



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Efectividad de la ciprofloxacina tópica en la prevención de la otorrea postoperatoria temprana luego de miringocentesis más tubos de ventilación en pacientes menores de 18 años

**Ensayo clínico aleatorizado triple ciego controlado con
placebo**

Juan Pablo Duarte Silva

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía
Unidad de Otorrinolaringología
Bogotá D.C.
2012

**Efectividad de la ciprofloxacina tópica en la
prevención de la otorrea postoperatoria
temprana luego de miringocentesis más
tubos de ventilación en pacientes menores
de 18 años**

**Ensayo clínico aleatorizado triple ciego controlado con
placebo**

Juan Pablo Duarte Silva

Código: 598456

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Otorrinolaringólogo

Director:

Gilberto Marrugo Pardo

Otorrinolaringólogo

Profesor asociado

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

Unidad de Otorrinolaringología

Bogotá D.C. Colombia

2012

Resumen

Efectividad de la ciprofloxacina tópica en la prevención de la otorrea postoperatoria temprana luego de miringocentesis más tubos de ventilación en pacientes menores de 18 años.

Ensayo clínico aleatorizado triple ciego controlado con placebo

Effectiveness of the topic ciprofloxacin in the prevention of early postoperative otorrhea after tympanostomy tube placement in under eighteen patients.

Triple-blind placebo-controlled, randomized clinical trial

La timpanostomía con tubos de ventilación es el procedimiento quirúrgico bajo anestesia general más frecuentemente realizado en la población pediátrica. La otorrea postoperatoria temprana es una complicación que se presenta entre el 5 y el 40% de los pacientes haciendo que el postoperatorio sea incómodo y traduciéndose esto en un incremento en las consultas por medicina general y especializada. **Objetivo:** evaluar la efectividad de la ciprofloxacina tópica en la prevención de la otorrea postoperatoria temprana luego de miringocentesis más inserción de tubos de ventilación. **Materiales y Métodos:** se diseñó un ensayo clínico aleatorizado triple ciego controlado con placebo conducido en un centro hospitalario pediátrico de tercer nivel. Se reclutaron 48 pacientes que fueron asignados de manera aleatoria en dos grupos de evaluación; un grupo que recibió ciprofloxacina tópica 0.03% y otro grupo que recibió como placebo solución salina normal. Se definió como desenlace primario la aparición de otorrea postoperatoria midiendo el riesgo en los grupos intervención y control. Se expresan resultados en términos de riesgo relativo y número necesario a tratar. **Resultados:** se reclutan un total de 48 oídos (49% del tamaño de muestra propuesto) distribuidos en los grupos A (n=21) y B (n=28) sin levantar el ciego. De manera preliminar se ha encontrado que el riesgo de otorrea en el grupo A es del 16% mientras que en el grupo B es del 9%, con un RR de

0.6 a favor de la intervención B. Basado en estos hallazgos el número necesario a tratar para prevenir un episodio de otorrea es de 5. **Conclusión:** con base en estos resultados parciales se infiere que la utilización de la solución B disminuye el riesgo de desarrollar otorrea postoperatoria temprana, sin embargo, no es posible emitir un concepto definitivo con peso clínico y estadístico hasta que se logre recolectar el total de la muestra propuesta en el diseño.

Palabras Clave: ciprofloxacina ótica, otorrea postoperatoria temprana, prevención.

Abstract

Tympanostomy with tube insertion is the most common procedure performed under general anesthesia in pediatric population. Early postoperative otorrhea defined as any discharge through grommet within 2 weeks of placement is the most common complication present even in the 40% of the patients. **Objective:** to evaluate ciprofloxacin 0.03% for the prevention of early postoperative otorrhea after tympanostomy tube placement in under eighteen patients. **Materials and Methods:** the study design was a single center triple-blind placebo-controlled randomized clinical trial. We enrolled twenty four patients (forty eight ears). The ears were randomized into two evaluation groups; Intervention A and Intervencion B receiving Ciprofloxacin HCl 0.03% and Placebo as Saline Solution drops. Postoperative otorrhea occurring before two weeks after surgery was measured. **Results:** we enrolled forty eight ears (49% of the total simple) that were randomized into two blinded groups; Intervention A (n=21) and Intervention B (n=27). Preliminary report show that the rates of otorrhea in Intervention A and Intervention B groups were 16% and 9% respectively. The Relative Risk (RR) was 0.6 for Intervention B and the Number Need to Treat (NNT) was 5. **Conclusion:** preliminary reports show that a single dose of Intervention B after tympanostomy tube insertion is an effective treatment for the prevention of early postoperative otorrhea. There is no possible to emit a definitive concept until the 100% of the sample were enrolled.

Key Words: otic ciprofloxacin, early postoperative otorrhea, prevention

Contenido

	Pág.
Resumen	V
1. Justificación	3
2. Marco teórico	5
2.1. Pregunta de investigación	5
2.2. Estrategia de búsqueda	5
2.3. Aproximación crítica	8
3. Objetivos	13
3.1. Objetivo general	13
3.2. Objetivos específicos	13
3.3. Metodología	13
4. Hipótesis	15
4.1. Hipótesis nula	15
4.2. Hipótesis alterna	15
5. Materiales y métodos	16
5.1. Diseño de investigación	16
5.2. Población objeto	16
5.3. Tamaño de la muestra	17
5.4. Aleatorización	17
5.5. Intervención	17
5.6. 5.6 Definición de variables	18
5.7. Recolección de la información	20
5.8. Análisis estadístico	20
6. Consideraciones éticas	22
7. Resultados	24
7.1. Datos demográficos	24
7.2. Factores de riesgo	24
7.3. Hallazgos operatorios	25
7.4. Desenlace primario	27
8. Discusión	29
9. Conclusiones	31
Bibliografía	32

1. Justificación

La miringostomía más inserción de tubos de ventilación es el procedimiento quirúrgico bajo anestesia general más frecuentemente realizado en población pediátrica ¹. La otorrea postoperatoria temprana definida como la secreción a través del lumen del tubo de ventilación que aparece dentro de las primeras dos semanas del postoperatorio, es una complicación que se presenta entre el 5 y el 40% ² de los pacientes haciendo que el postoperatorio sea incómodo y traduciéndose esto en un incremento en las consultas por medicina general y especializada ³, consumiendo tiempo y recursos del sistema de salud y generando costos indirectos relacionados con ausentismo laboral del acudiente.

Como alternativa para reducir la aparición de otorrea temprana, varios autores proponen el uso de antibióticos tópicos tanto solos como en combinación con antiinflamatorios tipo corticosteroides ^{4, 5, 6}. Haciendo una correlación de los hallazgos de la literatura con algunas de nuestras alternativas farmacológicas de mayor accesibilidad encontramos que la Ciprofloxacina tópica ha venido siendo utilizada con diferentes tasas de éxito en la prevención de la complicación mencionada ^{5, 6}, por lo tanto proponemos realizar un estudio que nos permita evaluar la efectividad de las gotas de Ciprofloxacina aplicadas en el postoperatorio inmediato de los pacientes sometidos a miringostomía más inserción de tubos de ventilación para reducir la incidencia de otorrea temprana en la Universidad Nacional de Colombia – UNAL y la Fundación Hospital de la Misericordia – HOMI.

2. Marco teórico

2.1 Pregunta de investigación

Se aplican los cuatro aspectos claves de la estrategia PICO; pacientes, intervenciones, comparación y resultados, para la formulación de la pregunta de investigación expuesta a continuación:

¿En pacientes menores de 18 años llevados a miringostomía más inserción de tubos de ventilación, el uso intraoperatorio de Ciprofloxacina tópica disminuye la incidencia de otorrea postoperatoria temprana en comparación con aquellos que no la reciben?

2.2 Estrategia de búsqueda

Se utilizaron las bases de datos PubMed y Medline usando como palabras clave los siguientes términos MeSH: *tympanostomy, middle ear ventilation, tube placement, grommets, early, otorrhea, ciprofloxacin.*

Estrategia de búsqueda en PubMed

Tympanostomy **OR** Middle Ear Ventilation **OR** Tube Placement **OR** Grommets

Resultado *6464 Artículos*

(Tympanostomy **OR** Middle Ear Ventilation **OR** Tube Placement **OR** Grommets) **AND** Early Otorrhea

Resultado *33 Artículos*

(Tympanostomy **OR** Middle Ear Ventilation **OR** Tube Placement **OR** Gromets) **AND** Early Otorrhea **AND** Ciprofloxacina

Resultado *5 Artículos*

(Tympanostomy **OR** Middle Ear Ventilation **OR** Tube Placement **OR** Gromets) **AND** Early Otorrhea **AND** Ciprofloxacina

LIMITS

Lenguaje: English, Spanish

Age: All Child; 0 – 18 years

Resultado *3 Artículos*

Estrategia de búsqueda en Medline

Tympanostomy **OR** Middle Ear Ventilation **OR** Tube Placement **OR** Gromets

Resultado *3907 Artículos*

(Tympanostomy **OR** Middle Ear Ventilation **OR** Tube Placement **OR** Gromets) **AND** Early Otorrhea

Resultado *31 Artículos*

(Tympanostomy **OR** Middle Ear Ventilation **OR** Tube Placement **OR** Gromets) **AND** Early Otorrhea **AND** Ciprofloxacina

Resultado *5 Artículos*

(Tympanostomy **OR** Middle Ear Ventilation **OR** Tube Placement **OR** Gromets) **AND** Early Otorrhea **AND** Ciprofloxacin

LIMITS

Lenguaje: English

Humans

Resultado **3 Artículos**

Artículos encontrados

Los resultados finales de la búsqueda fueron iguales tanto para la base de datos de PubMed como para Medline. Los tres artículos que se muestran a continuación fueron los seleccionados para la realización de la valoración crítica de la literatura.

CIPROFLOXACIN / DEXAMETHASONE DROPS DECREASE THE INCIDENCE OF PHYSICIAN AND PATIENT OUTCOMES OF OTORRHEA AFTER TUBE PLACEMENT

William Giles, Joseph Dohar, Kenneth Iverson, Paul Cockrum, Frank Hill, Naomi Hill

Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2007 May; 71(5):747-56.

PROPHYLACTIC CIPROFLOXACIN DROPS AFTER TYMPANOSTOMY TUBE INSERTION

Omer O. Nawasreh, Ibraihm A. Al-Wedyan

Saudi Med J 2004 Jan; 25(1):38-40.

THE EFFECT OF TOPICAL CIPROFLOXACIN ON POSTOPERATIVE OTORRHEA AFTER TYMPANOSTOMI TUBE INSERTION

Zipfel TE, Wood WE, Street DF, Wulffman J, Tipirneni A, Frey C, Gibson WS

Am J Otol 1999 Jul;20(4):416-20.

2.3 Valoración de la literatura

Aproximación crítica de la literatura

Tabla 1. Aproximación crítica de la literatura.

TÍTULO	VALIDEZ INTERNA	RESULTADOS	VALIDEZ EXTERNA
<p>Ciprofloxacin/dexamethasone drops decrease the incidence of physician and patient outcomes of otorrhea after tube placement. William Giles, Joseph Dohar, Kenneth Iverson, Paul Cockrum, Frank Hill, Naomi Hill Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007 May;71(5):747-56.</p>	<p>ASIGNACION ALEATORIA: Se aleatorizaron un total de 207 pacientes entre los 6 meses y los 12 años de edad sometidos a timpanostomía más tubos bilaterales, usando una tabla de aleatorización prediseñada, para conformar dos grupos; intervención con Ciprofloxacina / Dexametasona 0.03%^R CIPRODEX (n=101) y control sin tratamiento (n=99).</p> <p>SEGUIMIENTO EXHAUSTIVO: Se excluyen 7 pacientes del estudio por no asistir al seguimiento (1 del grupo CIPRODEX, 4 del grupo control) y dos pacientes por retiro voluntario del estudio (1 del grupo CIPRODEX y 1 del grupo control). Se desconocen las características de la población excluida.</p> <p>ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR: No aplica la estrategia del análisis por intención de tratar; se excluyen los sujetos que faltaron a los controles.</p>	<p>RESULTADOS: La otorrea postoperatoria fue más frecuente en el grupo control (39.9%) con respecto al grupo intervención (4.95%). En el grupo control, la presencia de otitis media y efusión incrementó el riesgo de otorrea postoperatoria.</p> <p>MAGNITUD DEL EFECTO: Se miden los resultados en porcentajes, no se utilizan medidas absolutas ni relativas para estimar el efecto (RAR, NNT, RR, RRR). Al realizar evaluación de factores de riesgo se calcula el OR para otorrea de acuerdo al tipo de intervención y el estado del oído en el momento de la cirugía. El OR es una medida usada en estudios retrospectivos.</p> <p>PRECISIÓN: No se utilizan intervalos de confianza.</p>	<p>APLICABILIDAD: Se utiliza una intervención que combina el medicamento objeto de estudio con un corticoide el cual de manera independiente puede interferir con los resultados. El desenlace primario no está claramente definido ya que se habla de otorrea o de efusión.</p>
<p>Prophylactic ciprofloxacin drops after tympanostomy tube insertion. Omer O. Nawasreh, Ibrahim A. Al-Wedyan Saudi Med J. 2004 Jan;25(1):38-40.</p>	<p>ASIGNACION ALEATORIA: Un total de 292 oídos (150 pacientes) sometidos a timpanostomía más inserción de tubos de ventilación fueron aleatorizados para pertenecer a tres grupos; 1 Control; ninguna intervención, no placebo</p>	<p>RESULTADOS: La incidencia de otorrea en el grupo control fue del 16.5%. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos 2 y 3 (8.4% Vs 8.2%). Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo</p>	<p>APLICABILIDAD: No se define claramente el desenlace. No se definen criterios de exclusión lo cual da lugar a que condiciones importantes no analizadas influyan en los resultados. Bajo estas condiciones se generalizaría la</p>

	<p>(n=97), 2 Ciprofloxacina dosis única (n=96), 3 Ciprofloxacina por 5 días (n=99). No se especifica el método de aleatorización ni se muestra una tabla demográfica.</p> <p>SEGUIMIENTO EXHAUSTIVO: Se asume que no se presentaron pérdidas y que todos los pacientes completaron el seguimiento establecido (2 semanas); no se especifica explícitamente en ninguna parte del artículo.</p> <p>ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR: No se especifica.</p>	<p>control y los grupos de intervención. La otorrea fue más frecuente en oídos con efusión purulenta en el momento de la intervención.</p> <p>MAGNITUD DEL EFECTO: Se miden los resultados en porcentajes, no se utilizan medidas absolutas ni relativas para estimar el efecto (RAR, NNT, RR, RRR).</p> <p>PRECISIÓN: No se utilizan intervalos de confianza.</p>	<p>efectividad de las gotas de Ciprofloxacina para la prevención de la otorrea postoperatoria temprana.</p>
<p>The effect of topical Ciprofloxacin on postoperative otorrhea after tympanostomy tube insertion. Zipfel TE, Wood WE, Street DF, Wulffman J, Tipirneni A, Frey C, Gibson WS Am J Otol. 1999 Jul;20(4):416-20.</p>	<p>ASIGNACION ALEATORIA: Se utilizó un generador informático de listas aleatorias para la aleatorización de un total de 308 oídos a un grupo de intervención (n=154) el cual recibiría 3 gotas de Ciprofloxacina luego de la inserción de los tubos y un grupo control (n=154) que no recibe ninguna intervención (n=154)</p> <p>SEGUIMIENTO EXHAUSTIVO: Se mencionan los pacientes excluidos del estudio por abandono. No se mencionan las retiradas ya que dada la naturaleza de la intervención es poco probable que se presenten efectos adversos.</p> <p>ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR: No aplica la estrategia del análisis por intención de tratar; se excluyen individuos con intervenciones equivocadas y los sujetos que faltaron a los controles.</p>	<p>RESULTADOS: La frecuencia de otorrea temprana en el grupo de control fue del 9.1% Vs 3.9% en el grupo de intervención. La otorrea fue más frecuente en aquellos oídos del grupo control en los cuales se presentó sangrado durante la intervención 21% en comparación con aquellos sin sangrado 6%. La otorrea fue más frecuente en oídos con efusión evidenciada durante el procedimiento; más frecuente en efusiones purulentas.</p> <p>MAGNITUD DEL EFECTO: Se miden los resultados en porcentajes, no se utilizan medidas absolutas ni relativas para estimar el efecto (RAR, NNT, RR, RRR).</p> <p>PRECISIÓN: No se utilizan intervalos de confianza.</p>	<p>APLICABILIDAD: No se define claramente el desenlace. Aplicable para pacientes entre los 6 meses y los 14 años de edad sometidos a miringotomía más inserción de tubos de ventilación.</p>

Clasificación de la evidencia**Tabla 2.** Clasificación de la evidencia.

TÍTULO	NIVEL DE EVIDENCIA	RECOMENDACION	COMENTARIOS
<p>Ciprofloxacin/dexamethasone drops decrease the incidence of physician and patient outcomes of otorrhea after tube placement.</p> <p>William Giles, Joseph Dohar, Kenneth Iverson, Paul Cockrum, Frank Hill, Naomi Hill Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007 May;71(5):747-56.</p>	Ib (-)	A?	No se especifica la técnica quirúrgica empleada. En el grupo intervención el medicamento no es aplicado en el postoperatorio inmediato.
<p>Prophylactic ciprofloxacin drops after tympanostomy tube insertion.</p> <p>Omer O. Nawasreh, Ibrahim A. Al-Wedyan Saudi Med J. 2004 Jan;25(1):38-40.</p>	Ib (-)	A?	Se trata de un ensayo clínico aleatorizado sin una adecuada medición de la magnitud del efecto y sin aplicación de los intervalos de confianza. Se incluyen oídos enfermos en el momento de la intervención, no se menciona la exclusión de pacientes que hubiesen estado recibiendo antibióticos orales en el momento de la intervención.
<p>The effect of topical ciprofloxacin on postoperative otorrhea after tympanostomy tube insertion.</p> <p>Zipfel TE, Wood WE, Street DF, Wulffman J, Tipirneni A, Frey C, Gibson WS Am J Otol. 1999 Jul;20(4):416-20.</p>	Ib (-)	A?	Se trata de un ensayo clínico aleatorizado sin una adecuada medición de la magnitud del efecto y sin aplicación de los intervalos de confianza. Se incluyen oídos enfermos en el momento de la intervención.

Comentarios

La búsqueda de literatura basada en los términos especificados arroja un número bastante amplio de información relacionada con la prevención de la otorrea postoperatoria temprana con tendencias que van desde el uso de antibióticos tópicos a tratamientos sistémicos, solos o en asociación con corticoides y con esquemas que varían desde dosis única hasta tratamientos prolongados por 5 a 7 días. Muchos de los principios activos utilizados como intervención en dichos estudios no son de fácil consecución en nuestro medio (Ofloxacina) así como a otros se les ha comprobado potencial ototóxico lo cual se traduce en dificultades éticas a la hora de conducir estudios experimentales en humanos.

En nuestro medio la Ciprofloxacina tópica al 0.03% es un medicamento de fácil accesibilidad, bajo costo y con un perfil farmacológico seguro, por lo cual lo consideramos como una alternativa viable para conducir nuestro estudio. Al realizar una revisión crítica de los artículos seleccionados observamos de manera consistente algunos vacíos en el diseño de investigación según la lista de chequeo del CONSORT Statement 8 tales como exclusiones postaleatorización, ausencia de análisis por intención de tratar, no utilización de medidas adecuadas de magnitud del efecto y no estimación de la precisión del mismo mediante intervalos de confianza. En vista de que la timpanostomía más inserción de tubos de ventilación es el procedimiento en el área de la otorrinolaringología pediátrica que se realiza con mayor frecuencia y de que en nuestro medio no se encuentra protocolizado el uso de ningún medicamento profiláctico en el postoperatorio inmediato, proponemos llevar a cabo el estudio objeto del presente documento como una fuente de evidencia válida para ser aplicado en nuestros pacientes.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Determinar si la instilación de Ciprofloxacina tópica en el conducto auditivo externo de los pacientes menores de 18 años sometidos a timpanostomía más inserción de tubos de ventilación disminuye el riesgo de otorrea postoperatoria temprana en comparación con aquellos pacientes a quienes no se les aplica.

3.2 Objetivos específicos

Determinar las principales indicaciones quirúrgicas para miringostomía más inserción de tubos de ventilación en nuestro medio.

Evaluar y medir si existe una relación entre el tiempo quirúrgico y la presencia de sangrado con la aparición de otorrea postoperatoria temprana luego de miringostomía más inserción de tubos de ventilación.

Determinar la etiología de la otorrea postoperatoria temprana en nuestro medio.

3.3 Metodología

Realizar una adecuada selección de población objeto de estudio basada en los criterios de inclusión y exclusión definidos adelante.

Conformar dos grupos de evaluación comparables tanto en sus variables conocidas como en aquellas no conocidas por el grupo investigador, mediante un adecuado proceso de aleatorización con ocultación de secuencia.

Ejecutar las intervenciones de manera estricta de acuerdo al grupo al cual pertenezca cada sujeto.

Realizar un seguimiento completo de los pacientes registrando las pérdidas y/o retiros.

4. Hipótesis

4.1 Hipótesis nula (A = B)

El uso de Ciprofloxacina tópica después de una miringostomía más inserción de tubos de ventilación no disminuye el riesgo de desarrollar otorrea postoperatoria temprana en comparación con aquellos pacientes que no la reciben.

4.2 Hipótesis alterna (A <> B)

El uso de Ciprofloxacina tópica luego de una miringostomía más inserción de tubos de ventilación disminuye el riesgo de desarrollar otorrea postoperatoria temprana en comparación con aquellos pacientes que no la reciben

5. Materiales y métodos

5.1 Diseño de investigación

Se realizará un estudio experimental, prospectivo y analítico, el diseño de investigación propuesto será un ensayo clínico con asignación aleatoria a dos grupos; un grupo de intervención a cuyos pacientes se les aplicará Ciprofloxacina tópica inmediatamente luego de la inserción de los tubos de ventilación y un grupo control a cuyos pacientes se les aplicará placebo con las mismas características físicas del principio activo. Tanto los pacientes como las personas que realizan la intervención y los encargados del análisis estadístico estarán cegados hasta la finalización del estudio. Se realizará seguimiento hasta el día 15 postoperatorio en concordancia con la definición de otorrea postoperatoria temprana.

5.2 Población objeto

Criterios de inclusión

Pacientes menores de 18 años llevados a miringostomía más inserción de tubos de ventilación de corta estancia en la Fundación Hospital de la Misericordia de la ciudad de Bogotá.

Criterios de exclusión

Se excluirán aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a las fluoroquinolonas y aquellos en los cuales los padres o su representante legal no acepten la participación en el estudio.

5.3 Tamaño de la muestra

Con base en las prevalencias de otorrea postoperatoria temprana reportadas en la literatura actual del 5 al 30%, asumiendo un poder del 90% y una confianza del 95%, utilizando aplicaciones del software EPIDAT 3.1 se calcula un tamaño de muestra de 98 oídos.

5.4 Aleatorización

Utilizando la aplicación CALC (hoja de cálculo) de OpenOffice v3.2.1. se genera una columna con un total de 98 números aleatorios entre 0 y 1 a los cuales posteriormente se les asignan las letras A y B correspondientes a los dos grupos de evaluación a conformar.

Con el fin de lograr una adecuada ocultación de secuencia de aleatorización se utiliza un sistema de tarjetas opacas con el número de caso y el resultado de aleatorización expresado como Intervención A o Intervención B.

Luego de la obtención del consentimiento informado por parte del representante legal del paciente y en el momento de la cirugía antes de la colocación del espéculo de oído se irán destapando de manera secuencial las tarjetas de aleatorización según sea el caso; mediante este sistema se irán conformando dos grupos, un grupo intervención el cual recibirá 3 gotas de Ciprofloxacina HCl al 0.03% y un grupo control el cual recibirá como placebo 3 gotas de Solución Salina Normal 0.9%.

5.5 Intervención

En la consulta inicial se realizará una selección de aquellos pacientes con indicación de miringostomía más inserción de tubos de ventilación, registrando los datos de las variables contenidas en los numerales A, B, C y D del *Formato de Historia Clínica (F-POPT-002)* diseñado para el estudio. En caso de que el paciente se encuentre recibiendo algún tipo de tratamiento antibiótico por cualquier causa se diferirá la programación de la cirugía hasta ocho días después de concluido el esquema. Se firmará el *Consentimiento Informado (F-POPT-001)* y se llevará a cabo la aleatorización a los grupos intervención y control.

Se seguirá el protocolo establecido por la UNAL – HOMI para la realización de miringostomía más inserción de tubos; bajo visualización directa por otomicroscopía se realiza extracción de cerumen con cureta de oído, se realiza irrigación del conducto auditivo externo con solución de yodopovidona al 10% (ISODINE Solución® Boehringer Ingelheim, S. A.) la cual se retira mediante aspiración al cabo de un minuto, incisión radial en cuadrante anteroinferior con miringótomo, en caso de evidenciar efusión en oído

medio se realizará aspiración de la misma con sonda de succión, colocación de tubo de corta estancia. En ese momento el cirujano instilará en el conducto auditivo externo tres gotas de una solución que le será entregada por la instrumentadora quien a su vez la recibirá del almacén marcada con el nombre “*Gotas para Estudio Otorrea Postoperatoria Temprana*”, luego de la instilación, se realizará presión a modo de bombeo en 5 oportunidades sobre el trago buscando mejorar la penetración del medicamento al oído medio. Las gotas estarán rotuladas además con los nombres “*Frasco A*” o “*Frasco B*” conteniendo uno la preparación con el principio activo Ciprofloxacina HCl al 0.03% y el otro placebo con Solución Salina Normal 0.9%, cuyos contenidos solo conocerá el Químico Farmacéutico encargado de la preparación y que sólo será revelado al finalizar el análisis de los datos. Luego de la intervención se registrarán los hallazgos en el *Formato de Historia Clínica (F-POPT-002)*, numeral E para el oído correspondiente.

Se darán indicaciones claras al acudiente para que avise inmediatamente al investigador encargado de la intervención en caso de presentar cualquier tipo de secreción por el oído intervenido. En caso contrario, se realizará seguimiento a los 15 días luego de la intervención teniendo en cuenta la definición de Otorrea Postoperatoria Temprana, diligenciando los datos de las variables contenidas en el numeral F del *Formato de Historia Clínica (F-POPT-002)*.

5.6 Definición de las variables

Tabla 3. Definición de las variables.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	MEDIDA DE RESUMEN Y DISPERSIÓN
Edad	Días, Meses o Años cumplidos en el momento de la valoración inicial. <i>Fuente:</i> documento de identidad.	Cuantitativa Discreta	Mediana o Media dependiendo del tamaño de la muestra. Rango intercuartílico o desviación estándar.
Género	Fenotipo sexual del paciente. <i>Fuente:</i> historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Proporción.
Indicación Quirúrgica	Causa por la cual el paciente es candidato para miringostomía más inserción de tubos de ventilación. Puede adoptar los siguientes valores; Otitis Media Aguda a Repetición, Otitis Media Aguda con Efusión Persistente, Otitis Media Aguda con Efusión e Hipoacusia, Otitis Media Aguda Complicada, Otras Causas. <i>Fuente:</i> historia clínica.	Cualitativa Nominal Politómica	Proporción.

Antecedentes	Condiciones que predisponen la aparición de enfermedad en el oído medio o que pueden intervenir como variables de confusión en los resultados del estudio. Puede adoptar los siguientes valores; Tratamiento Antibiótico Actual, Tabaquismo, Asistencia a Guardería, Alimentación con Biberón. <i>Fuente:</i> información suministrada por el paciente y/o acudiente, historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica (para cada ítem valores de Si o No)	Número absoluto. Proporción.
Contenido del Oído Medio	Hace referencia a los hallazgos quirúrgicos del oído medio intervenido respecto a su contenido. Puede adoptar los siguientes valores; Seco, Mucoide, Seroso, Purulento. <i>Fuente:</i> observación de quien realiza la intervención.	Cualitativa Nominal Politómica	Proporción.
Tiempo Quirúrgico	Tiempo en minutos transcurrido entre la irrigación del CAE con la solución yodada y la inserción del tubo de ventilación. <i>Fuente:</i> instrumentador quirúrgico.	Cuantitativa Discreta	Mediana o Media dependiendo del tamaño de la muestra. Rango intercuartílico o desviación estándar.
Sangrado	Presencia o no de sangrado durante la intervención. <i>Fuente:</i> observación de quien realiza la intervención.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Proporción.
Uso de Protectores en CAE	Uso de protectores de humedad en el CAE del oído intervenido durante los primeros 15 días luego de la intervención. <i>Fuente:</i> información suministrada por el paciente y/o acudiente.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Proporción.
Síntomas de IRA	Presencia o no de síntomas de Infección Respiratoria Aguda tales como malestar general, rinorrea, obstrucción nasal, fiebre, tos, entre otros, durante los 15 días siguientes a la intervención. <i>Fuente:</i> información suministrada por el paciente y/o acudiente.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Número absoluto. Proporción.
Automedicación	Consumo de medicamentos ya sean automedicados o formulados por médico ajeno al estudio, específicamente antibióticos. <i>Fuente:</i> información suministrada por el paciente.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Número absoluto. Proporción.

Tubo Posicionado	Esta variable responde a la pregunta de si el tubo se encuentra insertado de manera adecuada en la incisión realizada durante el acto quirúrgico. <i>Fuente:</i> hallazgos a la otomicroscopía durante la consulta de seguimiento.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Proporción.
Tubo Permeable	Esta variable responde a la pregunta de si el lumen del tubo de ventilación se encuentra desobstruido permitiendo una adecuada ventilación del oído medio. <i>Fuente:</i> hallazgos a la otomicroscopía durante la consulta de seguimiento.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Proporción.
Resultado de Cultivo	Puede adoptar cualquier valor dependiendo del resultado del cultivo de la secreción proveniente del oído medio. <i>Fuente:</i> laboratorio clínico.	Cualitativa Nominal Politómica	Proporción.

5.7 Recolección de la información

Se utilizará el Formato de Historia Clínica (F-POPT-002) para recolectar las variables objeto de estudio. Dicha información será tabulada en una hoja de cálculo de OpenOffice v3.2.1. y analizada en EPIDAT 3.1.

5.8 Análisis estadístico

Se aplicará la estrategia de análisis por intención de tratar según la cual los sujetos se incluyen y son analizados en el grupo al que han sido asignados independientemente de si han recibido o no la intervención.

Se llevaran a cabo las siguientes mediciones:

- Frecuencia de otorrea en grupo Intervención.
- Frecuencia de otorrea en grupo control.
- Tiempo quirúrgico promedio.
- Frecuencia de sangrado.
- Prevalencia de factores de riesgo (tabaquismo, guardería, biberón).
- Prevalencia por indicación quirúrgica.

La magnitud del efecto se expresará en términos de medidas absolutas y relativas:

-
- Reducción Absoluta del Riesgo (RAR): Riesgo Control – Riesgo Intervención.
 - Número Necesario a Tratar (NNT): $1 / \text{RAR}$.
 - Riesgo Relativo (RR): Riesgo Intervención / Riesgo Control.
 - Reducción Relativa del Riesgo (RRR): $(\text{RAR} / \text{Riesgo Control}) \times 100$.

La precisión del efecto será estimada mediante los Intervalos de Confianza del 95% los cuales presentan grandes ventajas con respecto al grado de significancia estadística.

6. Consideraciones éticas

Se tienen en cuenta los principios éticos para la investigación médica en seres humanos contenidos en la Declaración de Helsinki y los lineamientos normativos de la Resolución 8430 del 04 de Octubre de 1993 del Ministerio de Salud, ahora Ministerio de la Protección Social.

El presente documento, luego de ser aprobado por la Unidad de Otorrinolaringología y el Departamento de Cirugía de la Universidad Nacional de Colombia será presentado para aprobación por parte del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional y al Comité Asesor del Departamento de Cirugía de la Fundación Hospital de la Misericordia. Las dos instancias anteriores son independientes del grupo investigador con el fin de eliminar cualquier tipo de influencia indebida y conflictos de interés.

Se garantiza que la investigación será llevada a cabo por personal científicamente calificado bajo la supervisión de un médico científicamente competente.

La participación de los individuos será voluntaria e informada, de quienes luego de una explicación clara de los objetivos, métodos, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, se obtendrá un consentimiento informado por escrito aclarando su derecho de retirarlo en cualquier momento. Se garantiza además la estricta confidencialidad de la información recolectada en los formularios correspondientes de manera que esta no sea conocida por terceros.

Por tratarse de menores de edad, el consentimiento informado será obtenido de su representante legal de acuerdo con las leyes vigentes; en caso de que el menor de edad sea capaz de dar su asentimiento para participar en la investigación éste debe obtenerse además del consentimiento de su representante legal.

De acuerdo a los resultados de la revisión de la literatura con respecto al estado del arte en la prevención de la otorrea temprana se observa que en nuestro medio no existen unos lineamientos claros para el uso de Ciprofloxacina tópica en el postoperatorio inmediato, por lo tanto no se considera anti ético el uso de placebo en el grupo control, además porque los resultados a pesar de ser consistentes, no son precisos.

De acuerdo a la clasificación establecida en el Artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio corresponde a una investigación con riesgo mayor que el mínimo.

6.1 Gestión administrativa y entes reguladores

Luego de su presentación y aprobación por parte de la Unidad de Otorrinolaringología de la Universidad Nacional de Colombia, el protocolo de investigación fue sometido a evaluación y aprobación secuencial por parte de:

Comité de Investigaciones del Departamento de Cirugía de la Universidad Nacional de Colombia con solicitudes en las fechas Agosto 28 y Octubre 02 de 2009 con aprobación mediante Acta 66 de 2009.

Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia con solicitudes los días Noviembre 19 de 2009, Febrero 17 de 2010 y Abril 23 de 2010 con aprobación final mediante Acta 06 del 13 de Mayo de 2010.

Comité de Investigaciones de la Fundación Hospital de la Misericordia con solicitud el día 04 de Enero de 2010 con aprobación final mediante oficio G.C.049-10 de Febrero 17 de 2010.

Departamento de Investigaciones de la Universidad Nacional de Colombia con aprobación en Septiembre 2010 y asignación del código 12006.

7. Resultados

7.1 Datos demográficos

De 26 sujetos evaluables detectados en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2011 se aplicaron los criterios de selección a 24 de ellos; 2 no aceptan participación en el estudio. Un total de 48 oídos que representan el 49% del total de la muestra calculada son aleatorizados mediante el sistema de tarjetas opacas con ocultación de secuencia conformando dos grupos de evaluación definidos como Intervención A (n=21) correspondiente al 44% e Intervención B (n=27) correspondiente al 56% del total de la muestra. De acuerdo a la asignación ciega de intervenciones, uno de estos grupos recibió Ciprofloxacina ótica al 0.03% y el otro grupo placebo en forma de Solución Salina Normal.

Se presentaron 3 pérdidas en el grupo de Intervención A y 5 pérdidas en el grupo de Intervención B debidas a diligenciamiento incompleto de la información de seguimiento e inasistencia a los controles. Dichas pérdidas fueron tenidas en cuenta para el análisis estadístico de acuerdo a la estrategia por intención de tratar en el mejor y el peor escenario.

La edad promedio fue de 2.4 años con rangos entre 1 y 6, en el grupo Intervención A con promedio de 1.9 años y en el grupo de Intervención B de 2.7 años. Hubo predominio del género masculino (34 casos, 71%) sobre el género femenino (14 casos, 29%) en la población total con una relación similar encontrada en ambos grupos de estudio.

7.2 Factores de riesgo e indicación quirúrgica

La asistencia a guardería fue el factor de riesgo más prevalente tanto en el total de la muestra (24, 50%) como en los grupos de estudio con una proporción similar; el antecedente de uso de biberón y la exposición a humo de cigarrillo estuvieron presentes en iguales proporciones en cada uno de los grupos de evaluación.

La otitis media aguda a repetición fue la principal indicación quirúrgica presente en el 50% del total de la muestra seguida en orden descendente de la otitis media aguda complicada y la otitis media con efusión persistente. Se presentaron dos casos de disfunción tubarica moderada con atelectasia que requirió inserción de tubos de ventilación.

En la tabla 4 se resumen las características demográficas así como los antecedentes e indicaciones quirúrgicas de la muestra evaluada y el detalle por grupo de estudio encontrando unas distribuciones muy similares compatibles con un adecuado proceso de aleatorización.

Tabla 4. Características demográficas.

VARIABLE	TOTAL n=48		GRUPO A n=21		GRUPO B n=27	
EDAD	2.4 años		1.9 años		2.7 años	
GENERO						
Masculino	34	71%	14	67%	20	74%
Femenino	14	29%	7	33%	7	26%
ANTECEDENTES						
Tabaquismo	14	29%	6	29%	8	30%
Guardería	24	50%	10	48%	14	52%
Biberón	14	29%	6	29%	8	30%
INDICACIÓN QX						
OMA Repetición	24	50%	12	57%	12	44%
OMA Complicada	14	29%	5	24%	9	33%
OME Hipoacusia	0	0%	0	0%	0	0%
OME Persistente	8	17%	3	14%	5	19%
Otras causas	2	4%	1	5%	1	4%

7.3 Hallazgos operatorios

En la tabla 5 se encuentra un resumen de los hallazgos operatorios así como los tiempos quirúrgicos y la presencia de sangrado. Al evaluar el total de la muestra se observa que el principal hallazgo quirúrgico fue la presencia de una cavidad de oído medio seca en el 33% de los casos, en el grupo de Intervención A el principal hallazgo está compartido con una igual proporción entre el oído medio seco, contenido mucoso y contenido purulento. En el grupo de Intervención B los principales hallazgos fueron un contenido mucoso, seroso y purulento mientras que el oído seco es el cuarto hallazgo más prevalente presente en el 15% de los casos.

El tiempo quirúrgico promedio global fue de 5.4 minutos con una diferencia entre grupos con tendencia hacia la prolongación en el grupo Intervención A (promedio 6 minutos) en comparación con el grupo Intervención B (promedio 4.9 minutos).

La prevalencia de sangrado operatorio definido como la presencia de sangre en el campo quirúrgico en una proporción que haya requerido aspiración o uso de cotonoides hemostáticos fue significativamente mayor en el grupo Intervención A (26%) respecto al grupo Intervención B (9%).

En todos los casos se utilizaron tubos de ventilación en enfluroplástico de corta estancia tipo Shepard con diámetro interno de 1 mm.

Tabla 5. Hallazgos intraoperatorios.

VARIABLE	TOTAL n=48		GRUPO A n=21		GRUPO B n=27	
CONTENIDO OÍDO MEDIO						
Oído seco	11	23%	7	33%	4	15%
Mucoide	14	29%	7	0%	7	26%
Seroso	7	15%	0	33%	7	26%
Purulento	14	29%	7	0%	7	26%
No especificado	2	4%	0	34%	2	7%
TIEMPO QUIRURGICO						
	5.4 minutos		6 minutos		4.9 minutos	
SANGRADO						
	7/44	16%	5/19	26%	2/22	9%

7.4 Desenlace primario

La otorrea postoperatoria temprana definida como la secreción de cualquier característica a través del lumen del tubo de ventilación que inicia en el transcurso de los primeros 15 días luego de la intervención quirúrgica fue reportada en 3 de 18 casos en el grupo de Intervención A correspondiendo al 16%, mientras que en el grupo Intervención B se presentaron 2 de 22 casos correspondiendo al 9%.

Al tener en cuenta las pérdidas en cada grupo y haciendo un análisis por intención de tratar en el peor escenario considerando todas las pérdidas como eventos positivos observamos un riesgo en el grupo Intervención A del 29% y del 26% en el grupo Intervención B. De igual manera, al hacer el análisis por intención de tratar en el mejor escenario considerando todas las pérdidas como eventos negativos encontramos un riesgo en el grupo Intervención A del 14% y del 7% en el grupo de Intervención B.

En la tabla 6 se encuentra un resumen de los riesgos individuales para cada grupo en estudio así como los resultados del análisis por intención de tratar en el mejor y en el peor escenario.

Basados en el menor riesgo de desarrollar el desenlace primario encontrado en el grupo Intervención B se calcula el riesgo relativo usando dicho riesgo como numerador encontrando un RR de 0.6, la reducción del riesgo atribuible a la intervención B fue del 24% con base en una prevalencia sin intervención del 30%, y el número necesario a tratar con la intervención B para prevenir un episodio de otorrea postoperatoria temprana es de 5 pacientes.

En el análisis por intención de tratar en el mejor escenario se encontró un RR de 0.5 y en el peor escenario el RR fue de 0.9.

No se han presentado efectos adversos asociados con el uso de ninguna de las intervenciones en estudio.

Tabla 6. Desenlace primario.

VARIABLE	TOTAL n=48		GRUPO A n=21		GRUPO B n=27	
FRECUENCIA OPT*	0.13	13%	0.16	16%	0.09	9%
ANALISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR						
Mejor escenario	0.10	10%	0.14	14%	0.07	7%
Peor escenario	0.27	27%	0.29	29%	0.26	26%

* OPT: Otorrea Postoperatoria Temprana

8. Discusión

Los resultados preliminares del estudio son consistentes con la literatura actual en lo que se refiere a la distribución de indicaciones quirúrgicas con mayor predominio de la otitis media aguda a repetición incluyendo los casos de otitis media aguda complicada, seguida de los casos de otitis media con efusión persistente definida como la presencia de líquido en oído medio en un paciente por lo demás asintomático que no resuelve en un periodo inferior a 6 meses.

Llama la atención la distribución de los factores de riesgo con un prevalencia importante de asistencia a guardería (50% del global) sobre otros antecedentes tradicionalmente reconocidos como factores de riesgo para otitis media aguda como la alimentación con biberón o la exposición pasiva al humo de cigarrillo por contactos cercanos fumadores.

Al evaluar el riesgo de desarrollar el desenlace primario otorrea postoperatoria temprana definida como la presencia de secreción de cualquier característica a través de lumen del tubo de ventilación dentro de los primeros 15 días luego de realizada la intervención encontramos un menor riesgo en los casos que recibieron la Intervención B aún en el análisis por intención de tratar en el mejor y el peor escenario con un RR global de 0.6 (mejor escenario 0.5 y peor escenario de 0.9) lo cual sugiere un efecto protector de la intervención B.

Al realizar un análisis teniendo en cuenta otras variables intraoperatorias llama la atención que en el grupo de Intervención A el tiempo quirúrgico fue en promedio 1 minuto mayor respecto al grupo de Intervención B, sin embargo no hubo diferencia en cuanto el tiempo quirúrgico promedio en los casos que desarrollaron otorrea en comparación con los casos que no presentaron el desenlace lo cual no sugiere una relación directa a la luz de estos resultados parciales.

El sangrado intraoperatorio se correlaciona fuertemente con la aparición del desenlace primario encontrando una prevalencia significativamente mayor en el grupo de Intervención A del 26% contra el 9% en el grupo de Intervención B, sin embargo al realizar un análisis individual no encontramos diferencias significativas en la relación de sangrado en individuos con otorrea en comparación con sangrado en individuos sin otorrea lo cual no sugiere una relación directa de causalidad.

9. Conclusiones

Los resultados parciales sugieren que la Intervención B disminuye el riesgo de desarrollar otorrea postoperatoria temprana en un 40% respecto a la Intervención A, sin embargo el tamaño de muestra actual no permite realizar un análisis que arroje resultados definitivos con validez clínica y estadística. De igual manera, los resultados parciales parecieran mostrar una relación causal entre el tiempo quirúrgico y el sangrado intraoperatorio con el riesgo de desarrollar otorrea postoperatoria temprana que no ha sido posible comprobar mediante el análisis individual de riesgo.

Por el momento en el que se encuentra el estudio con una muestra recolectada del 49% de la calculada inicialmente y ante la ausencia de resultados definitivos consideramos que no debe levantarse el ciego.

La revisión de la literatura ha mostrado rangos más estrechos de prevalencias con y sin intervención que los utilizados para el cálculo de nuestro tamaño de muestra, a pesar de que los valores para error alfa y beta en nuestro estudio son los más altos existentes. Recomendamos que ya con el estudio en marcha y ante la ausencia de una indicación para suspender el estudio de acuerdo a los resultados de este análisis interino, utilizar prevalencias del 5% y del 20% para recalcular el tamaño usando una muestra total de 228 oídos lo cual convertiría nuestro estudio en el de mayor poder estadístico de los ensayos clínicos disponibles en la actualidad.

Bibliografía

1. Oberman JP, Derkay CS. Posttympanostomy tube otorrea. *Am J Otolaryngol* 2004; 25: 110-117.
2. Balkany TJ, Barkin RM, Suzuki BH, et al. A prospective study of infection following tympanostomy and tube insertion. *Am J Otolaryngol* 1983; 4: 288-291.
3. Coates H. Post-tympanostomy tube otorrhea in children: a clinical overview. *Ear Nose Throat J* 2002; 81: S3-S5.
4. Giles W, Dohar J, Iverson K, et al. Ciprofloxacin/dexametasone drops decrease the incidence of physician and patient outcomes of otorrhea after tube placement. *Int Jour Otorhinolar* 2007; 71: 747-756.
5. Nawasreh OO, Al-Wedyan IA. Prophylactic ciprofloxacin drops after tympanostomy tube insertion. *Saudi Med J* 2004; 25: 38-40.
6. Zipfel TE, Wood WE, Street DF, et al. The effect of topical ciprofloxacin on postoperative otorrhea after tympanostomy tube insertion. *Am J Otolaryngol* 1999; 20: 415-420.
7. David Moher, Kenneth F. Schulz, Douglas G. Altman. The CONSORT Statement; Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Pararell-Group Randomized Trials. *The Lancet*, 2001 Apr; 357: 1191-1194.
8. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki.
Ministerio de Salud. Resolución 8430 del 04 de Octubre de 1993