

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
Luis Guillermo Ibarra Ibarra
ESPECIALIDAD EN:

Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

***Análisis comparativo de la microbiota en pacientes con
otitis media crónica colesteatomatosa y no
colesteatomatosa***

T E S I S

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

P R E S E N T A:

María Fernanda Ochoa Chávez

PROFESOR TITULAR

Dra. Olga Eugenia Beltrán Rodríguez Cabo

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Mauricio González Navarro



Ciudad de México

Junio 2024



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.

***Análisis comparativo de la microbiota en pacientes con
otitis media crónica colesteatomatosa y no
colesteatomatosa***

**DRA. OLGA EUGENIA BELTRÁN RODRÍGUEZ CABO
PROFESOR TITULAR**

**DR. MAURICIO GONZÁLEZ NAVARRO
DIRECTOR DE TESIS**

**DR. RAFAEL FRANCO CENDEJAS
ASESOR DE TESIS**

***Análisis comparativo de la microbiota en pacientes con
otitis media crónica colesteatomatosa y no
colesteatomatosa***

DRA. LYDIA ESTELA ZERÓN GUTIÉRREZ
ENCARGADA DE DESPACHO DE LA DIRECCIÓN
DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. HUMBERTO VARGAS FLORES
SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA

DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL
JEFE DEL SERVICIO DE EDUCACIÓN MÉDICA DE POSGRADO

DEDICATORIAS

A mi papá que me ha apoyado incondicionalmente sin importar el reto a vencer.

A mi hermana Karen, que me ha impulsado a seguir adelante pese a todos los obstáculos que hemos vivido.

A mi hermana Samy, que me ha inspirado a luchar por conseguir todas mis metas.

Ustedes tres son mi motor siempre.

Y a mis amigas y amigos: María Amoroso, Shary Ramírez, Fernanda Mondragón, Angélica Almanza, Raúl Gregg, Alberto Mandujano; que al ser la familia que tuve el privilegio de elegir, siempre han estado acompañándome en cada paso de mi carrera y esta tesis no fue la excepción.

AGRADECIMIENTOS

A mis coerres Karla, Alan y Ricardo; gracias por acompañarme en este tortuoso camino llamado residencia, estamos muy cerca de llegar a la meta.

A la doctora Paola Lynnete, sin su valiosa contribución no habría sido posible juntar las muestras necesarias para realizar este trabajo.

Al doctor Marco Delaye, quien fue de gran ayuda para realizar el análisis estadístico correspondiente en este trabajo.

A los doctores Rafael Franco y Esaú López quienes me apoyaron e impulsaron desde el inicio a desarrollar esta idea hasta poder llevarla a cabo.

A mis maestros, médicos adscritos al servicio de Otorrinolaringología; que me ayudaron a recabar muestras durante sus procedimientos quirúrgicos y creyeron en mí y alimentaron mi ilusión para que este protocolo fuese posible.

Índice

1. Resumen.
2. Introducción.
3. Marco Teórico
4. Justificación
5. Planteamiento del Problema
6. Objetivos
7. Hipótesis
8. Material y Métodos
9. Resultados
10. Discusión
11. Conclusión
12. Bibliografía
13. Anexos

Resumen

Antecedentes: La otitis media crónica (OMC) se trata de una infección que causa daños irreversibles en el oído medio. Se clasifica en dos grandes grupos: OMC con colesteatoma y sin colesteatoma. Se ha propuesto una base fisiopatogénica relacionada con microorganismos; sin embargo no existen actualmente estudios suficientes para definir la microbiota del oído medio ni su papel en la fisiopatogenia de esta enfermedad.

Objetivo: Caracterizar la microbiota del oído medio en pacientes con OMC colesteatomatosa y no colesteatomatosa.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio ambispectivo, observacional y analítico. Se revisaron cultivos de muestras obtenidas en el Instituto Nacional de Rehabilitación y se incluyeron a pacientes con OMC colesteatomatosa, no colesteatomatosa y pacientes con patología no infecciosa de oído medio. Se recabaron datos demográficos de los pacientes, comorbilidades, sangrado en la cirugía y resultado de cultivos microbiológicos para aislamiento de aerobios, anaerobios y hongos.

Resultados: Se incluyeron en total 91 muestras, 23 del grupo de OMC colesteatomatosa, 31 del de OMC no colesteatomatosa y 37 muestras del grupo control. En el grupo control no se obtuvo ningún aislamiento positivo; y al comparar los aislamientos positivos entre los grupos se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0057$). Se encontró una predominancia de bacterias gramnegativas en el grupo de OMC colesteatomatosa, así como *P. mirabilis* como agente causal más común en este grupo.

Discusión: Existe una diferencia entre los aislamientos positivos entre ambos grupos, así como una mayor distribución de especies bacteriana en grupo de OMC colesteatomatosa, lo cual podría correlacionar con la mayor severidad de esta presentación clínica en comparación con la OMC no colesteatomatosa.

Conclusiones: Existe una diferencia en el microbioma del oído medio de pacientes con OMC colesteatomatosa y no colesteatomatosa, con distintos perfiles bacterianos en cada uno de los grupos, lo cual podría estar relacionado con la presentación clínica de esta enfermedad.

Introducción

La microbiota se refiere al conjunto de microorganismos que habitan en simbiosis en el cuerpo humano. Desde que se descubrió que la microbiota tiene un papel fundamental en el proceso de salud-enfermedad; ha sido uno de los blancos principales en la investigación médica en los últimos años; sin embargo aún quedan muchos nichos pendientes de explorar.

En el campo de la otorrinolaringología se ha estudiado el papel de la microbiota en enfermedades de la nariz y los senos paranasales principalmente; pero otras áreas anatómicas como el oído medio aún están en vías de ser abordadas.

Se ha postulado que la microbiota puede tener un papel determinante en la historia natural de la otitis media crónica; sin embargo no existen aún estudios suficientes que defiendan firmemente esta hipótesis¹.

La otitis media crónica se divide en dos grandes grupos: la colesteatomatosa y no colesteatomatosa. El estudio tiene como objetivo caracterizar la microbiota del oído medio en pacientes con otitis media crónica en ambos grupos y evaluar sus diferencias, como objetivo secundario se pretende caracterizar un grupo control de pacientes sin otitis media crónica para establecer una base microbiológica.

Este estudio es relevante debido a que hasta el momento no hay una caracterización extensa de la microbiota del oído medio, ni se ha evaluado la diferencia microbiológica entre pacientes con otitis media crónica y pacientes sin procesos infecciosos en el oído medio; de tal manera que es el primer paso para comprender el papel de la microbiota en esta enfermedad.

Marco Teórico

Otitis media crónica

La otitis media se refiere a un grupo de enfermedades inflamatorias e infecciosas que afectan el oído medio y se clasifica en dos principales grupos: aguda y crónica².

La otitis media aguda (OMA) se caracteriza por un inicio rápido de signos y síntomas de inflamación como eritema de la membrana timpánica, ocupación del oído medio, otalgia, plenitud ótica, fiebre e irritabilidad. A pesar de un tratamiento adecuado de la misma, la OMA puede progresar a una otitis media crónica que se caracteriza por un drenaje persistente proveniente del oído medio asociada a una perforación timpánica².

Actualmente no existe un consenso acerca de la duración exacta para considerar a una otitis como crónica; de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) se considera crónica a partir de 2 semanas que persiste el cuadro, aunque en la práctica clínica puede variar, a partir de 6 semanas hasta 3 meses³.

La otitis media crónica (OMC) se trata de una infección que puede causar daños irreversibles en el oído medio ⁴, pues provoca cambios histológicos y morfológicos como son la formación de tejido de granulación, perforación de la membrana timpánica hasta destrucción de estructuras como la cadena osicular; lo cual a su vez causa pérdida auditiva. La otitis media crónica es una causa importante y prevenible de pérdida auditiva, especialmente en los países en desarrollo^{5,6}.

Así mismo, esta infección puede afectar otras estructuras adyacentes como el nervio facial, el seno venoso lateral e inclusive extenderse de forma intracraneal, causando complicaciones mayores desde meningitis hasta la muerte^{4,5}.

La OMS estima que 28,000 muertes al año se pueden atribuir a complicaciones de la otitis media crónica, secundarias principalmente a meningitis y abscesos cerebrales. Además, se

estima que entre 65 y 330 millones de personas sufren de OMC, de los cuales el 50% tienen hipoacusia⁶.

El diagnóstico se basa en la historia clínica y la exploración física del oído medio. Si la enfermedad se encuentra activa o agudizada se presenta con descarga de secreción mucopurulenta originada en el oído medio a través de una perforación timpánica, lo cual definimos como otorrea⁷; sin embargo los hallazgos a la exploración física varían dependiendo del tipo de OMC subyacente.

Para el diagnóstico y planeación del tratamiento se requiere de estudios de imagen como la tomografía computada (TC), ya que ayuda a definir la extensión de la enfermedad, la presencia o no de erosión de estructuras óseas adyacentes, la presencia de fístulas o posibilidad de afectación intracraneal y/o al oído interno⁸. La resonancia magnética (RMN) es un estudio complementario, pues proporciona un excelente detalle de los tejidos blandos. Además tiene utilidad para el seguimiento y determinar una posible recurrencia de la enfermedad⁹.

La otitis media crónica se puede clasificar en dos grandes grupos: colesteatomatosa y no colesteatomatosa.

Los colesteatomas son lesiones destructivas y localmente invasivas, descritas como estructuras quísticas creadas por una acumulación de queratina y restos escamosos, rodeados por una matriz fibrosa y habitualmente reacción inflamatoria¹⁰. Aunque el colesteatoma es una lesión hiperproliferativa, no presenta características típicas de una neoplasia; no hace metástasis ni es genéticamente inestable¹¹.

Existen cuatro teorías básicas sobre la patogénesis del colesteatoma auditivo adquirido:¹²

1. Invaginación de la membrana timpánica (colesteatoma de bolsa de retracción)

2. Hiperplasia de células basales
3. Invasión epitelial a través de una perforación (o teoría de la migración)
4. Metaplasia escamosa del epitelio del oído medio

Además, Sudhoff y Tos propusieron una combinación de las teorías de la invaginación y de las células basales como explicación de la formación de colesteatomas en bolsas de retracción. Recientemente, Jackler y sus colegas sugirieron una nueva hipótesis para la patogénesis de los colesteatomas: la teoría de la tracción de la mucosa¹³.

A continuación, se describen cada una de las teorías:

La teoría de la invaginación (o bolsa de retracción) fue propuesta por Wittmaack en 1933 e implica una retracción de la membrana timpánica. Esta teoría propone que en la pars flácida de la membrana timpánica, por ser menos fibrosa y menos resistente, se retrae como consecuencia de una presión negativa en el oído medio; que a su vez es resultado de una disventilación del oído medio; causada por disfunción de la trompa de Eustaquio; inflamación crónica o una mastoidees de pequeño volumen. La bolsa de retracción contiene queratina descamada que conduce a la formación del colesteatoma¹².

En 1925, Lange propuso la teoría de la hiperplasia de células basales. Él teorizó que el tejido subepitelial del espacio de Prussak podía estar invadido por microquistes de colesteatoma dentro de la membrana de Shrapnell (pars flaccida). De acuerdo a ésta teoría, en la capa basal del epitelio se forman los microquistes llenos de queratina, o pseudópodos y las bolsas de retracción o las perforaciones del tímpano no son necesariamente un requisito previo para la formación de un colesteatoma.

Esta teoría puede explicar la aparición de colesteatomas adquiridos detrás de un tímpano intacto¹¹.

Otro mecanismo potencial de la etiopatogenia del colesteatoma adquirido es la invasión o migración epitelial. Esta teoría fue propuesta por Habermann en 1888 y Bezold en 1890,

basándose en sus observaciones obtenidas durante la cirugía. La teoría supone que el epitelio escamoso queratinizante del tímpano invade o migra al oído medio a través de una perforación de la membrana timpánica¹².

La teoría de la metaplasia escamosa fue propuesta por primera vez por Wendt en 1873; quien propuso que la transformación metaplásica de la mucosa del oído medio en epitelio queratinizante conducía a la formación de colesteatomas. Afirmaba que el aumento de tamaño del colesteatoma, junto con la infección y la inflamación, provocaría la lisis y la perforación del tímpano, dando lugar al aspecto típico del colesteatoma adquirido. Sade et al. ampliaron la teoría de Wendt, sugiriendo que la irritación crónica puede causar que las células epiteliales pluripotentes de la mucosa se vuelvan queratinizantes¹⁴.

Varios otólogos creen que la patogénesis del colesteatoma es un proceso híbrido complejo en el que intervienen estos cuatro mecanismos aparentemente discretos. En 2000, Sudhoff y Tos¹⁵ combinaron las teorías de la invaginación y la hiperplasia de células basales para explicar la formación de colesteatoma en bolsa de retracción.

Se cree que existen dos mecanismos predominantes responsables de la osteólisis que ocurre en el oído medio con colesteatoma: resorción ósea inducida por presión y la disolución enzimática del hueso mediada por citocinas proinflamatorias¹¹.

La inducción de la formación de colesteatoma parece estar relacionada tanto con una desregulación molecular interna como a estímulos externos en forma de citoquinas proinflamatorias, factores de crecimiento y/o toxinas bacterianas. Existe un desequilibrio y un círculo vicioso de proliferación epitelial, diferenciación y maduración de queratinocitos, apoptosis prolongada y alteración de los mecanismos de autolimpieza¹¹.

Se ha sugerido que una respuesta inflamatoria exagerada causa el crecimiento, proliferación y erosión ósea en la OMC colesteatomatosa. También se ha postulado que la formación de biopelículas y la expresión aberrante de algunos genes pueden estar relacionadas con la respuesta inflamatoria exagerada que se presenta en esta enfermedad⁹.

Las bacterias del interior de la bolsa de retracción producen algunos antígenos, que activarán diferentes citoquinas y enzimas líticas, que conducen a la activación y maduración de los osteoclastos con la consecuencia de degradación de la matriz ósea extracelular e hiperproliferación, erosión ósea y finalmente progresión de la enfermedad¹⁶.

Recientes avances han sugerido que las infecciones del oído medio pueden estar directamente relacionadas con la agresividad del colesteatoma. El epitelio escamoso puede volverse destructivo en un entorno de infección crónica, de modo que los efectos osteolíticos del colesteatoma son potenciados. Sabemos que existen bacterias que forman biopelículas dentro de la matriz del colesteatoma; las cuales dentro de los factores de patogenicidad bacteriana, propician la resistencia de antibióticos y juegan un papel en la patogénesis del colesteatoma. Por ejemplo, el lipopolisacárido de *Pseudomonas aeruginosa* que forma biopelículas puede activar la hiperproliferación de queratinocitos¹⁷. La formación de biopelículas se ve influenciada también por otros factores de patogenicidad que vale la pena resaltar: Los microorganismos aerobios como *P.aeruginosa* necesitan oxígeno para sobrevivir. El proceso de metabolismo aeróbico induce la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que son muy tóxicas y perjudiciales para las macromoléculas biológicas. Recientemente se han identificado aumentos del estrés oxidativo y descensos del nivel de antioxidantes en pacientes con colesteatoma. Un desequilibrio entre los procesos oxidativos y los antioxidantes aumenta la producción de biopelículas¹¹.

Además, se ha observado que el pH de los restos de queratina del colesteatoma es ácido, y se ha propuesto que la acidez de los restos de queratina que escapan del saco del colesteatoma es un factor crítico en la destrucción ósea. Los investigadores han demostrado que estos ácidos son derivados de microorganismos, tanto aeróbicos (*Staphylococcus aureus* y *Proteus spp.*) como anaerobios (*Peptococcus spp.* y *Bacteroides*)¹⁶.

El microbioma también juega un papel en la fisiopatología de la OMC no colesteatomatosa. Un porcentaje de otitis media crónica con efusión puede estar relacionado con antígenos bacterianos retenidos que producen una estimulación local crónica del sistema inmunitario, lo cual contribuye a la persistencia de la inflamación y derrame. La endotoxina es un componente integral de la membrana externa de todas las bacterias gram-negativas y consiste en un complejo de lipopolisacárido (LPS) y proteínas. Se ha demostrado que el LPS induce la producción de IL-1 β , IL-6 y TNF- σ en el oído medio con otitis media con efusión¹⁸.

El principal tratamiento para la OMC y sus complicaciones sigue siendo la cirugía; sin embargo existen factores asociados a la posibilidad de recidiva de la enfermedad, como son las intervenciones más conservadoras (p. ej. mastoidectomía de muro alto); fresado inadecuado o insuficiente de estructuras adyacentes, presencia de enfermedad colesteatomatosa residual. En general, aproximadamente un tercio de los casos de mastoidectomías de muro alto en pacientes con OMC colesteatomatosa tendrán recidiva y en casos de colesteatoma recidivante muy activo, justifica un procedimiento más radical¹⁹.

Varios investigadores han trabajado en la caracterización de la microbiota del canal auditivo externo y el oído medio en pacientes no operados; sin embargo no está claro qué cambios podrían ocurrir en la microbiota de la cavidad de mastoidectomía en el postoperatorio¹⁷.

Microbiota y su papel en la salud-enfermedad

La microbiota humana se define como el conjunto de microorganismos que residen en el cuerpo humano; los cuales consisten en cerca de 90 billones de microorganismos.²⁰

La microbiota representa el 90% de las células del cuerpo humano y el 99% de los genes que encontramos en nuestro cuerpo; por lo que es considerada nuestro segundo genoma.²¹

La microbiota varía dependiendo del sitio anatómico; de tal manera que las especies bacterianas, virus y hongos se adaptan a las diferentes localizaciones del cuerpo; formando un ecosistema de microorganismos comensales y simbióticos²¹.

Este ecosistema en condiciones normales se encuentra en equilibrio; sin embargo a la ruptura de dicho balance se le conoce como disbiosis y puede predisponer a procesos de enfermedad.

La composición de la microbiota es dinámica y está expuesta a constantes cambios en respuesta a factores externos; dentro de los cuales destacan: la edad, vía de nacimiento, el estado nutricional, localización geográfica, factores ambientales, estilo de vida, estado de salud, comorbilidades y uso de medicamentos ;en especial uso de antibióticos.²¹

El microbioma humano consta de los genes y productos génicos (ARN, proteínas, metabolitos) producidos por comunidades microbianas residentes. La aparición de las tecnologías de secuenciación de alto rendimiento de ADN y ARN y de las metodologías computacionales ha permitido a los científicos catalogar sistemáticamente el conjunto global de microorganismos (cultivados y no cultivados) de una manera sin precedentes hasta el momento²².

Cada hábitat corporal está compuesto de especies bacterianas características y otros taxones microbianos que se adaptan a cada localización del cuerpo. Las diferencias en cuanto a composición microbiana dan lugar a diferencias de capacidad metabólica y de función agregada del microbioma humano²².

El RNAr 16S se refiere a la forma transcrita del gen de la subunidad ribosómica 16S, el menor componente de ARN del ribosoma procariótico en las bacterias y es usado como marcador taxonómico más frecuente de las comunidades microbianas en estudios de microbioma. Así mismo; es importante para fines del protocolo conocer los términos de diversidad alfa y beta: La diversidad alfa se refiere a la diversidad taxonómica en una misma muestra y la beta a la diversidad taxonómica entre distintas muestras²³.

Se han iniciado avances en el conocimiento del microbioma de la cabeza y el cuello, ya que puede ayudar a comprender mejor las afecciones infecciosas e inflamatorias en el área de la otorrinolaringología como son la rinosinusitis crónica, el cáncer de laringe, la otitis media y la amigdalitis crónica; entre muchas otras.²⁴

Respecto a la microbiota del oído; hay que recordar que anatómicamente el oído se divide en 3 porciones: externo, medio e interno; por lo que ésta va a variar dependiendo del subsitio anatómico. En cuanto al oído medio; se pensaba que podía ser similar a la microbiota de la nasofaringe o del tejido adenoideo; sin embargo parece ser que son distintas poblaciones entre sí. En estudios en los que se compara la microbiota de pacientes con otitis media serosa bilateral se ha encontrado que es similar entre ambos oídos del mismo paciente, pero distinta de la encontrada en el tejido adenoideo; por lo que la nasofaringe puede no ser el mejor indicador de la microbiota del oído medio; como se había postulado anteriormente.²⁴

Se ha postulado también la teoría de la infección desde el oído externo en la fisiopatología de la otitis media; pues se piensa que en estados proinflamatorios, la membrana timpánica puede presentar una permeabilidad aumentada permitiendo el paso de microorganismos del oído externo hacia el oído interno; resultando en enfermedad; sin embargo se requiere ampliar la investigación para entender el papel de la disbiosis en los procesos patológicos del oído medio.²⁴

Cómo caracterizar la microbiota

El procedimiento general consistirá en la toma de muestra biológica con procedimiento estéril para evitar su contaminación; seguido del resguardo adecuado y posteriormente su procesamiento; dependiendo el método microbiológico que se desee utilizar.

Actualmente existen diferentes métodos y técnicas para lograr esta caracterización de la microbiota, a continuación explicaré brevemente algunos de ellos:

1. Cultivos microbiológicos

Tradicionalmente, los microorganismos han sido estudiados a través de cultivos; permitiendo identificarlos a través de microscopía y pruebas bioquímicas. El hecho de cultivar el microorganismo permite recuperarlo vivo e inclusive resguardar la cepa cultivada.

Pese a que son un método relativamente sencillo y barato, con el cual se cuenta en todos los laboratorios de microbiología clínica; tienen la limitante de no detectar todos los microorganismos de la microbiota por su compleja composición; así como especies que no son cultivables; pues se estima que en el caso de las bacterias, por ejemplo, un 5 a 20% de las especies no son cultivables, lo cual ha dado pie a buscar otros métodos de detección de microorganismos. Como consecuencia de esta limitante, el número de especies en la muestra analizada se subestima y la importancia de las especies que crecen en los cultivos se sobreestima desproporcionadamente.²⁵

2. Métodos moleculares

a) Secuenciación del Gen 16S rRNA

El ARN ribosómico (ARNr) 16S es la macromolécula bacteriana más ampliamente utilizada en estudios de filogenia y taxonomía. En esta técnica se amplifica el gen para su posterior secuenciación e identificación de la especie de la bacteria.¹⁰ Se puede realizar ya sea a partir de un cultivo o directamente de una muestra, sin embargo se limita a la identificación de bacterias; teniendo como limitante la falta de identificación de otros microorganismos.

b) Metagenómica Shotgun

El análisis metagenómico, también conocido como “Shotgun” se realiza secuenciando fragmentos de ADN al azar presentes en una muestra clínica; evitando la amplificación por PCR. Permite identificar una mayor gama de microorganismos, no sólo bacterias; sin embargo es más costosa en comparación a la secuenciación 16S rRNA.²⁶

3. Análisis de metabolitos o “Metabolómica”

La metabolómica basada en la espectrometría de masas es una de las tecnologías clave para detectar e identificar las pequeñas moléculas producidas por el microbioma humano y comprender el papel funcional de estos metabolitos microbianos. A pesar de proporcionar información sobre el impacto de los metabolitos en el huésped, no detalla la composición taxonómica de la microbiota.²⁷

4. Metatranscriptómica

Con esta técnica se busca detectar el ARN mensajero presente en la muestra analizada; lo cual a su vez se traduce en la expresión de los genes en toda la comunidad microbiana de la muestra estudiada. La metatranscriptómica proporciona información sobre las especies metabólicamente activas en una comunidad. Sin embargo, se trata de una técnica compleja; pues no es sencillo obtener muestras de calidad ni extraer el ARNm de interés a partir de las muestras clínicas.²⁸

5. Proteómica

Ésta técnica identifica los perfiles proteicos de la microbiota y permite compararlos entre diferentes condiciones fisiológicas, pero tiene la limitante de ser una técnica costosa y con necesidad de analizar los resultados de forma compleja.²⁶

Cabe mencionar que el análisis de datos resultantes de las técnicas moleculares previamente mencionadas requiere de personal capacitado en el uso de herramientas bioinformáticas; lo cual también limita su aplicación rutinaria.

Idealmente se debería de utilizar una combinación de las técnicas previamente mencionadas para obtener información, no únicamente taxonómica de la microbiota estudiada; si no del papel y la relación que tiene con el huésped; sin embargo son métodos que no se encuentran disponibles en cualquier centro y que pueden llegar a ser costosos, además de las limitaciones propias de cada técnica.²⁶

Antecedentes: Estudios sobre el microbioma y la Otitis Media Crónica

Los recientes avances en la investigación biomolecular nos han ayudado a dilucidar la etiopatogenia del colesteatoma adquirido; apoyando las teorías de un papel de microorganismos que agravan la presentación de la enfermedad. No obstante, el tratamiento de esta afección no ha cambiado sustancialmente, y los tratamientos siguen siendo predominantemente quirúrgicos. La exploración de alternativas mediante la investigación biomolecular podría ampliar el espectro de opciones terapéuticas y opciones no quirúrgicas para el tratamiento del colesteatoma adquirido; sin embargo son pocos los estudios que actualmente han intentado profundizar en el tema¹³.

El importante papel de la infección en la patogénesis del colesteatoma se ve apoyado por la identificación de biopelículas bacterianas en la otitis media y el colesteatoma. Las biopelículas son comunidades bacterianas encerradas en una matriz autoproducida y adherida a una superficie. Muchas especies bacterianas pueden formar biopelículas en el oído, como son: *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Las bacterias formadoras de biopelículas son más resistentes a los antibióticos y probablemente sean responsables de la cronicidad y recurrencia de estas infecciones¹¹.

La presencia de biopelículas bacterianas resistentes a los antibióticos en los colesteatomas también puede explicar su agresividad y dentro de los colesteatomas pueden elaborar lipopolisacáridos y otros productos bacterianos que estimulan la osteoclastogénesis¹⁶.

Pseudomonas aeruginosa y *Staphylococcus aureus* son las bacterias más prevalentes en cultivos de OMC no colesteatomatosa y OMC colesteatomatosas; sin embargo existen otros patógenos que se han encontrado más prevalentes entre diferentes pacientes; por ejemplo, las abundancias relativas de *Alloiooccus spp.*, *Haemophilus spp.* y *Clostridiales* son mayores en pacientes con colesteatomas frente a oídos sanos, OM no colesteatomatosas o placas timpanoscleróticas¹⁶.

Frank et al¹⁶ realizaron un estudio en el cual buscaron determinar la microbiota del tejido del colesteatoma en comparación con tejido de granulación, mucosa y secreción de pacientes con OMC. Se realizó un perfil bacteriano mediante secuenciación del gen 16S RNAr en 103 muestras de 53 pacientes en las que observaron diferencias en los perfiles bacterianos (betadiversidad) y en la abundancia relativa de taxones individuales entre las muestras de colesteatoma y del oído medio.

Justificación

En OMC existen muchas teorías que apoyan que la fisiopatología puede estar directamente modificada por microorganismos que colonizan el oído; sin embargo no existen investigaciones suficientes para determinar qué papel juega la microbiota en esta patología y por ende, no existe aún una estrategia terapéutica dirigida a modificar el curso de la enfermedad; como se ha demostrado en otros campos de la medicina.

La caracterización de la microbiota representa el primer paso para comprender mejor la fisiopatología de la OMC y en un futuro poder planear líneas de investigación, con el objetivo de frenar el curso de la enfermedad y de disminuir la agresividad de los procedimientos quirúrgicos que hasta el momento siguen siendo el tratamiento de elección.

En el Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”; al ser un centro de referencia de patología otológica se vuelve viable plantear este tipo de estudios, se cuenta con un gran número de pacientes con OMC, se cuenta con personal médico experto en cirugía otológica y microbiología. Además, contamos con disponibilidad de equipo biomédico y de investigación para la adecuada toma de muestra, resguardo, cultivo y análisis subsecuente.

Planteamiento del Problema

Se ha postulado que la OMC colestomatosa y no colestomatosa tienen una base fisiopatogénica relacionada con los microorganismos que colonizan el oído medio; sin embargo no existe una adecuada caracterización del microbioma en esta enfermedad. Estas enfermedades representan una causa importante de discapacidad auditiva prevenible y tratable, de acuerdo a la OMS la prevalencia de la otitis media crónica a nivel mundial va de 65 a 330 millones de personas y entre 39 y 200 millones (60%) tiene una deficiencia auditiva clínicamente significativa.

Se requieren más estudios para determinar la microbiota del oído medio en pacientes con otitis media crónica colestomatosa, no colestomatosa y pacientes sanos; de manera que ayude a entender mejor la fisiopatología de la OMC y posteriormente se pueda plantear una estrategia terapéutica enfocada en el control de las biopelículas.

La caracterización en pacientes sin patología inflamatoria del oído medio no se ha realizado, debido a que la obtención de la muestra con técnica estéril implica la realización de un procedimiento invasivo para el paciente. Probablemente la colonización del oído medio por dichos microorganismos también esté relacionada con la recidiva de la OMC, a pesar de haberse sometido a cirugía. Entender mejor la fisiopatogenia de la enfermedad podrá abrir puertas de investigación para plantear tratamientos menos radicales, así como evitar recidivas.

Objetivos

Objetivo general: Caracterizar y comparar la microbiota del oído medio en pacientes con OMC colesteatomatosa y no colesteatomatosa.

Objetivos específicos:

- Caracterizar la microbiota del oído medio en pacientes sin enfermedades inflamatorias del oído medio para establecer una base microbiológica.
- Caracterizar la microbiota en grupos de aerobios, anaerobios y hongos en pacientes con OMC colesteatomatosa, no colesteatomatosa y grupo control de pacientes sin otitis media crónica.
- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con OMC colesteatomatosa y no colesteatomatosa.
- Determinar cambios en la distribución de los aislamientos bacterianos entre pacientes con OMC colesteatomatosa y no colesteatomatosa.

Hipótesis

Se espera encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre los aislamientos de bacterias aerobias, anaerobias y hongos; de acuerdo con la condición: otitis media crónica colesteatomatosa; pacientes con otitis media crónica no colesteatomatosa y pacientes sometidos a cirugía otológica sin otitis media.

Material y Métodos

8.1 Tipo de estudio: Estudio observacional, transversal, ambispectivo, analítico.

8.2 Descripción del universo de trabajo:

Pacientes adultos del Instituto Nacional de Rehabilitación, que cuenten con registro institucional vigente y que sean intervenidos de cirugía otológica con fines diagnósticos y/o terapéuticos

8.3 Criterios de Inclusión:

- a) Pacientes con diagnóstico de otitis media crónica colestomatosa que hayan sido intervenidos de cirugía otológica en el Instituto Nacional de Rehabilitación y de los cuales se haya tomado muestra para envío a laboratorio de microbiología clínica.
- b) Pacientes con diagnóstico de otitis media crónica no colestomatosa que hayan sido intervenidos de cirugía otológica en el Instituto Nacional de Rehabilitación y de los cuales se haya tomado muestra para envío a laboratorio de microbiología clínica.
- c) Pacientes con otosclerosis con criterio de timpanotomía exploradora que hayan sido intervenidos de cirugía otológica en el Instituto Nacional de Rehabilitación y de los cuales se haya tomado muestra para envío a laboratorio de microbiología clínica.
- d) Pacientes con tumores de oído medio que hayan sido intervenidos de cirugía otológica en el Instituto Nacional de Rehabilitación y de los cuales se haya tomado muestra para envío a laboratorio de microbiología clínica.
- e) Pacientes que firmaran consentimiento informado para toma de muestra durante su procedimiento quirúrgico.

8.4 Criterios de exclusión

- a) Pacientes con curso previo de antibióticos que pueda modificar el resultado de las muestras, 3 meses previos a la cirugía.
- b) Pacientes con intervención quirúrgica previa del oído a operar.

- c) Pacientes con estado de inmunosupresión grave en el mes previo a la intervención, ya sea por uso de quimioterapia, esteroides a dosis altas (Prednisona > 20 mg/día).

8.5 Criterios de eliminación

- a) Pacientes cuya muestra haya resultado insuficiente o no se haya podido almacenar adecuadamente para su posterior envío a laboratorio.
- b) Pacientes cuya muestra no haya sido posible tomar durante el procedimiento quirúrgico por complejidad del mismo.

8.6 Tamaño de la muestra.

El muestreo se realizará de manera no aleatoria por conveniencia.

8.7 Descripción de las variables de estudio, unidades de medida y escalas de medición.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Independiente	Cuantitativa, discreta	Años
Sexo	Independiente	Cualitativa nominal	Mujer Hombre
Tiempo de evolución	Independiente	Cuantitativa, discreta	Años
Antecedente de otorreas	Independiente	Cualitativa nominal	Sí No

Sangrado transquirúrgico	Independiente	Cuantitativa discreta	Mililitros
Oído (lateralidad)	Independiente	Cualitativa nominal	Derecho Izquierdo
Comorbilidad	Independiente	Cualitativa nominal	Diabetes Mellitus Hipertensión Arterial Sistémica Hipotiroidismo Dislipidemia
Tipo de muestra	Independiente	Cualitativa nominal	Aspirado Biopsia
Microorganismos	Independiente	Cuantitativa discreta	Porcentaje de los géneros y especies encontrados

8.8 Método de procesamiento de muestras.

La caracterización se realizó en el laboratorio de microbiología clínica del instituto; pues cuenta con equipo de espectrometría de masas y tiempo de vuelo para realizar la identificación microbiana (Vitek MS), así como el Vitek 2 Compact para los perfiles de susceptibilidad. También contamos con el material necesario para el abordaje microbiológico (medios de cultivo, campana bacteriológica, incineradores de asa), y un equipo automatizado, para el procesamiento de botellas con resinas.

Metodología

9.1 Descripción de los procedimientos

Inicialmente, se recabaron los expedientes de pacientes que contaban con muestra de oído medio tomada durante procedimiento quirúrgico y que había sido enviada a laboratorio de

microbiología clínica con fines diagnósticos. A partir de esto se clasificaron en 2 grupos: Pacientes con otitis media crónica colesteatomatosa, no colesteatomatosa. Para este momento se obtuvo un total de 24 pacientes: 11 pacientes dentro del grupo de OMC colesteatomatosa y 13 del grupo de no colesteatomatosa. Se decidió ampliar la muestra de manera prospectiva, incluyendo un grupo control de pacientes sin otitis media crónica pero que tuvieran que ser intervenidos de cirugía de oído medio; primordialmente pacientes con otoesclerosis que se intervenían de una estapedectomía.

El protocolo fue sometido al comité de investigación y comité de ética; siendo aprobado en febrero 2024 con número de registro: INRLGII 10/24.

Se recabaron muestras de tejido de oído medio con técnica estéril (aspirado y/o biopsia) dependiendo el caso, en un periodo comprendido entre febrero y mayo del 2024.

La toma de tejido del oído medio se realizó mediante distintos procedimientos: con una micropinza cortante (pinza de copas) de 0.5 mm tomando mucosa de la caja timpánica y/o mastoides; aspirado del contenido líquido que se pueda encontrar en el oído medio al momento de la cirugía o en caso necesario para los casos sin otitis media, tomando tejido tumoral o enviando el huesecillo extraído (en casos con pacientes con otoesclerosis) al laboratorio de microbiología. La decisión del método para la obtención de la muestra quedaba a criterio del personal encargado del procedimiento.

Tras tomar la muestra, se resguardaba inmediatamente en un medio de transporte para el envío al laboratorio de Microbiología clínica para cultivo microbiano y resguardo.

Las muestras en el laboratorio de microbiología se acondicionaban para ser inoculadas en los medios convencionales. Se sembraron en agar sangre de carnero al 5% y agar MacConkey para el aislamiento de microorganismos aerobios y anaerobios facultativos, dichos medios fueron incubados a 37°C y se monitoreaba el crecimiento durante 7 días. Otra alícuota se inoculó en agar dextrosa Sabouraud en pico de flauta, suplementado con

antibióticos, esto para el aislamiento selectivo de hongos filamentosos y levaduriformes; los medios se incubaron a temperatura ambiente durante 30 días.

Para el aislamiento de microorganismos anaeróbicos estrictos una alícuota de la muestra se inoculó en botella de anaerobios y se incubó en el equipo Virtuo, bioMérieux (Lyon, Francia) hasta su positividad o negatividad (8 días). Se guardó una alícuota de la muestra como resguardo.

Los resultados obtenidos por microbiología convencional serían analizados, con la finalidad de caracterizar la microbiota.

9.2 Análisis estadístico propuesto

Estadística descriptiva:

Se presentan las variables continuas con medidas de tendencia central de acuerdo a su distribución y las variables categóricas se reportan como frecuencia y proporciones.

Estadística analítica

Las diferencias en los microorganismos aislados a partir de cultivos microbiológicos entre cada uno de los 2 grupos de OMC se valoraron con la prueba exacta de Fisher.

Para realizar el análisis de las diferencias en los factores sociodemográficos y clínicos se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis en el caso de las variables continuas y la prueba de X² en el caso de las variables categóricas entre los 3 grupos. Se estableció la significancia en un valor de $p < 0.05$

Resultados

Se recabaron un total de 91 muestras, las cuales se clasificaron en 3 grupos: el grupo OMC no colesteatomatosa; el grupo de otitis media crónica colesteatomatosa c y un grupo control.

Para la el análisis de las características clínicas y sociodemográficas de los 3 grupos se utilizaron las pruebas de Chi cuadrada de Pearson; Suma de rangos de Kruskal-Wallis y la prueba exacta de Fisher (Ver tabla 1) y para la comparación de las variables entre los grupos de OMC colesteatomatosa y no colesteatomatosa se utilizaron las pruebas de Chi cuadrada de Pearson; Suma de rangos de Wilcoxon; Prueba exacta de Fisher (Ver tabla 1).

Respecto al grupo de otitis media crónica colesteatomatosa, se conformó por un total de 23 pacientes: 9 hombres y 14 mujeres, con edad promedio de 48 años.

En el grupo de otitis media crónica no colesteatomatosa se incluyeron un total de 31 pacientes: 5 hombres y 26 mujeres, con edad promedio de 54 años.

Respecto al grupo control, se conformó por 37 pacientes: 8 hombres y 29 mujeres; con edad promedio de 51 años.

Respecto a los aislamientos microbiológicos, en el grupo control no se obtuvo ningún aislamiento positivo; por lo que los aislamientos positivos se analizaron entre los grupos de OMC colesteatomatosa y no colesteatomatosa (ver tabla 2).

Se obtuvieron un total de 21 aislamientos microbiológicos positivos, de los cuales 7 (22.58%) se aislaron del grupo de OMC no colesteatomatosa y 14 (60.86%) del grupo de OMC colesteatomatosa, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0057$).

Cuando se compararon los grupos por tipo de aislamiento (anaerobios, aerobios y hongos), no se encontraron diferencias significativas.

La distribución de los microorganismos aislados en cada grupo se detalla en la figura 1.

Respecto a los aislamientos bacterianos, se observó la distribución de los aislamientos entre ambos grupos, dividiendo a las bacterias conforme a la tinción de gram (en gram-positivas y gram-negativas). En total se obtuvieron 14 aislamientos bacterianos, 4 (28.5%) del grupo de OMC no colesteatomatosa y 10 (71.4%) del grupo de OMC colesteatomatosa. Hubo una predominancia de aislamientos gram-positivos, con 9 (64.2%) bacterias identificadas comparado con 5 (35.7%) gram-negativas.

Del grupo de OMC no colesteatomatosa, se encontraron 4 aislamientos bacterianos positivos (12.9%), todos correspondientes al grupo de bacterias gram-positivas. No se aisló ninguna bacteria gram-negativa en este grupo. Hablando del grupo de OMC colesteatomatosa, se obtuvieron 10 aislamientos bacterianos positivos (43.47%); de los cuales la mitad correspondía al grupo de bacterias gram-positivas y la otra mitad al grupo de bacterias gram-negativas (Ver tabla 3).

Hablando de las especies y géneros aislados, se observa que en el grupo de OMC no colesteatomatosa solo se encontró crecimiento de bacterias Gram-positivas: *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus xylosus*; *Staphylococcus epidermidis* y *Corynebacterium otitidis*. Por otra parte, en el grupo de OMC colesteatomatosa se encontró crecimiento de cinco bacterias gram-positivas y cinco gram-negativas (Tabla 4). El microorganismo más aislado en este último grupo fue *Proteus mirabilis* en 3 casos.

Respecto a las características demográficas; no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos.

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa al comparar el antecedente de otorreas entre el grupo de OMC no colesteatomatosa y colesteatomatosa.

Al comparar la cantidad de sangrado, se encontró una diferencia estadísticamente significativa al comparar los 3 grupos ($p < 0.001$); que se mantuvo al comparar únicamente los grupos de OMC colesteatomatosa y no colesteatomatosa ($p = 0.03$).

Los resultados de las características clínicas y sociodemográficas por grupo de estudio se detallan en la tabla 1.

Discusión

En este trabajo se recopilamos muestras biológicas provenientes del oído medio de pacientes con otitis media crónica colesteatomatosa, no colesteatomatosa y pacientes de un grupo control que no padecían otitis media crónica pero debieron ser sometidos a cirugía de oído medio por algún otro diagnóstico (la mayoría de este último grupo, con diagnóstico de otosclerosis).

Recopilando los resultados obtenidos, vemos que los 3 grupos fueron en general homogéneos, pues no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las características sociodemográficas como sexo, edad y comorbilidades.

Discutiré a continuación, de acuerdo a mi objetivo principal, la caracterización de la microbiota que logramos realizar entre los grupos de OMC colesteatomatosa y no colesteatomatosa en este trabajo.

Respecto a los aislamientos; vemos que en el grupo control no fue posible obtener ningún aislamiento positivo. Esto no necesariamente traduce que el oído medio sea, en condiciones normales un nicho anatómico estéril, pues recordemos que para el estudio del microbioma humano se cuentan con distintas herramientas y en caso de nichos específicos probablemente los cultivos no sean el método más adecuado para caracterizarla, tal como señalan Neef y colaboradores²⁹ en su estudio, en el cual tampoco obtuvieron ningún aislamiento positivo en los cultivos del grupo control de oídos medios pero sí encontraron microorganismos por medio de métodos moleculares. Por lo tanto, para caracterizar el microbioma del oído medio en pacientes sin patología infecciosa o inflamatoria; se necesitan otros métodos dentro de los que se incluyen procedimientos de secuenciación, metagenómica, metabolómica, entre otros²³.

Excluyendo el grupo control en el cual no se obtuvo ningún aislamiento positivo; se obtuvieron un total de 21 aislamientos microbianos, es decir que en el 38% de los pacientes se logró caracterizar la microbiota del oído medio.

Respecto al análisis entre los grupos de otitis media crónica; podemos observar que existe una diferencia significativa entre los aislamientos positivos del grupo de OMC colesteatomatosa comparado con la no colesteatomatosa; lo cual apoyaría la hipótesis planteada inicialmente de que existiría una diferencia en la caracterización de la microbiota entre ambos grupos. En el grupo de OMC colesteatomatosa existe una mayor cantidad de aislamientos en comparación con el grupo de OMC no colesteatomatosa; se obtuvieron 7 aislamientos positivos (22%) en el grupo de OMC no colesteatomatosa y 14 aislamientos en el grupo de OMC colesteatomatosa (70.8%). Esta diferencia llama la atención, pues en la mayoría de los estudios no se destaca una diferencia significativa entre la proporción de aislamientos positivos; únicamente destacan la diferencia en la distribución de especies. Incluso, en el estudio de Xingzhi et al³⁰; se encontró que la proporción de aislamientos positivos fue mayor en el grupo de OMC no colesteatomatosa comparado con el de OMC colesteatomatosa.

Al analizar los datos entre los aislamientos por subgrupo de microorganismo (aerobios, anaerobios y hongos) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de OMC colesteatomatosa y no colesteatomatosa; sin embargo esto puede ser explicado por el tamaño pequeño de muestra que se recabó en este estudio; lo cual representó una de las limitantes; así como del método para caracterizar el microbioma, pues como ya se ha comentado antes, el cultivo microbiológico aunque es sencillo y barato, tiene limitantes respecto a la cantidad de microorganismos que pueden ser detectados, por lo que nos brinda menos información en comparación a otros métodos para detección de microbioma³¹.

La mayor parte de los estudios reportan a microorganismos aerobios como los predominantes en el oído medio con otitis media crónica, especialmente a *S. aureus* y *P.*

aeruginosa^{32,33}; sin embargo actualmente se reconoce que los anaerobios forman parte importante de la microbioma del oído medio en pacientes con otitis media crónica y que deben ser cubiertos al momento de elegir la antibioticoterapia para evitar complicaciones³³. Los perfiles de anaerobios siguen siendo muy heterogéneos en los estudios, por la dificultad que existe para la toma de muestra y cultivo de los mismos, que no se realiza de rutina en todos los centros.

Ahora hablaremos de la distribución microbiana por grupo de estudio:

En el grupo de OMC no colesteatomatosa se observó un total de cuatro aislamientos bacterianos y tres aislamientos micóticos. Respecto a los aislamientos bacterianos, observamos que las 4 especies corresponden a bacterias gram-positivas que son comensales de la microbiota de la piel en el humano. De acuerdo al estudio de Xu, Jianghong, et al³⁴ el patógeno más comunmente aislado en OMC es el *Staphylococcus aureus* y en segundo lugar *Pseudomonas aeruginosa*. Esto resulta discordante con nuestros resultados, pues en este primer grupo el 75% de los aislamientos bacterianos correspondieron al género bacteriano de *Staphylococcus* y el 25% corresponde a *C. otitidis* (también llamada *Turicella otitidis*), que es una bacteria que se ha descrito como parte de la microbiota del conducto auditivo externo y se ha aislado en otitis medias supurativas en pacientes pediátricos; sin embargo su papel en la OMC continúa siendo controversial³⁵. De acuerdo a Shujiro et al³⁶, las especies de estafilococos se aislan en oídos medios de paciente sanos habitualmente; o en oídos de pacientes con OMC inactiva.

En el grupo de OMC colesteatomatosa se encontraron un total de 10 aislamientos bacterianos, de los cuales cinco correspondieron a bacterias gram-positivas y cinco a bacterias gram-negativas. El estudio de Frank et al¹⁶ concluyó que en las muestras de OMC colesteatomatosa existía una menor diversidad microbiana en comparación con las de OMC no colesteatomatosa; lo cual resulta discordante con nuestros hallazgos, pues vemos una mayor diversidad de géneros y especies bacterianos respecto al otro grupo. De los aislamientos; llaman la atención dos puntos:

El primero de ellos es la presencia importante de bacterias gram-negativas en el grupo de OMC colesteatomatosa; pues todos los aislamientos gram-negativos se localizaron en este grupo de estudio. Lou, Jintao, et al³². realizaron un estudio de microbioma en pacientes con OMC y encontraron que los pacientes con aislamiento de bacterias gram-negativas tenían un mayor riesgo de padecer hipoacusia neurosensorial profunda; probablemente debido a las endotoxinas que produce este grupo de bacterias; las cuales pueden causar daño directo en la cóclea². Este hallazgo es de suma importancia, pues aunque en nuestro estudio no se realizó una correlación con la audición de los pacientes; hemos comentado ya que la OMC representa una causa importante de discapacidad auditiva tratable a nivel mundial; por lo que el control del microbioma podría impactar directamente en esta morbilidad. No se ha descrito una predominancia de aislamientos de bacterias gram-negativas en pacientes con OMC colesteatomatosa hasta el momento; lo cual ocurrió en nuestra población.

La otra cuestión a destacar es que la bacteria que predominó en el grupo de OMC colesteatomatosa fue *Proteus mirabilis*, lo cual resulta interesante ya que en general esta bacteria forma parte del grupo de las enterobacterias y es agente causal de infecciones de vías urinarias. Aunque no se reporta como el aislamiento más común en el oído medio, ya se ha encontrado en otros estudios: Kaźmierczak, W., et al³⁷ reportan a *P. mirabilis* en el 8% de sus aislamientos de pacientes con OMC colesteatomatosa; mientras que Ricciardiello F., et al³⁸ lo reportan en el 7%. En el estudio de Shujiro et al³⁶ asocian el aislamiento de este microorganismo con oídos húmedos y presencia de otorrea constante. El estudio con el cual hay más concordancia hablando del hallazgo de este microorganismo es el de Uddén, Fabian, et al³⁹., en el cual sí se menciona como uno de los principales aislamientos del oído medio, en un 14% de sus muestras con OMC, comentando que se trata de una bacteria aislada con frecuencia de oídos medios en África Subsahariana y recalando que la microbioma se modifica por factores ambientales, incluyendo la localización geográfica.

Respecto a los aislamientos micóticos, se encontraron en total 6 aislamientos de 4 especies de hongos: *C. parapsilosis*, *C. albicans*, *C. dobuschaemulonii* y *A. flavus*. Los aislamientos

fúngicos correspondieron al 11% de los aislamientos microbianos; dato concordante con la literatura pues Kaźmierczak, W., et al³⁷ reportan en su estudio un 4.8% de aislamientos fúngicos, entre los que también se reportan especies de *Candida spp.*; sin embargo mencionan que este porcentaje puede variar entre el 2 al 24% de los aislamientos y que se asocia al uso de corticoesteroides tópicos en estos pacientes o a datos de inmunosupresión. En nuestra muestra, dos de los pacientes con aislamientos fúngicos padecían Diabetes Mellitus tipo II, que puede predisponer a un estado de inmunosupresión del paciente y con ello causar disbiosis en distintos nichos anatómicos.

La diferencia en la cantidad de sangrado transquirúrgico también resultó estadísticamente significativa entre los grupos de OMC. Hablando del tratamiento quirúrgico en otitis media crónica sabemos que en el caso de la OMC colesteatomatosa, el estandar de oro del tratamiento sigue siendo la cirugía⁹, pues es el único que puede ofrecer la erradicación de la enfermedad. Respecto a la OMC no colesteatomatosa, la conducta puede ser un poco más conservadora²; pues en caso de que la enfermedad esté controlada se puede intentar el tratamiento con antibióticos, ya sean tópicos o sistémicos; sin embargo en enfermedad complicada el paciente requerirá cirugía. Las cirugías en OMC no colesteatomatosa en su mayoría se realizan para resolver secuelas propias de la enfermedad; lo cual podría explicar el sangrado menor de dicho grupo, sin embargo existen ya varios estudios en otros contextos clínicos como el de Lauka, Lelde et al⁴⁰., que sustentan la existencia de una relación entre el microbioma y algunas complicaciones transquirúrgicas como el sangrado.

Limitaciones y Perspectivas

Finalmente, es importante recalcar que este estudio tuvo múltiples limitantes; la primera de ellas fue el tamaño de muestra, especialmente entre los grupos de OMC colesteatomatosa y no colesteatomatosa; pues a pesar de que se obtuvo una diferencia

estadísticamente significativa al analizar los aislamientos positivos; el hecho de trabajar con una muestra más grande habría brindado la posibilidad de tener un análisis más certero al analizar los subgrupos de microorganismos cultivados. Sin embargo, este análisis forma parte de un análisis interino de una línea de investigación que se está realizando aún; por lo que se subsanará esta limitante.

Otra de las limitantes fue el método de caracterización del microbioma utilizado; pues además de realizar cultivos microbianos, habría sido ideal contar con algún método molecular como la secuenciación de proteínas microbianas, el más conocido es la secuenciación del ARNr 16S. Hemos comentado anteriormente que estos métodos aportan más información cuando se trata de estudiar y caracterizar el microbioma de algún sitio anatómico.

En cuanto a perspectivas, se planea continuar ampliando la muestra y enviar las muestras recabadas a estudio molecular, precisamente para obtener mayor información respecto a los aislamientos y detectar microorganismos que no son detectados fácilmente por medio de cultivos; esto con fines de una futura publicación.

Conclusión

Existe una diferencia estadísticamente significativa de los aislamientos positivos entre los grupos de otitis media crónica colesteatomatosa y no colesteatomatosa; así como en el grupo control; en el cual no se obtuvo ningún aislamiento positivo por cultivo microbiano.

La ausencia de aislamientos en el grupo control se debe probablemente al método de aislamiento utilizado, se necesitaría un método molecular para obtener la caracterización del microbioma en oídos sanos.

Se encontró que en el grupo de OMC colesteatomatosa predomina el crecimiento de enterobacterias; siendo *P. mirabilis* el aislamiento más frecuente (30%); así como de bacilos gram negativos como *P. aeruginosa*; en comparación al grupo de OMC no colesteatomatosa en el que predominan bacterias grampositivas como el *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. xylosum* y *C. otitidis*. Con los resultados obtenidos se evidenció que existe una diferencia entre la distribución microbiana de la otitis media crónica colesteatomatosa y no colesteatomatosa. Los pacientes con otitis media crónica colesteatomatosa tienen mayor tendencia a la infección crónica, se encontró una mayor proporción de cultivos bacterianos positivos (70%). Las bacterias gram-negativas predominaron en el grupo de OMC colesteatomatosa y podrían ser un factor que contribuye en la agresividad clínica de dicha entidad.

A pesar de que la distribución bacteriana difiere en nuestra muestra en comparación con lo reportado en la bibliografía, el papel que tienen estas especies microbiológicas en la otitis media crónica no está claro.

Valdría la pena continuar con ésta línea de investigación, ampliando el tamaño de muestra y utilizando otros métodos de caracterización del microbioma para obtener mayor información y resultados más sólidos.

Bibliografía

1. Nogues JC, Pérez-Losada M, Preciado D. Review of otitis media microbiome studies: What do they tell us? *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2020;5:936–940. <https://doi.org/10.1002/lio2.46>
2. Mittal, Rahul, et al. « Current Concepts in the Pathogenesis and Treatment of Chronic Suppurative Otitis Media ». *Journal of Medical Microbiology*, vol. 64, no 10, octobre 2015, p. 1103-16. DOI.org < <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000155> >.
3. Schilder, Anne G. M., et al. « Otitis Media ». *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 2, no 1, septembre 2016, p. 16063. DOI.org, < <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.63> >.
4. Wallis, Sebastian, et al. « Chronic Otitis Media ». *Postgraduate Medicine*, vol. 127, no 4, juillet 2015, p. 391-95. DOI.org, < <https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1027133> >.
5. Smith, Jason A., et Christopher J. Danner. « Complications of Chronic Otitis Media and Cholesteatoma ». *Otolaryngologic Clinics of North America*, vol. 39, no 6, décembre 2006, p. 1237-55. DOI.org, < <https://doi.org/10.1016/j.otc.2006.09.001> >.
6. Monasta, Lorenzo, et al. « Burden of Disease Caused by Otitis Media: Systematic Review and Global Estimates ». *PLoS ONE*, édité par Ann M. Moormann, vol. 7, no 4, avril 2012, p. e36226, DOI.org, < <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036226> >.
7. Swartz JD. Imaging diagnosis of middle ear lesions. *Curr Probl Diagn Radiol* 2002; 31:4.
8. Dubrulle F, Souillard R, Chechin D, et al. Diffusion-weighted MR imaging sequence in the detection of postoperative recurrent cholesteatoma. *Radiology* 2006; 238:604.
9. Castle, James T. « Cholesteatoma Pearls: Practical Points and Update ». *Head and Neck Pathology*, vol. 12, no 3, septembre 2018, p. 419-29. DOI.org, < <https://doi.org/10.1007/s12105-018-0915-5> >.

10. Rodicio, María del Rosario, y María del Carmen Mendoza. “Identificación bacteriana mediante secuenciación del ARNr 16S: fundamento, metodología y aplicaciones en microbiología clínica”. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, vol. 22, núm. 4, abril de 2004, pp. 238–45. [www.elsevier.es, http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-identificacion-bacteriana-mediante-secuenciacion-del-13059055](http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-identificacion-bacteriana-mediante-secuenciacion-del-13059055)
11. Maniu A, Harabagiu O, Perde Schrepler M, Cătană A, Fănuță B, Mogoantă CA. Molecular biology of cholesteatoma. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(1):7-13. PMID: 24715159.
12. Kuo, Chin-Lung. « Etiopathogenesis of Acquired Cholesteatoma: Prominent Theories and Recent Advances in Biomolecular Research ». *The Laryngoscope*, vol. 125, no 1, janvier 2015, p. 234-40. DOI.org, < <https://doi.org/10.1002/lary.24890> >
13. Jackler, Robert K., et al. “A New Theory on the Pathogenesis of Acquired Cholesteatoma: Mucosal Traction”. *The Laryngoscope*, vol. 125, núm. S4, agosto de 2015. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1002/lary.25261>.
14. Sadé, J., et al. “The Metaplastic and Congenital Origin of Cholesteatoma”. *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 96, núm. 1–2, enero de 1983, pp. 119–29. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3109/00016488309132882>.
15. Sudhoff H, Tos M. Pathogenesis of attic cholesteatoma: clinical and immunohistochemical support for combination of retraction theory and proliferation theory. *Am J Otol*. 2000 Nov;21(6):786-92. PMID: 11078064.
16. Frank, Daniel N., et al. “Microbiota Associated With Cholesteatoma Tissue in Chronic Suppurative Otitis Media”. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, vol. 12, abril de 2022, p. 746428. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.746428>.

17. Ghazizadeh M, Barati B. Microbial flora of mastoid cavity after canal wall down (CWD) mastoidectomy. *Indian J Otol* [Internet]. 2022;28(1):23. Disponible en: <
http://dx.doi.org/10.4103/indianjotol.indianjotol_247_20>
18. Juhn, Steven K., et al. « The Role of Inflammatory Mediators in the Pathogenesis of Otitis Media and Sequelae ». *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, vol. 1, no 3, 2008, p. 117. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3342/ceo.2008.1.3.117>.
19. Mishiro, Yasuo, et al. « The Investigation of the Recurrence Rate of Cholesteatoma Using Kaplan-Meier Survival Analysis ». *Otology & Neurotology*, vol. 29, no 6, septembre 2008, p. 803-06. DOI.org (Crossref),
<https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e318181337f>.
20. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th edition, Copyright © 2020 by Elsevier Inc, Pp. 12-21.
21. El-Sayed, Amr, et al. "Microbiota's Role in Health and Diseases". *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 28, núm. 28, julio de 2021, pp. 36967–83. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14593-z>
22. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-214.
23. Costa, Marcio, y J. Scott Weese. "Methods and Basic Concepts for Microbiota Assessment". *The Veterinary Journal*, vol. 249, julio de 2019, pp. 10–15. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.05.005>
24. Samarrai, Ruwaa, et al. "Defining the Microbiome of the Head and Neck: A Contemporary Review". *American Journal of Otolaryngology*, vol. 43, núm. 1, enero de 2022, p. 103224. DOI.org (Crossref),
<https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.103224>.
25. Wang, Yuqiu, et al. "Metaproteomics: A Strategy to Study the Taxonomy and Functionality of the Gut Microbiota". *Journal of Proteomics*, vol. 219, mayo de 2020, p. 103737. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103737>

26. Wang, Wei-Lin, et al. "Application of Metagenomics in the Human Gut Microbiome". *World Journal of Gastroenterology*, vol. 21, núm. 3, 2015, p. 803. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i3.803>.
27. Bauermeister, Anelize, et al. "Mass Spectrometry-Based Metabolomics in Microbiome Investigations". *Nature Reviews Microbiology*, vol. 20, núm. 3, marzo de 2022, pp. 143–60. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00621-9>
28. Duran-Pinedo, Ana E. "Metatranscriptomic Analyses of the Oral Microbiome". *Periodontology 2000*, vol. 85, núm. 1, febrero de 2021, pp. 28–45. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1111/prd.12350>.
29. Neeff, Michel, et al. "Molecular Microbiological Profile of Chronic Suppurative Otitis Media". *Journal of Clinical Microbiology*, editado por E. Munson, vol. 54, núm. 10, octubre de 2016, pp. 2538–46. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1128/JCM.01068-16>.
30. Gu, Xingzhi, et al. "Detection of Bacterial Biofilms in Different Types of Chronic Otitis Media". *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 271, núm. 11, noviembre de 2014, pp. 2877–83. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2766-8>.
31. Liang, Qiulin, et al. *Microbiome analysis of chronic suppurative otitis media and middle-ear cholesteatoma in China*. el 31 de mayo de 2023. *In Review*, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2990438/v1>.
32. Lou, Jintao, et al. "Gram-negative Bacteria Are Associated With Sensorineural Hearing Loss in Chronic Otitis Media". *The Laryngoscope*, vol. 134, núm. 7, julio de 2024, pp. 3335–41. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1002/lary.31322>.
33. Brook, Itzhak. "The Role of Anaerobic Bacteria in Chronic Suppurative Otitis Media in Children: Implications for Medical Therapy". *Anaerobe*, vol. 14, núm. 6, diciembre de 2008, pp. 297–300. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2008.12.002>.

34. Xu, Jianghong, et al. "Bacteriological Profile of Chronic Suppurative Otitis Media and Antibiotic Susceptibility in a Tertiary Care Hospital in Shanghai, China". *Ear, Nose & Throat Journal*, vol. 100, núm. 9, noviembre de 2021, pp. NP391–96. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1177/0145561320923823>.
35. Gomez-Garces, J. L., et al. "Acute and Chronic Otitis Media and Turicella Otitidis: A Controversial Association". *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 10, núm. 9, septiembre de 2004, pp. 854–57. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1111/j.1198-743X.2004.00965.x>.
36. Minami, Shujiro B., et al. "Microbiomes of the Normal Middle Ear and Ears with Chronic Otitis Media". *The Laryngoscope*, vol. 127, núm. 10, octubre de 2017. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1002/lary.26579>.
37. Kaźmierczak, W., et al. "Analysis of Pathogens and Antimicrobial Treatment in Different Groups of Patients with Chronic Otitis Media". *The Journal of Laryngology & Otology*, vol. 136, núm. 3, marzo de 2022, pp. 219–22. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1017/S0022215121003224>.
38. Ricciardiello F, Cavaliere M, Mesolella M, Iengo M. Notes on the microbiology of cholesteatoma: clinical findings and treatment. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009 Aug;29(4):197-202. PMID: 20161877; PMCID: PMC2816367.
39. Uddén, Fabian, et al. "Aerobic Bacteria Associated with Chronic Suppurative Otitis Media in Angola". *Infectious Diseases of Poverty*, vol. 7, núm. 1, diciembre de 2018, p. 42. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1186/s40249-018-0422-7>.
40. Lauka, Lelde, et al. "Role of the Intestinal Microbiome in Colorectal Cancer Surgery Outcomes". *World Journal of Surgical Oncology*, vol. 17, núm. 1, diciembre de 2019, p. 204. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1754-x>.
41. Manos, Jim. « The Human Microbiome in Disease and Pathology ». *APMIS*, vol. 130, no 12, décembre 2022, p. 690-705. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1111/apm.13225>.

42. Goodrich, Julia K., et al. « Conducting a Microbiome Study ». *Cell*, vol. 158, no 2, juillet 2014, p. 250-62. DOI.org, < <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.06.037> >.
43. Vartiainen, E., y J. Karja. “Bilateral Chronic Otitis Media”. *Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 243, núm. 3, 1986, pp. 190–93. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/BF00470619>.
44. Chole, RichardandA., y Michael McKenna. “Pathophysiology of Otosclerosis”: *Otology & Neurotology*, vol. 22, núm. 2, marzo de 2001, pp. 249–57. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1097/00129492-200103000-00023>.

Anexos

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas por grupo de estudio

	Población , N=91	Grupo control ¹ (n=37)	Grupo con OMC no colesteatomatosa ¹ (n=31)	Grupo con OMC colesteatomatosa ¹ (n=23)	Valor de p ²	Valor de p ³
Sexo						
• Hombre	22 (24)	8 (22)	5 (16)	9 (39)	0.13	0.056
• Mujer	69 (76)	29 (78)	26 (84)	14 (61)		
Edad	54 (36,60)	51 (39- 57)	54 (40-62)	48 (31-60)	0.4	0.4
Comorbilidades						
• Diabetes mellitus	12 (13)	7 (19)	3 (9.7)	2 (8.7)	0.5	>0.9
• Hipertensión	11 (12)	4 (11)	6 (19)	1 (4.3)	0.3	0.2
• Hipotiroidismo	5 (5.5)	2 (5.4)	2 (6.5)	1 (4.3)	>0.9	>0.9
• Dislipidemia	2 (2.2)	2 (5.4)	0 (0)	0 (0)	0.3	
Comorbilidades general	60	22 (59)	21 (68)	17 (74)	0.7	>0.9
• Sin comorbilidades	(65.9)	11 (30)	6 (19)	3 (13)		
• 1 comorbilidad	20 (22)	4 (11)	4 (13)	3 (13)		
• ≥2 comorbilidades	11 (12)					
Tiempo de evolución (años)	2 (2,2)	5 (3.5- 7.5)	4 (2-9)	4 (1-10)	0.7	>0.9
Antecedente de otorrea	46 (50.5)	2 (54)	27 (87)	17 (74)	<0.001	0.3
Lateralidad						
• Derecha	46	16 (43)	19 (61)	11 (48)	0.3	0.3
• Izquierda	(50.5)	21 (57)	12 (39)	12 (52)		
	45 (49.4)					
Sangrado (mL)	-	Mínimo	45 (0-50)	70 (30-150)	<0.001	0.03

1 n(%); Mediana (RIC)

2 Chi cuadrada de Pearson; Suma de rangos de Kruskal-Wallis; Prueba exacta de Fisher

3 Chi cuadrada de Pearson; Suma de rangos de Wilcoxon; Prueba exacta de Fisher

Tabla 2. Aislamientos microbiológicos por grupo de estudio

	Población¹ N = 54	Grupo con OMC no colesteatomatosa¹ (n=31)	Grupo con OMC colesteatomatosa¹ (n=23)	Valor de p²
Sin desarrollo microbiológico	33 (61.11%)	24 (77.4%)	9 (39.1%)	-
Aislamientos positivos	21 (38.8%)	7 (22.58%)	14 (60.86)	0.0057
Aislamientos positivos aerobios	10 (18.5%)	3 (9.6%)	7 (30.4%)	>0.9
Aislamientos positivos anaerobios	5 (9.2%)	1 (3.2%)	4 (17.4%)	>0.9
Aislamientos positivos hongos	6 (11.1%)	3 (9.6%)	3 (13%)	0.63

1 n (%)

2 Prueba exacta de Fisher

Tabla 3. Distribución de aislamientos bacterianos por grupo de estudio

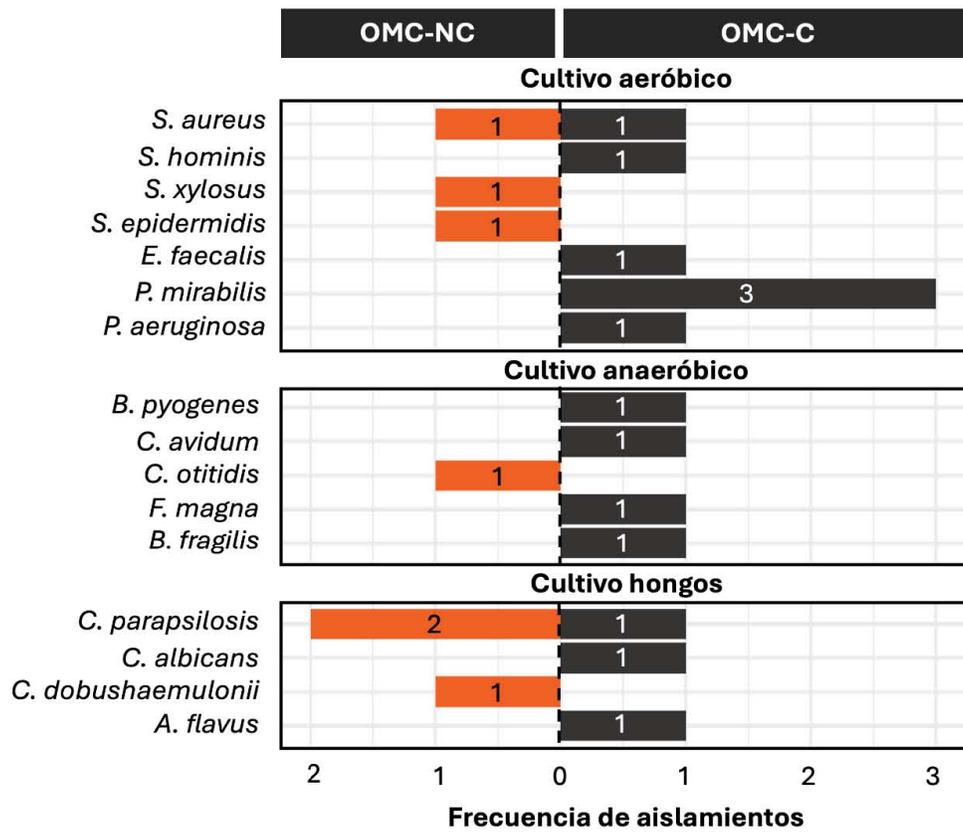
Aislamientos bacterianos positivos	Población¹ N=54	OMC No colesteatomatosa¹ (N=31)	OMC Colesteatomatosa¹ (N = 23)
	14 (25.9)	4 (12.9)	10 (43.47)
Gram-positivos	9 (16.6%)	4 (12.9%)	5 (21.7%)
Gram-negativos	5 (9.2%)	0	5 (21.7)

1 n(%)

Tabla 4. Distribución de especies bacterianas por grupo de estudio

	N = 14	OMC no colestomatosa	OMC colestomatosa
Gram-positivos	9	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
		<i>S. xylosus</i>	<i>S. hominis</i>
		<i>S. epidermidis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
		<i>C. otitidis</i>	<i>C. avidum</i>
			<i>F. magna</i>
Gram-negativos	5	0	<i>P. mirabilis</i>
			<i>P. mirabilis</i>
			<i>P. mirabilis</i>
			<i>P. aeruginosa</i>
			<i>B. fragilis</i>

Figura 1. Aislamientos microbiológicos entre los grupos de estudio





Ciudad de México a ____ de _____ de 20__

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
[versión II/febrero/2024]

Título de la Investigación: **Análisis comparativo de la microbiota en pacientes con otitis media crónica colesteatomatosa y no colesteatomatosa**

Número Registro INRLGII: **10/24**

Nombre del Investigador Principal: **Mauricio González Navarro**

Nombre de la persona que participará en la Investigación: _____

A través de este documento que forma parte del proceso para la obtención del consentimiento informado, me gustaría invitarlo a participar en la investigación titulada: **Análisis comparativo de la microbiota en pacientes con otitis media crónica colesteatomatosa y no colesteatomatosa**. Antes de decidir, necesita entender por qué se está realizando esta investigación y en qué consistirá su participación.

Por favor tómese el tiempo que usted necesite, para leer la siguiente información cuidadosamente y pregunte cualquier cosa que no comprenda. Si usted lo desea puede consultar con personas de su confianza (familiar y/o médico tratante) sobre la presente investigación.

1. ¿Dónde se llevará a cabo esta investigación?

Esta investigación se llevará a cabo en las instalaciones del Instituto Nacional de Rehabilitación, Luis Guillermo Ibarra Ibarra, específicamente en el servicio de Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello, ubicado en el primer piso del edificio de comunicación humana y en el servicio de infectología y laboratorio de microbiología clínica, ubicado en el 7º piso del edificio CENIAQ.

2. ¿Cuál es el objetivo de esta investigación?

Con esta investigación buscamos identificar aquellos microorganismos, principalmente bacterias y hongos, que se encuentran en el oído medio de pacientes con otitis media crónica (sea colesteatomatosa y no colesteatomatosa) y compararlos con los de pacientes sin otitis media crónica.

3. ¿Por qué es importante esta investigación?

Los colesteatomas son sacos en el interior de su oído compuestos por piel que crece detrás del tímpano y generalmente se forman cuando las células muertas de la piel quedan atrapadas en lo profundo del oído.

La otitis media no tiene una causa bien establecida, por lo que buscamos saber si las bacterias tienen una diferencia en los pacientes que la desarrollan y en los pacientes que no lo desarrollan y así buscar una nueva alternativa de tratamiento para tratar la otitis media crónica.

4. ¿Por qué he sido invitado a participar en esta investigación?

Ha sido invitado a formar parte de esta investigación, porque cumple con las características enlistadas a continuación:

- Usted se encuentra programado para una cirugía de oído en la subdirección de Otorrinolaringología
- Usted cuenta con uno o más de los siguientes diagnósticos: otitis media crónica colesteatomatosa, otitis media crónica no colesteatomatosa, otitis media serosa persistente, otoesclerosis con criterio de timpanotomía exploradora, hipoacusia neurosensorial bilateral profunda candidatos a colocación de implante coclear.
- Usted no ha recibido curso previo de antibióticos durante los tres meses previos a la cirugía.

5. ¿Estoy obligado a participar?

Su participación es **voluntaria, anónima y confidencial**. No habrá impacto negativo alguno si decide no participar en la investigación, y **no demeritará de ninguna manera la calidad de la atención** que reciba en el Instituto Nacional de Rehabilitación, Luis Guillermo Ibarra Ibarra, respetando siempre sus derechos como paciente.

6. ¿En qué consistirá mi participación y cuánto durará?

Su participación consistirá en lo siguiente:

- Permitir que, durante su cirugía de oído, se le realice la toma de biopsia para enviarlo al laboratorio de infectología para su análisis. Los resultados de éste y algunos datos generales sobre su estado de salud y estudios de laboratorio serán usados para la interpretación de los resultados obtenidos.
- El resultado de su biopsia podrá ser de su conocimiento al finalizar el estudio si así lo desea.

7. ¿Cuáles son los posibles beneficios de formar parte de esta investigación?

Esta investigación no brinda un beneficio para usted, ya que no se realizará ninguna intervención distinta a lo que se realiza en enfermedades como la suya, simplemente estamos buscando obtener información.

8. ¿Existe alguna alternativa que pueda proporcionarme mayor beneficio de lo que me propone esta Investigación?

Este apartado no aplica para esta investigación ya que no se realiza ninguna intervención extra al tratamiento que recibirá.



9. ¿Cuáles son los posibles riesgos de formar parte de esta investigación?

Los posibles riesgos son los propios del procedimiento quirúrgico, que se incluyen en el consentimiento informado del mismo para la cirugía que tiene programada por su enfermedad. La toma de muestra representa un riesgo mínimo, puesto que la muestra que se toma es muy pequeña; sin embargo, puede tener una mínima cicatriz en el sitio de la toma. El resto de las posibles consecuencias serían derivadas del procedimiento quirúrgico.

10. ¿Tendré alguna molestia durante y/o después de mi participación?

Los únicos riesgos o molestias serán los derivados de la cirugía, como le han sido explicado por el equipo médico encargado de su tratamiento. No hay molestias añadidas por la investigación

11. ¿Recibiré alguna compensación por mi participación?

No, usted no recibirá ningún tipo de compensación, ni económica ni en especie.

12. ¿Tendrá algún costo para mi participar en esta Investigación?

Se le informa que los gastos relacionados con esta investigación que se originen a partir del momento en que, voluntariamente, acepta participar en la misma, serán cubiertos por el instituto. En el caso de que existan gastos adicionales originados por el desarrollo de esta investigación, serán cubiertos por el presupuesto de la misma.

Es importante comentarle que los gastos y/o cuotas que se generen como paciente del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, que no tengan ninguna relación con la presente Investigación, deberán ser cubiertos por usted.

13. Una vez que acepte participar ¿Es posible retirarme de la Investigación?

Se le informa que usted tiene el derecho, en cualquier momento de dejar de participar en la presente investigación, sin que esto disminuya la atención y calidad o se creen prejuicios para continuar con sus tratamientos y la atención que como paciente le otorga el Instituto Nacional de Rehabilitación, Luis Guillermo Ibarra Ibarra. Únicamente avisando a alguno de los investigadores su decisión.

14. ¿En qué casos se me puede suspender de la Investigación?

- a) En caso de que la muestra tomada haya resultado insuficiente o no se haya podido almacenar adecuadamente para su posterior envío a laboratorio.
- b) En caso de que no haya sido posible recabar la muestra durante el procedimiento quirúrgico por complejidad del mismo.
- c) En caso de que usted decida revocar su consentimiento para la toma y procesamiento de muestra.



15. ¿Qué sucede cuando la Investigación termina?

Los resultados, de manera anónima, podrán ser publicados en revistas de investigación científica o podrán ser presentados en congresos.

Es posible que sus muestras y la información obtenida de ellas, pueden ser usadas para otros proyectos de investigación relacionados, previa revisión y aprobación por los Comités de Investigación y de Ética en Investigación.

16. ¿A quién puedo dirigirme si tengo alguna complicación, preocupación o problema relacionado con la Investigación?

Cualquier duda, preocupación o queja acerca de algún aspecto de la investigación o de la forma en que he sido tratado durante el transcurso de la misma, por favor contacte a los investigadores principales:

Investigador	Contacto
Dr. Mauricio González Navarro	Email: gonavarr@gmail.com Tel y extensión : 5559991000 Ext 18322, 9 a 14 hrs
Dra. María Fernanda Ochoa Chávez	Email: ochoa.marifer@gmail.com Tel y extensión : 5559991000 Ext 18174, 9 a 14 hrs
Dra. Daniella Alejandra Monroy Llaguno	Email: dra.monroy.llaguno@gmail.com Tel y extensión : 5559991000 Ext 18124, 9 a 14 hrs

Aclaraciones:

- a) Esta investigación ha sido revisada y aprobada por el Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, que son independientes al grupo de investigadores, para proteger sus intereses.
- b) Su decisión de participar en la presente Investigación es **completamente voluntaria**.
- c) En el transcurso de la Investigación, usted podrá solicitar información actualizada sobre la misma, al investigador responsable.
- d) La información obtenida en esta investigación, utilizada para la identificación de cada participante será mantenida con estricta confidencialidad, conforme la normatividad vigente.
- e) Se le garantiza que usted recibirá respuesta a cualquier pregunta, duda o aclaración acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios u otros asuntos relacionados con la presente investigación.
- f) Se hace de su conocimiento que existe la disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho por parte del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, solamente en el caso de sufrir daños directamente causados por la Investigación.
- g) En caso de que sea usted padre/tutor, o representante legal de un menor de edad o de una persona incapaz de tomar la decisión o firmar este documento, sírvase firmar la presente Carta de Consentimiento Informado dando su autorización.
- h) En el caso de que el participante en la investigación se trate de un menor a partir de los 6 años, por favor de lectura al Asentimiento Informado anexo a este documento, para que el menor lo comprenda y autorice.



- i) Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado.
- j) Se le comunica que esta Carta de Consentimiento Informado se elabora y firma en dos ejemplares originales, se le entregará un original y el otro lo conservará el investigador principal.

FIRMA DE CONSENTIMIENTO
[versión II/febrero/2024

Yo, _____, manifiesto que fui informado (a) del propósito, procedimientos y tiempo de participación y en pleno uso de mis facultades, es mi voluntad participar en esta investigación titulada: **Análisis comparativo de la microbiota en pacientes con otitis media crónica colesteatomatosa y no colesteatomatosa.**

No omito manifestar que he sido informado(a) clara, precisa y ampliamente, respecto de los procedimientos que implica esta investigación, así como de los riesgos a los que estaré expuesto ya que dicho procedimiento es considerado de *riesgo mínimo*.

He leído y comprendido la información anterior, y todas mis preguntas han sido respondidas de manera clara y a mi entera satisfacción, por parte de _____.

NOMBRE Y FIRMA DEL PARTICIPANTE
PADRE/TUTOR O REPRESENTANTE LEGAL
(según aplique, se requiere identificación)

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

TESTIGOS

NOMBRE Y FIRMA
PARENTESCO
DOMICILIO

NOMBRE Y FIRMA
PARENTESCO
DOMICILIO

Nota: Los datos personales contenidos en la presente Carta de Consentimiento Informado, serán protegidos conforme a lo dispuesto en las Leyes Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, General de Transparencia y Acceso a la Información Pública y General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y demás normatividad aplicable en la materia.