<b>38</b>	<b>100%</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>
<b>Postratamiento</b>	<b>29</b>	<b>76%</b>	<b>9</b>	<b>23%</b>

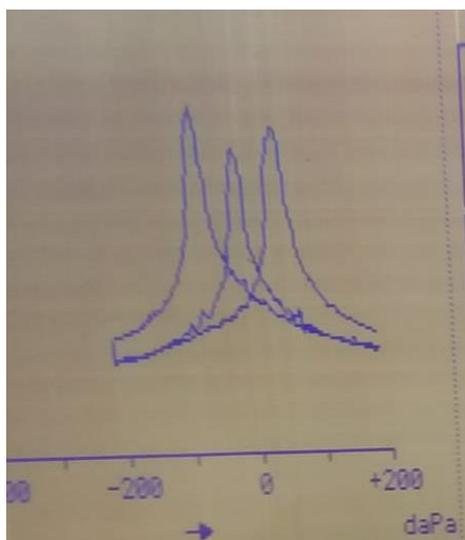


Figura 2. Prueba de función tubaria a maniobras activas (prueba de Williams) posterior al tratamiento, presentando una diferencia entre apertura de la trompa >15

## Discusión

El propósito de este estudio fue identificar el efecto del tratamiento con omeprazol vía oral con dosis de 20mg cada 12 horas durante 60 días y medidas antirreflujo en la disfunción tubaria secundaria a reflujo laringofaríngeo en pacientes adultos.

En la literatura a nivel mundial se encuentra establecida la terapia para el reflujo faringolaríngeo, considerándose los inhibidores de la bomba de protones como pilar del tratamiento, en este estudio se encontró una disminución del índice de síntomas de reflujo (RSI) de 10.5 puntos (22.5 a 12 puntos en la mediana), correspondiendo a lo que se presenta en literatura posterior al tratamiento con una disminución del RSI de 5-10 puntos. En cuando a la valoración endoscópica del RFL posterior al tratamiento con omeprazol y las medidas generales, se encontró una mejoría con diferencia estadísticamente significativa, disminuyendo 3.5 puntos el score en la mediana (9.5 vs 6,  $p=0.001$ ) hasta un score de normalidad. (7)

Como se ha comentado anteriormente, el diagnóstico de disfunción tubaria por medio de timpanometría se realizó en 38 oídos, en su contraparte aplicando el cuestionario de evaluación de disfunción tubaria crónica obstructiva (ETDQ-7) se diagnosticaron 10 pacientes (50%) previo al tratamiento médico. McCoul, et al mencionan que con un punto de corte óptimo  $>14.5$  el ETDQ-7 provee una sensibilidad 100% y especificidad del 100% de disfunción tubaria obstructiva lo que en nuestro estudio no correspondió.

En la endoscopia inicial de la trompa de Eustaquio, se realizó la valoración del estado de inflamación de la mucosa y la dilatación de la trompa de Eustaquio, tanto en estado estático como en estado dinámico. Para los 40 oídos evaluados, el grado mínimo de inflamación de la mucosa encontrado fue: 2 (mucosa levemente inflamada, sin compromiso aparente de la dilatación) y el grado máximo de inflamación de la mucosa fue 4 (mucosa severamente inflamada, incapaz de dilatar).

En la valoración posterior al tratamiento antirreflujo se encontró una mejoría endoscópica estadísticamente significativa ( $p<0.05$ ), así como en la valoración del ETDQ-7 ( $p<0.01$ ); sin

embargo, en la valoración por timpanometría no mostró resultados estadísticamente significativos  $p > 0.05$  (prueba McNemar).

White et al, en un modelo animal en ratas con exposición de reflujo ácido en la nasofaringe, presentaron deterioro progresivo de la función ventilatoria y del aclaramiento mucociliar de la TE, demostrando así el desarrollo de disfunción tubaria, en este estudio se ofreció un tratamiento considerado en la literatura como un tratamiento farmacológico efectivo para signos y síntomas del reflujo laringofaríngeo, asociado a las medidas generales (cambio en el estilo de vida, dieta, etc).

En este estudio no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría de la disfunción tubaria por timpanometría  $p > 0.05$  (Prueba de McNemar) esto pudiera deberse a: 1. Falla en el diagnóstico, exclusión o tratamiento de patologías concomitantes. La primera causa de falla en la terapéutica a los inhibidores de la bomba de protones (62.7%) es que los pacientes no tengan un adecuado control de su tratamiento, en caso de resistencia a largo plazo, se tendrían que considerar otras enfermedades laringofaríngeas como diagnóstico diferencial. En este estudio se incluyeron dos pacientes con artritis reumatoide, mencionado en la literatura del 25-30% de estos pacientes presentan involucro de la laringe, presentando disfonía, disfagia o globus faríngeo en síntomas, y eritema-edema de aritenoides, anquilosis y nódulos submucosos (6). 2. Pacientes con reflujo biliar tratados con inhibidores de la bomba de protones hayan incrementado el pH del estómago, pudiendo favorecer la actividad de la tripsina en la mucosa de la vía aérea superior, conduciendo al empeoramiento de la enfermedad. 3. Falla en la valoración endoscópica.

En el estudio de Kivekäs *et al* en donde la valoración de la inflamación de mucosa de la trompa de Eustaquio se realizó por medio de imágenes estáticas y videoclips de 10 segundos de duración, posteriormente Poe, *et al* analizaron los movimientos dilatatorios en cámara lenta de la tuba auditiva, en donde encontraron anormalidades musculares verdaderas tanto en oídos sanos y con patología (movimientos incoordinados, fasciculaciones, hipercontractilidad y limitación de la contractilidad); la limitación de nuestro estudio a endoscopia rígida/flexible sin videoclips/cámara lenta pudiera representar una

limitación para diagnosticar anomalías musculares como causa complementaria de disfunción tubaria.

El presente estudio como cualquier otro cuenta con debilidades (diseño causiexperimental con un tamaño pequeño de pacientes), se requerirán otros estudios con mayor número de pacientes, un grupo control o adicionar grabación en cámara lenta para mejorar el entendimiento clínico y de investigación.

## **Conclusiones**

El omeprazol a dosis de 20mg vía cada 12 horas durante 60 días asociado a medidas generales antirreflujo mejoran los signos y síntomas del reflujo laringofaríngeo mediante el índice de síntomas por reflujo y el índice de hallazgos de reflujo, así como los síntomas de disfunción tubaria mediante el cuestionario de disfunción tubaria crónica obstructiva (ETDQ-7).

El tratamiento otorgado demostró una mejoría estadísticamente significativa en la valoración por síntomas y endoscópica de reflujo, así como del cuestionario de evaluación de síntomas de disfunción tubaria y del estado de la inflamación de la mucosa de la trompa de Eustaquio, pero no se identificó mejoría de la disfunción tubaria por timpanometría.

## Bibliografía

1. Sudhoff H, Mueller S. Treatment of pharyngotympanic tube dysfunction. *Auris, Nasus & Larynx*. Vol. 45, 207-2014, 2018.
2. Schilder A, Bhutta M, Butler C, Holy C, Levine L, Kvaerner K, et. al. Eustachian Tube Dysfunction: Consensus Statement on Definition, Types, Clinical presentation and Diagnosis. *Clinical Otolaryngology*. Vol. 40, 407-411, 2015.
3. Tysome J, Sudhoff H. The Role of the Eustachian Tube in Middle Ear Disease. *Advances in Hearing Rehabilitation. Adv in Otorhinolaryngol*. Vol 81, 146–152, 2018
4. Poe D, Handzel O. Diagnosis and Management of the Patulous Eustachian Tube. En *Otologic Surgery*. Tercera edición. Philadelphia. Elsevier, 93-105, 2010
5. Vakil N, Zanten S, Kahrilas P, Dent J, Jones R et. al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *American Journal of Gastroenterology*. Vol. 101, 1900-1920, 2006.
6. Lechien J, Saussez S, Karkos P. Laryngopharyngeal Reflux Disease: Clinical Presentation, Diagnosis and Therapeutic Challenges in 2018. *Current Opinion in Otolaryngology Head Neck Surgery*. Vol. 26, 392-402, 2018.
7. Martinucci I, Bortoli N, Savarino E, Nacci A, Romeo O, Bellini M et. al. Optimal treatment of laryngopharyngeal reflux disease. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. Vol. 4, 287-301, 2013.
8. Ford C. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux. *JAMA*. Vol. 294, 1534-1540, 2005.
9. Sone M, Kato T, Nakashima T. Current Concepts of Otitis Media in Adults as a Reflux-Related Disease. *Otology & Neurotology*. Vol. 34, 1013-1017, 2013.
10. Ochoa A, De Alba M, Duran L. Reflujo faringolaríngeo en pacientes con disfunción tubárica. *Anales de Otorrinolaringología Mexicana*. Oct; 63 (4) 43-48. 2018
11. White D, Heavner B, Hardy S, Prazma J. Gastroesophageal Reflux and Eustachian Tube Dysfunction in an Animal Model. *The Laryngoscope*. Vol. 112, 955-961, 2002.
12. Mine Z, Sari M, Uneri C, Midi A, Tugtepe H. Histologic Changes in Eustachian Tube Mucosa of Rats After Exposure to Gastric Reflux. *The Laryngoscope*. Vol 118. 849-853, 2008.
13. Brunworth J, Mahboubi h, Garg R, Johnson B, Brandon B, Djalilian H. Nasopharyngeal Acid Reflux and Eustachian Tube Dysfunction in Adults. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. Vol 126 (6), 415-419, 2014.
14. Kilic E, Gereck M, Karakoc O, Gamsizkan M. Effects of acidic and nonacidic reflux on the Eustachian tube: An animal experiment. *Ear Nose and Throat*; 97(12), 21-27, 2018
15. Belafsky P, Postma G, Koufman J. The Validity and Reliability of the Reflux Finding Score (RFS). *The Laryngoscope*. Vol. 111, 1313-1317, 2001.
16. Abou-Ismael A, Vaezi M. Evaluation of Patients with Suspected Laryngopharyngeal Reflux: A Practical Approach. *Current Gastroenterology Reports*. Vol 13, 213-218, 2011.
17. El-Sayed M. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis and treatment of a controversial disease. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. Vol. 8, 28-33, 2008.
18. Belafsky P, Rees C. Laryngopharyngeal Reflux: The Value of Otolaryngology Examination. *Current Gastroenterology Reports*. Vol. 10, 278-282, 2008.
19. Gil-Carcedo E, Gil-Carcedo M, Vallejo A. Exploración Clínica del Oído. En *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. Segunda edición. Editorial Médica Panamericana, 1067 – 1084, 2007
20. AEDA. Normalización de las pruebas audiológicas (III): la impedanciometría. *Revista electrónica de audiología*. Vol. 2 (3), 51-55, 2004
21. Adil E, Poe D. What is the full range of medical and surgical treatments available for patients with Eustachian tube dysfunction? *Current Opinion in Otolaryngology and Head Neck Surgery*. Vol. 22, 8-15, 2014.

22. Schröder S, Lehmann M, Sauzet O, Ebmeyer J, Sudhoff H. A Novel Diagnostic Tool for Chronic Obstructive Eustachian Tube Dysfunction. *The Laryngoscope*, Vol. 125, 703 – 708, 2015.
23. McCoul ED, Anand VK, Christos PJ. Validating the clinical assessment of eustachian tube dysfunction: the Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire (ETDQ-7). *Laryngoscope*;122(5):1137-41, 2012
24. Kivekäs I, Pöyhönen L, Aarnisalo A, Rautiainen M, Poe D. Eustachian Tube Mucosal Inflammation Scale Validation Based on Digital Video Images. *Otology & Neurotology*. Vol 36, 1748 – 1752, 2015.
25. Poe D, Abou-Halawa A, Abdel-Razek O. Analysis of the Dysfunctional Eustachian Tube by Video Endoscopy. *Otology & Neurotology*. Vol. 22, 590-595, 2001
26. Han W, Yoo J, Rah Y, Chang J, Im G, Song J et. al. Analysis of Eustachian Tube Dysfunction by Dynamic Slow Motion Video Endoscopy and Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire in Chronic Otitis Media. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* Vol. 10, No. 4: 315-320, 2017.
27. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud. 1986. Título Segundo. De los aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. Capítulo 1. Artículo 17.
28. UNESCO: Universal Declaration on Bioethics and Human Rights, October 2005([http://portal.unesco.org/shs/en/ev.phpURL\\_ID=1883&URL\\_DO\\_=TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/shs/en/ev.phpURL_ID=1883&URL_DO_=TOPIC&URL_SECTION=201.html))

<b>ANEXO I</b>	
	<b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL</b> <b>UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD</b> <b>COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</b>
<b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)</b>	
<b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>	
<b>NOMBRE DEL ESTUDIO:</b>	<b>“EFECTO DEL TRATAMIENTO CON OMEPRAZOL Y MEDIDAS ANTIREFLUJO EN LA DISFUNCIÓN TUBARIA SECUNDARIA A REFLUJO LARINGOFARINGEO EN PACIENTES ADULTOS”</b>
<b>Patrocinador externo (si aplica):</b>	Ninguno
<b>Lugar y fecha:</b>	Hospital General Centro Médico Nacional La Raza de enero a junio 2019
<b>Número de registro:</b>	_____
<b>Justificación y objetivo del estudio:</b>	En el presente estudio se aplicarán los instrumentos como cuestionarios y equipo de exploración física habitual que se realiza en los pacientes con reflujo laringofaríngeo, esto es cuando el ácido del estómago sube al esófago y la laringe hasta vías aéreas superiores para identificar un mal funcionamiento de la tuba auditiva que se conecta del oído a la parte posterior de la nariz y que puede afectar la ventilación y el funcionamiento del oído, se le otorgará tratamiento con omeprazol y medidas para evitar el reflujo durante 60 días, e identificar si hay mejoría de la función de la tuba auditiva repitiendo las pruebas iniciales
<b>Procedimientos:</b>	Se aplica el cuestionario para evaluar los síntomas de la función tubaria y la exploración física a través de un lente previa anestesia y estudio de timpanometría.
<b>Posibles riesgos y molestias:</b>	Incomodidad a la exploración endoscópica nasal, sensación de arqueo (nausea) durante la realización del estudio.
<b>Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:</b>	Conocer la relación de sus síntomas para poder ofrecer el mejor tratamiento que beneficie su enfermedad encontrada.
<b>Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:</b>	SI
<b>Participación o retiro:</b>	SI
<b>Privacidad y confidencialidad:</b>	SI

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autorizo la realización del estudio

Si autorizo la realización este estudio.

Si autorizo la realización de este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en  
derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

Conocer si existe asociación en la severidad de los  
síntomas en pacientes portadores de reflujo  
laringofaríngeo y disfunción tubaria

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra. Beatriz Montaña Velázquez  
ext.24087

Teléfono: 57245900

Colaboradores:

Dra. Lorena Ursulo Pérez  
ext.24087

Teléfono: 57245900

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx y/o al Comité de Etica en Investigación en Salud de UMAE Hospital General Dr. Gaudencio Gonzalez Garza, CMN La Raza. Av. Jacarandas s/n, col La Raza. Delegación Azcapotzalco, CdMx. Y a la Dirección de Educación e Investigación en Salud. Tel 57245900 ext 24483

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el  
consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

**Clave: 2810-009-013**

## Anexo II

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS CUESTIONARIO APLICADO A PACIENTES PARA EL DIAGNOSTICO DE DISFUNCIÓN TUBARIA Y REFLUJO LARINGOFARINGEO

Nombre: \_\_\_\_\_ NSS: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_

Enfermedades crónicas: \_\_\_\_\_

Cirugías previas \_\_\_\_\_

Fármacos: \_\_\_\_\_

Tabaquismo: \_\_\_\_\_ Consumo de alcohol: \_\_\_\_\_ Alergias \_\_\_\_\_

Tratamiento antirreflujo previo: \_\_\_\_\_

Dieta antirreflujo: \_\_\_\_\_

Variante anatómica: \_\_\_\_\_

Criterios de exclusión.

Rinitis Alérgica \_\_\_ Rinitis Crónica \_\_\_\_\_ RSC /RSC \_\_\_\_\_ Hipertrofia de C. \_\_\_\_\_

Malformaciones craneofaciales \_\_\_\_\_ Membrana timpánica perforada \_\_\_

Uso de descongestionantes nasales \_\_\_\_\_

Cuestionario de evaluación de los síntomas de disfunción tubaria. Los síntomas valorados son:

<b>ETDQ-7. Evaluación de la disfunción tubaria crónica obstructiva</b>							
En el último mes, ¿Cómo le han afectado los siguientes problemas?	1	2	3	4	5	6	7
1. Presión en los oídos?	1	2	3	4	5	6	7
2. Dolor de oídos?	1	2	3	4	5	6	7
3. Sensación de que los oídos están tapados/con agua?	1	2	3	4	5	6	7
4. Molestias en los oídos como cuando tienes resfriado/sinusitis?	1	2	3	4	5	6	7
5. Sensación de crujido, crepitación o chasquido en los oídos?	1	2	3	4	5	6	7
6. Sensación de zumbido/campanitas en el oído?	1	2	3	4	5	6	7
7. Sensación de estar sordo?	1	2	3	4	5	6	7
Total:							

<b>Escala de inflamación de la trompa de Eustaquio por endoscopia</b>		
	(P: presente o A: ausente)	
	Derecha	Izquierda
1. Mucosa normal /Dilatación normal		
2. Leve inflamación de la mucosa/sin compromiso aparente de dilatación		
3. Moderada inflamación de la mucosa, algún compromiso de la dilatación		
4. Mucosa severamente inflamada, incapaz de dilatar la trompa		

<b>Timpanometría</b>	OD	VALOR	OI	VALOR
Tipo de Curva				
Prueba de Williams positiva para disfunción				

Disfunción tubaria presente \_\_\_\_\_ ausente \_\_\_\_\_

### Índice de hallazgos de reflujo

Definición conceptual: Valoración endoscópica de laringe, con los siguientes hallazgos: pseudosulcus, obliteración del ventrículo, eritema o hiperemia, edema de pliegue vocal, edema laríngeo difuso, hipertrofia de comisura posterior, granuloma, moco espeso endolaríngeo, obteniendo un valor máximo de 26, pacientes con un índice mayor a 7 se consideran diagnóstico de RLF.

<b>Índice de hallazgos por reflujo</b>	
Pseudosulcus	0: ausente 2: presente
Obliteración del ventrículo	0: ausente, 2: parcial 4: completa
Eritema/hiperemia	0: ausente, 2: solo aritenoides 4: difuso
Edema de pliegue vocal	0: ausente, 1: leve 2: moderado 3: severo 4: polipoideo
Edema laríngeo difuso	0: ausente, 1: leve 2: moderado 3: severo 4: obstructivo
Hipertrofia de la comisura posterior	0: ausente, 1: leve 2: moderada 3: severa 4: obstructiva
Granuloma/tejido de granulación	0: ausente, 2: presente
Moco espeso endolaríngeo	0: ausente, 2: presente

### Índice de síntomas de reflujo

El índice de síntomas de reflujo valora la intensidad de los siguientes síntomas: disfonía, aclaramiento vocal, descarga retronasal, disfagia, tos después de comer o tos fastidiosa, dificultades para respirar, alteraciones en la sensación laringe y pirosis. Se define con un índice mayor a 13 como anormal

<b>Índice de síntomas de reflujo</b>						
Durante el último mes, ¿Cómo le afectaron los siguientes problemas?						
1. Disfonia o algún problema con su voz	0	1	2	3	4	5
2. Aclaramiento vocal / carraspera	0	1	2	3	4	5
3. Exceso de moco excesivo en su garganta o goteo retronasal	0	1	2	3	4	5
4. Dificultad para tragar/pasar alimentos, líquidos o pastillas	0	1	2	3	4	5
5. Tos después de comer o al acostarse	0	1	2	3	4	5
6. Dificultades para respirar, ahogo o atragantamiento	0	1	2	3	4	5
7. Tos fastidiosa o molesta	0	1	2	3	4	5
8. Sensación de nudo, masa o aguja en la garganta	0	1	2	3	4	5
9. Sensación de ardor de estomago, indigestión, reflujo acido	0	1	2	3	4	5



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



**"Dictamen de Enmienda Aprobada"**

**COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 3502**  
**HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

FECHA: Jueves, 30 de enero de 2020

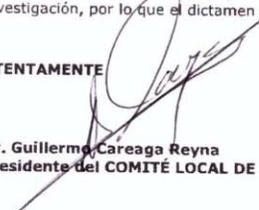
**Dra. Bertha Beatriz Montaña Velazquez**  
**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarte, que la enmienda al protocolo de investigación en salud con título **EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON OMEPRAZOL Y MEDIDAS ANTIREFLUJO EN LA DISFUNCIÓN TUBARIA SECUNDARIA A REFLUJO LARINGOFARINGEO EN PACIENTES ADULTOS** y número de registro institucional: **R-2019-3502-082** que consiste en:

Modificar Alumno

que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **ENMIENDA APROBADA**

**ATENTAMENTE**

  
**Dr. Guillermo Careaga Reyna**  
**Presidente del COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 3502**

 Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL