



# BUAP

Facultad de Medicina

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
PUEBLA, CENTRO MEDICO NACIONAL "GENERAL DE DIVISION MANUEL ÁVILA  
CAMACHO"

"EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS PARA EL CIERRE  
DE PERFORACIONES TIMPÁNICAS EN PACIENTES DE LA UMAE HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES DE PUEBLA, CENTRO MÉDICO NACIONAL "GENERAL DE  
DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO", IMSS"

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en:  
OTORRINOLARINGOLOGÍA

Presenta:

CANSECO SANTIAGO MIGUEL ANGEL

Director

RUÍZ ENG RAFAEL.

MARTINEZ VELAZQUEZ MIRIAM

PORRAS JUÁREZ ANGELICA



H. Puebla de Z. DICIEMBRE 2018



**BUAP**

Facultad de Medicina

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA, CENTRO MEDICO NACIONAL “GENERAL DE DIVISION MANUEL ÁVILA CAMACHO”

“Eficacia y seguridad del plasma rico en plaquetas para el cierre de perforaciones timpánicas en pacientes de la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional “General de Div. Manuel Ávila Camacho”, IMSS”

Tesis para obtener el Diploma de  
Especialidades en:  
OTORRINOLARINGOLOGÍA.

Presenta:

CANSECO SANTIAGO MIGUEL ANGEL

Director

RUIZ ENGA RAFAEL

MARTÍNEZ VELAZQUEZ MIRIAM

PORRAS JUÁREZ ANGÉLICA



H. Puebla de Zaragoza. DICIEMBRE 2018



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 2101 con número de registro 17 CI 21 114 665 ante COFEPRIS y número de registro ante  
CONBIOÉTICA COMBIOÉTICA 21 CEI 082 2018073.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

FECHA Miércoles, 31 de octubre de 2018.

DR. RAFAEL RUIZ ENG  
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Eficacia y seguridad del plasma rico en plaquetas para el cierre de perforaciones timpánicas en pacientes de la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional "General de Div. Manuel Ávila Camacho", IMSS**

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro  
R-2018-2101-851

ATENTAMENTE

DR. EDUARDO RAMÓN MORALES HERNÁNDEZ  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

IMSS

SELECCIÓN Y SALUD EN RED



GOBIERNO DE  
MÉXICO

SECRETARÍA DE PRESIDENTES MÉDICOS  
COMITÉ DE ATENCIÓN MÉDICA A  
COORDINADOR GENERAL DE UNIDADES MÉDICAS DE  
ALTA ESPECIALIDAD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

PUEBLA, PUE., A 10 de Diciembre del 2018

**AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD**

LOS ASESORES:


DR. ROJ ENG RAFAEL, DR. MARTINEZ VEZQUEZ MIRIAM, DRA. PARRAS TORRES ANGELICA  
DE LA TESIS TITULADA: EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ALBOMINOL EN PLAQUETAS PARA EL CIERRE  
DE PERFORACIONES TRANSPUNTILAS EN PACIENTES DE LA UMAC, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
DE PUEBLA, CENTRO MEDICO MEXICANO "DR. DE RW MANUEL AVILA CAMACHO" IMSS

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: CAMPELO SANTIANO MIGUEL ANGEL

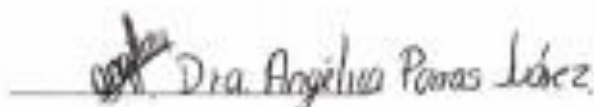
DE LA ESPECIALIDAD: OTORRINOLARINGOLOGÍA

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTÍFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCS  
CON NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2018-2101-051


**AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN**

  
Roj Eng Rafael

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

  
Dra. Angelica Parras Torres

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

  
Dra. Miriam Martinez Vezquez

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Puebla, Puebla, a 10 de Diciembre de 2018

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
PRESENTE

El (la) suscrito (a) CANSECO SANTIAGO MIGUEL ANGELO  
en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de  
OTORRINOLARINGOLOGÍA de fecha 2015 - 2019 y estando  
cursando la (el) (maestría/doctorado/residencia) en HEP, UMAP, PUEBLA,  
manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis  
titulado Eficiencia y Seguridad del Algoritmo Auido en Plaquetas para el  
Cierre de Perforaciones Timpánicas en Pacientes de la UMAP,  
Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional "Gen. de Gu  
Barrut Anillo Coberto", tesis el cual ha sido asesorado por el (los) doctor  
(es) ROSAEL RIVERA ENA, ANAÉLICA FERRAS JÚNIOR, MIRIAM MARTINEZ  
VILLAZQUEZ en las instalaciones del Instituto  
Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación  
sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el  
proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los  
autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique  
derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo,  
tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en  
las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos  
instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha  
novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en  
colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará  
sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con  
los demás autores en colaboración.

ATENTAMENTE

MIGUEL ANGELO CANSECO SANTIAGO

Nombre y firma

## RESUMEN

### TÍTULO:

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS PARA EL CIERRE DE PERFORACIONES TIMPÁNICAS EN PACIENTES DE LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA, CENTRO MÉDICO NACIONAL “GENERAL DE DIVISIÓN MANUEL ÁVILA CAMACHO”, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.**

**Autores:** Canseco Santiago Miguel Ángel<sup>1</sup>, Martínez Velázquez Miriam<sup>1</sup>; Ruíz Eng Rafael<sup>1</sup>; Porras Juárez Angelica<sup>1</sup>;

<sup>1</sup>Médico Adscrito al Servicio de Otorrinolaringología de la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla.

**Introducción:** La reparación de las perforaciones de la membrana timpánica es un procedimiento quirúrgico común, hay varios métodos de reparación con diferentes modalidades quirúrgicas y materiales de injerto han poblado nuestra literatura desde la década de 1950.

**Objetivo general:** Analizar la eficacia y seguridad del efecto bioestimulante del plasma rico en plaquetas en el cierre de las perforaciones timpánicas.

**Material y métodos.** Estudio longitudinal, en pacientes con perforaciones timpánica. Se le realizó un estudio audiológico previo y posterior a aplicación de plasma rico en plaquetas, se realizó citometría hemática de control y toma de muestra sanguínea para la obtención de plasma rico en plaquetas autólogo, el cual se colocó bajo visión directa con microscopio.

**Resultados:** Fueron 25 pacientes en el estudio con edades de 20 – 80 años, con un promedio de 45 años. 15 mujeres y 10 hombres. 18 pacientes presentaron cierre de la perforación (72%), y 4 presentaron cierre parcial de la perforación (12%). Se observó en 72% de los pacientes un cierre de la perforación, con una  $P=0.4670$ . La perforación secundaria a trauma mostro un  $RR= 0.800$ , es decir menor riesgo de persistencia de perforación, en comparación con las secundarias a Otitis Media  $R= 1.250$ , Diabetes

Mellitus resultó con un RR= 1.221, Hipertensión arterial sistémica RR=1.224 para persistencia de la perforación timpánica. No hubo efectos adversos.

**Conclusión:** El gel plasma rico en plaquetas favorece el efecto estimulante de la cicatrización de las perforaciones de la membrana timpánica en 72%.

**Palabras Clave:** perforación timpánica, plasma rico en plaquetas.

## **AGRADECIMIENTOS:**

Al finalizar un trabajo tan arduo y lleno de dificultades como lo es el desarrollo de una tesis, es inevitable utilizar este espacio para agradecer a la institución y la participación de personas que han facilitado las cosas para que este trabajo llegue a su término.

Debo agradecer a mi tutor de tesis Dra. Miriam Martínez Velázquez por su paciencia, motivación, criterio y aliento; ha sido un privilegio contar con su guía y ayuda en el desarrollo de esta tesis.

Gracias también a mis profesores: Dra. Guieshuba Donis Hernández, Dra. María del Coral García Serrano Dr. Enrique Chávez Bautista, Dra. Yasmin Ceja Chagoya, Dr. Salvador Zarate Camacho, Dr. Alexander Villareal Balbuena, por haberme facilitado los medios para llevar a cabo mis actividades, por sus enseñanzas, disponibilidad y orientación durante mi preparación como médico especialista y en mi formación profesional.

Gracias a mis padres Isabel Santiago Velasco y Miguel Ángel Canseco Martínez, a mis 3 hermanas, Karime Canseco Santiago, Brigitte Canseco Santiago, Kimberly Canseco Santiago así como mi maravillosa abuela Brígida Efigenia Velasco , quienes de alguna u otra manera han sido clave en mi vida y me han alentado y motivado a lo largo de toda mi carrera profesional.

Gracias a todos mis compañeros y excompañeros por su amistad y por compartir sus conocimientos conmigo.



## **DEDICATORIA**

A MIS PADRES MIGUEL ANGEL CANSECO SANTIAGO E ISABEL SANTIAGO VELASCO

POR DARME LA VIDA Y SER UN GRAN PILAR EN MI VIDA.

A MI ABUELA BRIGIDA EFIGENIA VELASCO POR SU APOYO INCONDICIONAL Y AL SER

MI MAYOR MOTIVACIÓN A LO LARGO DE TODA MI CARRERA.

A MIS HERMANAS POR CREER SIEMPRE EN MÍ

Y A TODA MI FAMILIA POR SIEMPRE APOYARME EN TODO MOMENTO.

INDICE.

1.- ANTECEDENTES .....	11
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	27
3.-JUSTIFICACION .....	28
4.- MATERIAL Y METODOS .....	29
5.- RESULTADOS .....	35
6.- DISCUSIÓN .....	40
7.- CONCLUSIONES .....	46
8.- PROPUESTA .....	47
9.- BIBLIOGRAFIA .....	48
10.- ANEXOS.....	51

## 1.- ANTECEDENTES

### 1.1. GENERALES.

La reparación de las perforaciones de la membrana timpánica es un procedimiento quirúrgico común, y varios métodos de reparación con diferentes modalidades quirúrgicas y materiales de injerto han poblado nuestra literatura desde la década de 1950. (1)

Este padecimiento afecta al 1-3% de la población de los estados unidos de Norteamérica y al 1% de la población a nivel mundial. La reparación de la perforación timpánica es causa de infecciones recurrentes del oído medio y causa de hipoacusia. (2)

El oído se divide en tres apartados, oído externo, oído medio y oído interno. Dentro de los límites del oído externo y oído medio, se ubica la membrana timpánica, como estructura receptora de las ondas sonoras, la cual es recibida y amplificada en 25 veces su amplitud en la membrana timpánica que a su vez transforma la energía acústica en mecánica, para iniciar la transmisión eléctrica hacia la platina, para continuar la transmisión eléctrica del oído interno y terminar en la corteza cerebral, para llevar a cabo la audición.

Membrana timpánica:

La membrana timpánica es fibrosa, delgada, elástica, semitransparente y de forma elíptica, mide 9 - 10 mm de diámetro vertical y 8 – 9mm en el horizontal aproximadamente, con un grosor de 0.074 mm, siendo más gruesa en su porción cercana al annulus y más delgada en su cuadrante posterosuperior (pars flácida). En cuanto a su orientación está casi en posición horizontal durante la vida embrionaria verticalizándose con el desarrollo del cráneo, para situarse mirando hacia abajo, hacia delante y hacia fuera. El ángulo de inclinación con el plano horizontal es en el

recién nacido de 30-35° y en el adulto de 40-45°. Se inserta en su marco óseo por medio del anillo fibroso de Gerlach (annulus tympanicus).

Se divide en dos porciones una tensa y una flácida; la porción tensa está comprendida por tres capas: la externa o epitelial, la capa fibrosa y la capa mucosa en continuidad con la mucosa de la caja timpánica. La capa flácida solo comprende de la capa epitelial y mucosa, está separada de la porción tensa por los ligamentos timpanomaleolares anterior y posterior. (3)

Membrana del tímpano. Consta de dos segmentos de tamaño y estructura diferentes: la pars tensa y la pars flácida. La pars tensa es de naturaleza fibroelástica, poco móvil; representa la membrana timpánica propiamente dicha, interpuesta entre el conducto auditivo externo y la caja del tímpano. Esta membrana tiene forma de embudo, cuyo vértice, el ombligo (umbo membranae tympani), corresponde al extremo distal espatulado del mango del martillo y está retraído 2 mm respecto a la periferia. El mango del martillo es visible por transparencia en forma de una estría blanquecina, la estría del martillo (stria mallearis), que se prolonga hacia la parte superior de la pars tensa hasta la prominencia que forma la apófisis lateral: la prominencia del martillo (prominentia mallearis).

Las dimensiones medias de la membrana son 10 mm de altura y 9 mm de anchura, su grosor es de 0,05- 0,09 mm y su superficie es de 65 mm<sup>2</sup>.

La membrana tiene una orientación anterior, inferior y lateral. El ángulo de inclinación con el plano horizontal varía según la edad: 30-35° al nacer y 45° en el adulto. La membrana está compuesta por la unión de tres capas. La capa externa es cutánea (stratum cutaneum) y se continúa con la piel del conducto auditivo externo. La capa interna mucosa (stratum mucosum) está constituida por la mucosa de la cavidad timpánica. La capa intermedia es fibrosa y se distinguen varios tipos de fibras: una capa externa de fibras radiales (stratum radiatum)

dispuestas entre el anillo fibrocartilaginoso y el mango del martillo, donde se insertan en el lado opuesto a su origen, y una capa interna de fibras circulares (*stratum circulare*) constituidas por anillos concéntricos alrededor del umbo y que son más densos en la periferia, fibras parabólicas anteriores y posteriores, así como fibras arciformes o semilunares.

En su periferia, la capa fibrosa de la membrana se engruesa y se convierte en el anillo fibrocartilaginoso (*annulus fibrocartilagineus*), que se encastra en una ranura, el surco timpánico (*sulcus tympanicus*) excavado en el extremo interno del surco de la porción timpánica del hueso temporal. Este surco no es visible desde el exterior, porque su borde externo es más alto que el interno. A nivel de las espinas timpánicas mayor y menor (*spina tympanica major y minor*), que representan respectivamente los límites anterior y posterior del anillo timpánico incompleto, el anillo fibrocartilaginoso se dirige hacia la apófisis lateral del martillo y constituye los ligamentos timpanomaleolares anterior y posterior.

Irrigación: se forman dos redes, una subdérmica y otra submucosa. Ambas redes se anastomosan a través de abundantes ramos perforantes. La red subdérmica está formada por prolongaciones de las arterias del CAE. En su trayecto los ramos arteriales convergen todos hacia el umbo. Entre estas arteriolas hay una o dos más grandes que provienen de la pared posterosuperior del conducto y que descendiendo llegan hasta el umbo, normalmente por detrás del mango del martillo, y de estas arterias nacen ramas que se dirigen radialmente hacia la periferia. La red submucosa recibe sus ramas provenientes de la arteria timpánica y de la arteria estilomastoidea. Para el drenaje venoso se forman dos redes, como las arterias, la subcutánea y la submucosa, con anastomosis entre ambas. La red subcutánea drena por una parte hacia el umbo, a través de la vena satélite del mango del martillo y por otra parte hacia la periferia. Esta red comunica de esta forma con las venas cutáneas del CAE que son tributarias de la yugular externa. La red

submucosa desemboca en torno a la trompa de Eustaquio y alcanza el plexo pterigoideo y el seno transversal mediante las venas drales. (3)

Los linfáticos drenan en los ganglios parotídeos y laterales profundos del cuello. Los linfáticos submucosos son tributarios de los ganglios retrofaríngeos.

Finalmente, la inervación está dada por numerosos plexos. Los nervios subcutáneos son prolongación de los del CAE, que provienen a su vez del nervio aurculotemporal del vago y del intermediario de Wrisberg. El tímpano es el territorio final del área de Ramsay-Hunt. Los nervios submucosos provienen del nervio de Jacobson, rama del glossofaríngeo.

La perforación de la membrana timpánica es resultado de traumatismo sobre la MT o procesos infecciosos que comprometen su integridad. Para su clasificación se dividen en agudas o crónicas dependientes del tiempo de evolución, ya que la causa puede ser traumática o infecciosa.

La perforación aguda de la membrana timpánica generalmente es producida por alguna infección o traumatismo. En la práctica clínica, las perforaciones timpánicas crónicas son secuelas de otitis media aguda, otitis media crónica o alguna lesión traumática (4).

Olushola y cols. en un estudio realizado en 64 pacientes con perforación traumática de la membrana timpánica encontraron los siguientes resultados: el rango de edad fue de entre 6 meses a 50 años con una edad media de 29,2 años y la edad modal de 35 años. Cinco pacientes (7,9%)  $\leq$  5 años, 29,7% entre 21 a 34 años y el 37,7% tenían 35 años o más, 46 (71,9%) hombres y 18 (28,1%) mujeres con una razón hombre-mujer de 2.5:1. El trauma a la MT puede ser causado por exceso de presión, trauma térmico o quemadura cáustica, trauma cerrado o lesiones penetrantes como la instrumentación y barotrauma. El exceso de presión fue por mucho el

mecanismo más común de traumatismo en el tímpano y dentro de éste rubro la etiología más frecuente registrada fue de bofetadas y posteriormente lesiones causadas por accidentes de tráfico en el 35,9% y 23,5% respectivamente. La perforación traumática del tímpano también puede ser causado por el impacto directo de fluidos y la presión directa desde el exterior.

En cuanto a la presentación clínica Olushola y cols. encontraron en su estudio que la mayoría de los pacientes estuvo asociado a pérdida de audición 95.3 %, sangrado 68.8%, acufeno en un 52%, infección 37.5%, salida de líquido cefalorraquídeo en un 15.6% y vértigo en 9.4% (5). La pérdida auditiva en altas frecuencias, el acufeno y el vértigo secundarios a perforación traumática de la membrana timpánica tienen un buen pronóstico (6).

Algunos autores señalan que es importante determinar la localización de la perforación timpánica ya que la magnitud de la pérdida conductiva está directamente relacionada con la posición de la perforación (7). Sin embargo, otros estudios reportan que no existen diferencias significativas en cuanto a la disminución de la audición y la localización de la perforación (ej. anterior vs. posterior), desafortunadamente estos estudios (8,9) han sido llevados a cabo en poblaciones con perforaciones timpánicas causadas por diferentes mecanismos, por lo cual los resultados no son totalmente equiparables. Titus y cols. realizaron un estudio prospectivo en 62 pacientes, 22 hombres y 40 mujeres, entre 16 y 75 años. La localización de la perforación fue central 77%, anteroinferior 9.6%, posteroinferior 5.2%, anterosuperior 5.2% y posterosuperior 3.9%, con tamaño de la perforación entre 1.51-89.05%. En este estudio la localización de la perforación aguda de la membrana timpánica no tuvo efecto en la magnitud de la pérdida auditiva (10).

Otro factor de reconocida importancia en la severidad de la hipoacusia es el tamaño de la perforación ya que influye de manera directa en la pérdida de la transmisión del sonido. La pérdida de audición muestra una relación lineal con el de tamaño de la perforación del tímpano. El involucro del umbo muestra un empeoramiento de la hipoacusia entre 5 a 6 dB ( $p < 0,0001$ ). El menor impacto de una perforación se ve en la frecuencia de 2 kHz. Por encima y por debajo de 2 kHz, una "forma de V invertida" de la brecha aire-hueso es un hallazgo consistente. Si la brecha aire-hueso excede el patrón "de V invertida", se debe sospechar en patología adicional de oído medio (11). La audición posterior al cierre de las perforaciones casi siempre regresa al umbral previo a ésta, excepto en los 4 kHz en perforaciones amplias (12).

En términos clínicos, una perforación puede describirse como crónica después de tres meses. Las perforaciones timpánicas agudas se curan, por lo general, en siete a diez días. La curación espontánea de perforaciones traumáticas ocurre en 78.7% (4). Si la perforación no se cierra espontáneamente durante 3-6 meses posterior a la perforación (en ausencia de infección secundaria), la intervención quirúrgica está indicada.

El manejo de pacientes pediátricos con perforación persistente de la membrana timpánica con o sin otorrea intermitente, incita a una considerable controversia. Algunos defienden la cirugía temprana para corregir defectos anatómicos y mejorar la audición. Otros sostienen que la cirugía electiva debe aplazarse hasta que el pico de incidencia de la otitis media aguda haya pasado.

Matthew y cols. realizaron un estudio retrospectivo, en el cual encontraron que después de 2,5 años de seguimiento, las tasas de cierre fueron del 90% en niños menores de 7 años y 75% en niños entre 7 y 12 años. No encontraron diferencia significativa en el tiempo de cierre entre los niños y las niñas, si fue izquierda o derecha y si fue secundaria a colocación de tubos de ventilación u otra etiología (13,14).



## Cicatrización de la MT

Después de un traumatismo agudo, la membrana timpánica se engrosa como resultado de edema, inflamación y la neovascularización, sobre todo de la capa fibrosa (15); sin embargo, el principal cambio en el cierre de la perforación es el movimiento de queratina hacia el centro de la perforación, la proliferación epitelial y la neovascularización (16).

La mayor parte de las perforaciones se cierran de manera espontánea. Las perforaciones agudas estimulan la proliferación de epitelio escamoso estratificado del remanente timpánico que migra hacia el límite de la perforación; este epitelio forma un puente a través de la perforación y cierra inicialmente el defecto; sin embargo, la reestructuración del componente fibroso de la membrana timpánica (en la mayoría de los casos incompleta o ausente) ocurre después que el epitelio migratorio ha sellado la perforación (secuencia opuesta a lo observado en la mayor parte de las cicatrizaciones de heridas) donde el tejido fibroso debe llenar el defecto antes que suceda la epitelización (17).

Las primeras etapas de curación de la membrana timpánica siguen a las etapas de curación de heridas convencionales de hemostasia e inflamación. Las etapas proliferativas y migratorias son diferentes. Los principales cambios que produce el cierre de la perforación es el movimiento de la queratina hacia el centro de la perforación, la proliferación epitelial y la final formación de la nueva capa fibrosa (18). Alrededor de los márgenes de la perforación se produce una reacción exudativa compuesta de líquido intersticial, linfocitos y sangre; a esta formación se le llama costra, la cual protege al tejido subyacente previniendo la deshidratación y provee un medio

ideal para la migración de células y el proceso de reparación. En pocos días se ve en la capa epitelial de la membrana timpánica, junto con la proliferación celular, un exceso en la producción de queratina, que es la llave de la dirección de la migración hacia el centro de la perforación. Debido a que el epitelio escamoso hiperplásico descansa sobre tejido de granulación, el cual es infiltrado por polimorfonucleares, el cierre del defecto inicialmente ocurre en la capa epitelial de queratina, pero después el tejido conectivo que lo soporta termina por cerrarla. La mucosa de la cavidad timpánica tiene una importancia mínima en el proceso de reparación, ya que es la más lenta (18).

El estímulo de queratina inicial tiende un puente producido por una capa escamosa hiperplásica. Los puentes de queratina sirven como puente para el epitelio. Esto es seguido por la capa de tejido conectivo. De esta manera, la curación de la perforación timpánica es única, y la capa epitelial es la primera, no la última, para tender un puente sobre la perforación. La capa de células mucosas puede tener participación, ya que proporciona el puente. El epitelio queratinizado y 8 las células suprabasales migran sobre esto. Las células basales se separan y migran en las primeras 24 horas; después, proliferan y migran de manera suprabasal. La respuesta proliferativa máxima de las células basales ocurre a 2 mm del borde de la perforación. El grosor promedio en el borde de la perforación es de 0.114 mm en comparación con el grosor normal de la membrana timpánica, que es de 0.05 a 0.09 mm (18). Zhencal encontró en su estudio de 36 pacientes con perforaciones timpánicas traumáticas, que en las perforaciones en las cuales quedan "puentes" de epitelio presentan una evolución natural diferente durante el proceso de cicatrización. La mayoría de los "puentes" de epitelio gradualmente se necrosan y migran hacia el conducto auditivo externo y la migración del epitelio en la perforación ocurre cerca del borde del "puente" cerrando la perforación, en otros pacientes sin embargo se

presentó hiperplasia epitelial sobre los “puentes” incorporándose posteriormente a un nuevo tímpano con la formación de una bolsa de retracción y el desarrollo de atrofia del epitelio (19).

#### Tipos de colágeno en la MT

Stenfeldt y cols. reportaron los siguientes resultados de su experimento realizado en modelos animales. Colágeno tipo II fue un componente principal de la lámina propia de la pars tensa, mientras que el colágeno tipo I se encuentra principalmente en la pars flácida. Colágeno tipo I y III fueron encontrados en la inserción en el mango del martillo y en el tejido conectivo que rodea el colágeno principal de la pars tensa. Después de realizar miringotomía, colágeno tipo I y III se encontraron en el borde de la perforación y alrededor de los vasos sanguíneos dilatados en la fase inicial de curación. Durante la infección inducida, la capa de colágeno se engrosó y se tiñeron fuertemente por colágeno tipo II. Colágeno tipo I y III encuentran en el tejido conectivo edematoso alrededor de la capa principal de colágeno y alrededor de los vasos sanguíneos dilatados. Tres meses después de la perforación o infección, los 3 colágenos están presentes en la lámina propia de la membrana timpánica. Extensas cantidades de los 3 tipos de colágeno estaban presentes en el tejido de la cicatriz en la membrana timpánica de las ratas que habían sufrido miringotomía en la presencia de otitis media aguda (20). En otro estudio realizado por el mismo autor también con modelos animales encontró que en el día 9, posterior a la perforación, la mayoría de las membranas timpánicas habían cicatrizado. Y el epitelio queratinizado se habían formado, pero no había colágeno de Tipo II. En el día 10, todos los tímpanos habían curado, y la tinción de colágeno tipo II apareció. Después del día 10, la tinción fue más intensa. El colágeno recién formado no mostró la disposición de haz paralelo visto en las membranas timpánicas normales. El colágeno de tipo II se observó en la membrana timpánica sólo después del cierre de la perforación (21).

## PLASMA RICO EN PLAQUETAS.

El plasma rico en plaquetas como técnica innovadora desde la década de 1980 por Ferrari et al \* en cirugías de corazón abierto, ha sido útil y seguro en muchas áreas de la medicina para ayudar en la cicatrización de las heridas. En otorrinolaringología, Erkilet et al reportaron en 2009 que el plasma rico en plaquetas autólogo aceleraba la cicatrización de las perforaciones timpánicas en ratas. En un estudio posterior de la aplicación de PRP durante la reparación de grandes perforaciones timpánicas, El-Anwar et al, demostraron el efecto positivo del PRP en la curación de las perforaciones timpánicas. (23)

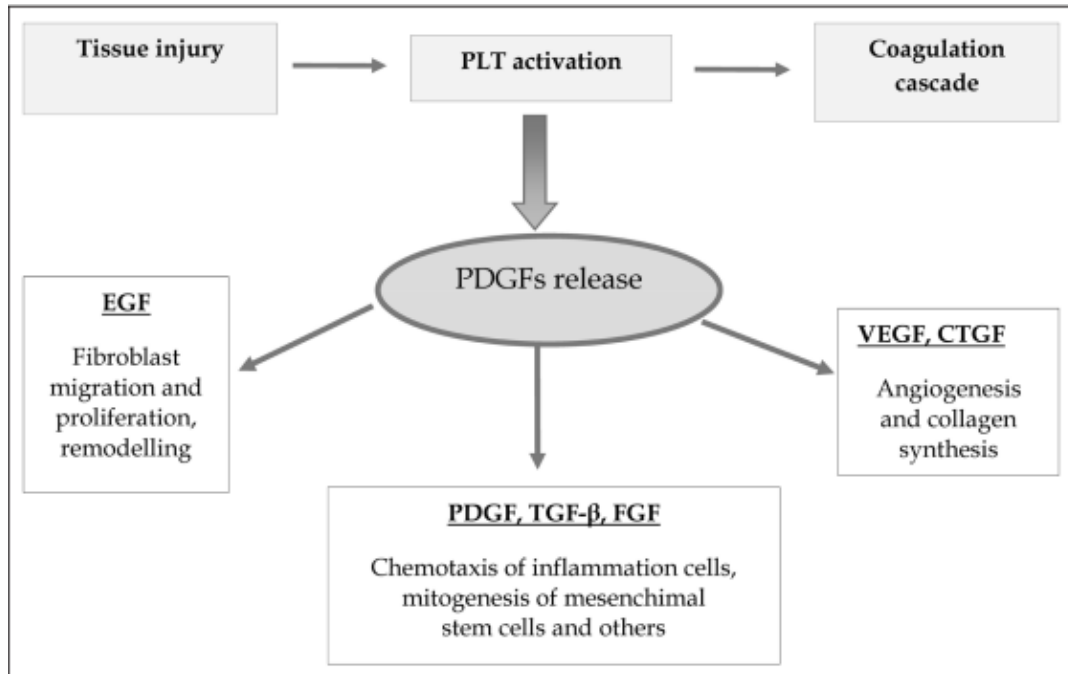
Las plaquetas son fragmentos citoplásmicos de megacariocitos formados en la médula ósea y de aproximadamente 2mm de diámetro. Contienen más de 30 proteínas bioactivas, muchas de las cuales tienen un papel fundamental en la hemostasia o la curación de los tejidos. Siete factores de crecimiento de proteínas fundamentales que secretan activamente las plaquetas inician todos los procesos de curación de heridas. Tabla 1.

**Table 1** Effect of the Growth Factors Produced by Platelets, and Their Average Concentrations in Platelet-Rich Plasma (PRP)

<b>Growth Factor</b>	<b>Effect</b>	<b>PRP Concentration (SD)</b>
PDGF	Macrophage activation and angiogenesis Fibroblast chemotaxis and proliferative activity Enhances collagen synthesis Enhances the proliferation of bone cells	$\alpha\beta$ 117.5 ng/mL (63.4) $\beta\beta$ 9.9 ng/mL (7.5)
TGF $\beta$	Enhances the proliferative activity of fibroblasts Stimulates biosynthesis of type I collagen and fibronectin Induces deposition of bone matrix Inhibits osteoclast formation and bone resorption	$\beta$ 1: 169.9 ng/mL (84.5) $\beta$ 2: 0.4 ng/mL (0.3)
IGF-I	Chemotactic for fibroblasts and stimulates protein synthesis Enhances bone formation by proliferation and differentiation of osteoblasts	84.2 ng/mL (23.6)
PDEGF	Promotes wound healing by stimulating the proliferation of keratinocytes and dermal fibroblasts	470 pg/mL (320)
PDAF	Induces vascularization by stimulating vascular endothelial cells	
PF-4	Stimulates the initial influx of neutrophils into wounds A chemoattractant for fibroblasts A potent antiheparin agent	0.189 nmol/mL (0.07)
EGF	Cellular proliferation Differentiation of epithelial cells	51 pmol/L (5)
VEGF	Angiogenesis Migration and mitosis of endothelial cells Creation of blood vessel lumen Creates fenestrations Chemotactic for macrophages and granulocytes Vasodilation (indirectly by release of nitrous oxide)	76-854 pg/mL

**Abbreviations:** PDGF, platelet-derived growth factor; TGF, transforming growth factor; IGF, insulin-like growth factor; PDEGF, platelet-derived endothelial growth factor; PDAF, platelet-derived angiogenesis factor; PF-4, platelet factor 4; EGF, endothelial growth factor; VEGF, vascular endothelial growth factor. Reprinted with permission.<sup>57</sup>

La bioestimulación es la activación biológica de las funciones anabólicas de los fibroblastos. La activación de fibroblastos ocurre por la influencia de factores de crecimiento o GF. Estos son pequeños fragmentos proteicos biológicamente activos que pertenecen al grupo de las citoquinas. Esquema 1.



Esquema 1. Mecanismo de activación de las plaquetas, con la liberación de factores de crecimiento dependiente de las plaquetas.

Las citoquinas se unen a los receptores de membrana para activar o inhibir las funciones celulares. Se produce un tipo de regeneración celular, específica del tejido donde se ubican las células. Los factores de transformaciones de TGF aumentan el crecimiento celular, en el caso de TGF-alfa, o lo disminuyen en el caso de TGF-beta.

Los factores de crecimiento PDGF, TGF, VEGF, IGF, FGF y HGF pueden ser producidos y almacenados por múltiples células y tejidos, entre ellos las plaquetas.

Intervienen en la comunicación intercelular, informando a las células de su ubicación en un momento dado, el tipo de células que las rodean y su función necesaria en ese momento. (25)

Los requisitos de un sistema RPR (productos de crecimiento de plaquetas) son: pequeños volúmenes de sangre, aumento de los niveles de plaquetas de base 3-4 veces, viabilidad de las plaquetas y la relación entre el recuento de plaquetas y las proteínas GF. De esta forma, se obtiene un coágulo de fibrillas de plaquetas y STBA para ser utilizado como tratamiento en zonas lesionadas, así como proteínas GF y plasma rico en trombina.<sup>26</sup>

El factor de crecimiento de PDGF estimula la proliferación celular, la quimiotaxis de fibroblastos y la síntesis de colágeno. El factor de transformación del crecimiento, TGF, controla la proliferación celular, posee una capacidad inflamatoria intrínseca e induce la producción de matriz extracelular y la reparación del tejido. El factor de crecimiento epidérmico o EGF promueve la producción de queratinocitos, estimula la angiogénesis, la quimiotaxis de fibroblastos y la formación de una matriz provisional. En resumen, GF produce: regeneración, en tejido funcional nuevo que es idéntico al original, y reparación en una cicatriz. <sup>27</sup>

Cuando se realizan procedimientos otológicos que involucran reparaciones de la membrana timpánica, se utilizan biomateriales o tejidos biológicos que normalmente se usan como injertos. Hay una búsqueda constante de materiales que cumplan con ciertos requisitos: eficacia, bajo costo, seguridad y una composición estructural que sea lo más similar posible al tejido humano. Actualmente, el material biológico propio del paciente obtenido del pericondrio tragal ipsilateral o de la fascia temporal se usa como injerto. La diferencia en los resultados se debe principalmente a la técnica de cierre de la incisión y a la propia respuesta de reparación del tejido del paciente. Los mecanismos de migración intrínsecos a los injertos de la membrana timpánica cuando interactúan con los mecanismos naturales de la membrana explican algunos fallos en la colocación in situ. La migración podría deberse a la actividad mitótica en el centro de una estructura con un patrón de crecimiento de centro a periferia, es decir, centrípeta al centro de

generación de células. Se podría inferir que el uso de sustancias que promuevan un crecimiento rápido y efectivo podría evitar la migración del injerto por su cohesión directa con los restos timpánicos. En los últimos años, ha habido varios intentos de utilizar adhesivos tisulares en otorrinolaringología. En nuestra línea de investigación, intentamos tratar las perforaciones timpánicas con un autoinjerto, obtenido mediante la manipulación de la desgranulación de plaquetas y la cascada de la coagulación y reforzado con un sello utilizando factores de crecimiento plaquetario. Estos factores de crecimiento plaquetario juegan un papel fundamental en la situación. Las plaquetas transportan estos factores y los liberan donde hay daño tisular. Las plaquetas también transportan proteínas esenciales para la reparación y regeneración de tejidos, algunas que se originan en sus precursores celulares (megacariocitos) y otras que se capturan del plasma circundante

mediante endocitosis. Lo más importante a tener en cuenta durante este estudio es que las plaquetas son bastante fáciles de obtener. 28

La gran cantidad de pacientes que atendemos en nuestro hospital se convierte en un estímulo para buscar nuevas alternativas quirúrgicas que produzcan mejores resultados para el paciente y, al mismo tiempo, reduzca el número de fracasos. Al lograr más técnicas asequibles, al final reducimos los costos de atención al paciente y el exceso de tiempo quirúrgico. Actualmente estamos en el medio de un estudio prospectivo, longitudinal y observacional de pacientes remitidos a las clínicas de cirugía ambulatoria otorrinolaringológica de nuestro hospital para la perforación timpánica, independientemente de la causa de la enfermedad (otitis media postraumática, crónica, fallas quirúrgicas anteriores). Después de verificar que todos los posibles participantes en el estudio cumplan con los criterios de inclusión, el procedimiento y el seguimiento necesarios después se les explica exhaustivamente, tanto en la clínica de

otorrinolaringología como en el Banco de Sangre. Los resultados se valorarán según el índice de cierre de la perforación timpánica.

#### 1.2.- ESPECIFICOS:

Las desventajas de las técnicas quirúrgicas son que con frecuencia tiene que aplicarse anestesia general, hay que realizar incisiones para ampliar la exposición quirúrgica y la necesidad de reposo en el posoperatorio, lo que limita las actividades normales del paciente.

Un abordaje favorable para las perforaciones timpánicas sería la administración de agentes autólogos que favorezcan su cierre, proporcionando un andamio para la migración epitelial, sin los efectos nocivos de la intervención quirúrgica. Tal agente podría colocarse bajo visión microscópica en un consultorio y con manejo ambulatorio.

#### OPCIONES DE TRATAMIENTO (TRATAMIENTOS CONVENCIONALES)

La reconstrucción sistemática de la membrana timpánica se inicia en la era moderna con los reportes de Wullstein y Zollner, quienes utilizaron piel de espesor parcial y total colocada sobre una membrana timpánica desepitelizada, pero desafortunadamente sobrevino eccema del injerto, inflamación y finalmente re-perforación.

Entre los métodos no quirúrgicos para cerrar las perforaciones persistentes de la membrana timpánica se encuentran los parches de diversos materiales y la alteración del borde epitelial de la perforación; su finalidad es estimular la cicatrización. Muchas sustancias con capacidades regenerativas han sido probadas en modelos experimentales de perforación timpánicas. Las estrategias actuales incluyen la aplicación de: biomoléculas, factores de crecimiento y



materiales que sirvan como andamio. Entre los materiales experimentales se ha utilizado la propia sangre del paciente, el ácido hialurónico, gelfilm, satin hemostático, gelfoam y recientemente, la aplicación de plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento (22).

Las biomoléculas más comunes analizados hasta la fecha incluyen el factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos básico, factor de crecimiento endotelial y ácido hialurónico (22, 23, 24), la mayoría de los estudios demuestran una eficacia significativa en su uso para la regeneración de la membrana timpánica. Dado que los factores de crecimiento estimulan la proliferación de la epidermis y los tejidos conectivos, sigue habiendo una cuestión de si también puede estimular la formación y el crecimiento de colesteatoma (25, 26). Hasta ahora ningún estudio a largo plazo se ha llevado a cabo para evaluar específicamente esta complicación (22).

Los materiales que sirven de andamio incluyen quitosán (27, 28), matriz de gelatina, colágeno (29, 30), papel de arroz entre otros (31). Las desventajas de la gelatina incluyen un aumento de la incidencia de la infección, granuloma y la formación de fibrosis (32). En un estudio reportaron presencia de vértigo y acúfeno en 3 de sus casos, al utilizar papel de arroz (31).

La ketanserina y fenitoína son fármacos que estimulan la cicatrización. La ketanserina (Sufrexal®) es un antagonista selectivo de los receptores 5<sub>2</sub> de la serotonina. Su aplicación por vía tópica favorece la cicatrización, interviene en todas sus fases, mejora la formación y desarrollo de tejido de granulación, aumenta la microcirculación en el área de la herida (aumentando el aporte de oxígeno y nutrientes) y estimula la producción de células dérmicas y epidérmicas (17, 33).

En la actualidad existen estudios que reportan el uso de factores de crecimiento en las perforaciones timpánicas (27, 28, 29, 30, 36, 37). El PRP además de sus propiedades Bioestimulantes posee propiedades promotoras de la cicatrización debido a la concentración de factores de crecimiento (35), es de fácil obtención, manejo y bajo costo.

En la actualidad se reportan múltiples usos del plasma rico en plaquetas, así como el protocolo para obtener la concentración mayor a la concentración sérica. Su uso se extiende en áreas de la cirugía, que van desde cirugías cardiorácicas, hasta el uso en medicina estética.

Múltiples estudios demuestran que la concentración de proteínas, así como los factores de crecimiento e interleucinas, favorecen la cicatrización de los tejidos y el control de la inflamación e infecciones. Su uso como auxiliar en el manejo de las miringoplastias, es de valiosa importancia, ya que su adecuada aplicación, favorecerá el cierre de perforaciones de la membrana timpánica, sin someter a otros protocolos quirúrgicos al paciente, economizando y disminuyendo la morbimortalidad de los pacientes.

## 2.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las perforaciones de la membrana timpánica secundario a procesos infeccioso o traumático, es una patología que afecta a un número importante de pacientes de la población, aunado a los riesgos de comorbilidades de la población mexicana. Con mayor repercusión en personas en etapa productiva, aunado a la repercusión en la calidad de vida y posibles complicaciones por infección crónica con repercusiones catastróficas.

En la actualidad el tratamiento convencional para el cierre de las perforaciones timpánicas implica una intervención quirúrgica con sus desventajas y riesgos: anestesia general, intubación orotraqueal, incisiones, así como toma de injertos, recuperación posoperatoria, e incapacidad temporal para el trabajo. Aunado a los altos costos que esta intervención genera. Hasta la fecha no se han reportado materiales autólogos que cierren al 100% las perforaciones y no presenten efectos secundarios.

Debido a esto una alternativa innovadora es el uso de gel plasma rico en plaquetas para el tratamiento de las perforaciones timpánicas es de interés, así como poder comparar sus beneficios y ventajas ante otras técnicas y materiales.

¿El uso de gel plasma rico en plaquetas para perforaciones timpánicas es eficaz y seguro?

### 3.- JUSTIFICACION:

Las perforaciones de la membrana timpánica como resultado de traumatismos directos sobre la membrana, o como resultado de infecciones agudas o crónicas del oído medio. Tiene como resultado la afectación en calidad de vida de audición y la exposición a infecciones crónicas del oído medio. La presencia de perforaciones traumáticas, se ha observado que el curso natural es hacia la curación espontánea. Sin embargo, otros pacientes requerirán de tratamiento quirúrgico para el cierre de las perforaciones, el cual conlleva a aumentar el riesgo de complicaciones derivados de la anestesia general, de las comorbilidades de cada paciente y la habilidad del cirujano, además en la población en etapa productiva la ausencia por la convalecencia que conlleva la recuperación de la cirugía. Motivo por el cual la búsqueda de procedimientos con menores riesgos para pacientes con comorbilidades que condiciona mayores riesgos quirúrgicos debe ser prioritario.

En la actualidad existen múltiples estudios sobre la aplicación clínica del plasma rico en plaquetas en diferentes áreas de la medicina, como cirugía maxilofacial, traumatología, cirugía cardiovascular, etc. Donde se ha encontrado una respuesta favorable en el proceso de cicatrización y cierre de las heridas. Por tal motivo en la actualidad es de suma importancia realizar estudios con plasma rico en plaquetas autólogo, en el tratamiento de las perforaciones timpánicas, ya que cuenta con múltiples factores de crecimiento y proteínas que promueven la cicatrización, además de la reducción de costos y tiempo de recuperación que implicaría su uso.

#### HIPOTESIS.

HO= El uso de gel plasma rico en plaquetas para perforaciones timpánicas no es eficaz y seguro.

H1= El uso de gel plasma rico en plaquetas para perforaciones timpánicas es eficaz y seguro.

#### 4.- MATERIAL Y METODOS.

Se trató de un estudio longitudinal, prospectivo, prolectivo, homodémico, intervencionista y unicentrico, realizado en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Especialidades de Puebla del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho, Unidad Médica de Alta Especialidad, Puebla en el periodo de tiempo de Septiembre a Octubre del 2018.

El universo de trabajo estuvo constituido por pacientes con diagnóstico de Perforación timpánica en el Hospital de Especialidades CMN UMAE Puebla. La población fuente fueron pacientes con diagnóstico de perforación timpánica de la población de consulta del servicio de Otorrinolaringología

Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de perforación timpánica sin cierre de la misma posterior a 3 meses sin otorrea, ambos géneros, mayores de 18 años, pacientes que acepten participar en el estudio y toma de muestra de sangre de vena cefálica.

Los criterios de exclusión fueron pacientes no derechohabientes IMSS, pacientes que no acepten participar en el estudio y no firmen carta de consentimiento informado, pacientes con perforación timpánica con presencia de otorrea, pacientes con infección de vías aéreas durante el estudio.

Los criterios de Eliminación fueron pacientes que no acudan a cita de revisión, pacientes que no cumplan con indicaciones.

La estrategia de Trabajo se realizó audiometría previa al estudio, así como Biometría hemática, toma de muestra de sangre 10 CC. Se centrifugó la muestra de sangre durante 8 min a 1200 rpm, obteniendo plasma rico en plaquetas, previa firma de consentimiento informado. Se colocó gel plasma rico en plaquetas en perforaciones timpánicas, previo consentimiento informado. Se

recabaron datos de paciente, número de afiliación, mediante el expediente clínico o mediante interrogatorio directo. Se le agendó cita posterior a aplicación de plasma rico en plaquetas para revisión. Se analizaron y evaluaron resultados. La estrategia de muestreo fue a conveniencia, no probabilístico.

El objetivo general fue analizar la eficacia y seguridad del gel plasma rico en plaquetas para las perforaciones timpánicas.

Los objetivos específicos fueron determinar y comparar el tamaño de la perforación timpánica antes y posterior a la aplicación del gel plasma rico en plaquetas, valorar presencia o ausencia de reacciones locales posteriores a la aplicación del gel plasma rico en plaquetas en las perforaciones timpánicas y evaluar la audiometría antes y posterior a aplicación de gel plasma rico en plaquetas en perforaciones timpánicas.

Para demostrar los objetivos anteriormente descritos se utilizaron las siguientes variables: edad, género, tamaño de la perforación timpánica inicial y final, cierre de las perforaciones, audición inicial y final. Dentro de las variables confusoras fueron etiología de origen infeccioso (otitis media aguda) y de etiología traumática, diabetes mellitus, hipertensión arterial y reacción adversa a medicamento.

Variable independiente: Pacientes con diagnóstico de perforación timpánica a los que se les coloca plasma rico en plaquetas como tratamiento primario, presencia de perforación inicial y evaluación final. Variable dependiente: Variaciones en el curso clínico de la perforación timpánica posterior a la aplicación de plasma rico en plaquetas. Cicatrización completa de la

perforación, porcentaje de la perforación final, reducción en el porcentaje de la perforación, y presencia de eventos secundarios.

Procedimiento:

Se realizó recolección de datos del paciente, historia clínica y exploración física. Todos los datos y hallazgos previos y posteriores a la aplicación de plasma rico en plaquetas en las perforaciones timpánicas. Se realizó biometría hemática previa a procedimiento, así como audiometría previa.

Preparación del paciente: Se solicitó biometría hemática previa, el paciente no requerirá preparación especial o ayuno previo. El procedimiento: se colocó al paciente en decúbito dorsal en la mesa de exploración del consultorio, se tomó muestra sanguínea con equipo **Vacutainer®**, previa asepsia y antisepsia con guantes en vena cefálica, en tubo morado y 2 tubos amarillos para centrifugar plasma rico en plaquetas, así como muestra para biometría hemática respectivamente. El cual se sometió a centrifugación a 1800 RPM los tubos amarillos, donde se obtendrán tres porciones: serie roja, blanca y plasma; de este último se dividen en tercios, siendo el más rico en plaquetas el que se encuentra al fondo. Posterior a esta centrifugación se tomó la muestra del tercio inferior con jeringa de 5 cc, agregando 1 gota de calcio al 10% por cada mililitro de plasma rico en plaquetas para condesarlo hasta obtener una consistencia de gel, la cual es mejor para la manipulación.

Bajo otomicroscopía se realizó limpieza instrumentada con cucharilla del conducto auditivo externo. Se colocó durante 1-2 minutos torunda ótica con Estericide®, sobre la membrana timpánica y se retiró. En otra torunda se colocó anestésico tópico en spray (lidocaína simple) y se colocó sobre la perforación timpánica durante 5-10 minutos y se retiró. Se aspiró el exceso de anestésico tópico en la membrana timpánica o el conducto auditivo externo, con el objetivo de

dejar seco el área de trabajo. Se realizó reavivación de bordes de la perforación de la membrana timpánica con pica recta en la toda la circunferencia de la perforación.

Las indicaciones para el paciente fueron cuidados de oído seco y no realizará maniobras de Valsalva hasta próxima cita. En caso de presentar prurito, ardor, otalgia, otorrea, hipoacusia, acufeno, vértigo, acudir a cita inmediatamente para revisión.

Citas de control. Se citó a los 7, 15 y 30 días, posteriores a la aplicación de plasma rico en plaquetas, para seguimiento y documentar cambios en la perforación de la membrana timpánica y para realizar audiometría de control. Los datos fueron concentrados en una hoja de recolección de datos realizada expresamente para este trabajo y las observaciones de las perforaciones.

La estadística empleada por el tamaño de la muestra y la desviación estándar se aplicó la prueba de Wilcoxon, para las variables cualitativas se utilizó la  $\chi^2$  (Chi cuadrada), porcentajes y proporciones. Para poder comparar las variables cualitativas como el cierre de la perforación se asignaron valores de "0" Sí cerró y "1" NO cerró la perforación posterior a la aplicación del plasma rico en plaquetas. Para evaluar el grado de asociación del cierre de la perforación timpánica con variables como presencia de Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial se empleó la prueba de  $\chi^2$ .

Los recursos humanos y financieros fueron propios del investigador y recursos propios del Hospital de Especialidades de Puebla. Para la realización de este estudio no fue necesario la gestión de financiamiento externo.

Las consideraciones éticas de este estudio fueron aprobadas por el Comité Local de Investigación en Salud. Este protocolo está diseñado de acuerdo a los lineamientos anotados en los siguientes códigos: Reglamento de la ley General de Salud de acuerdo al reglamento de la Ley



General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexo y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud. Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas. Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000.

Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: "Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas.

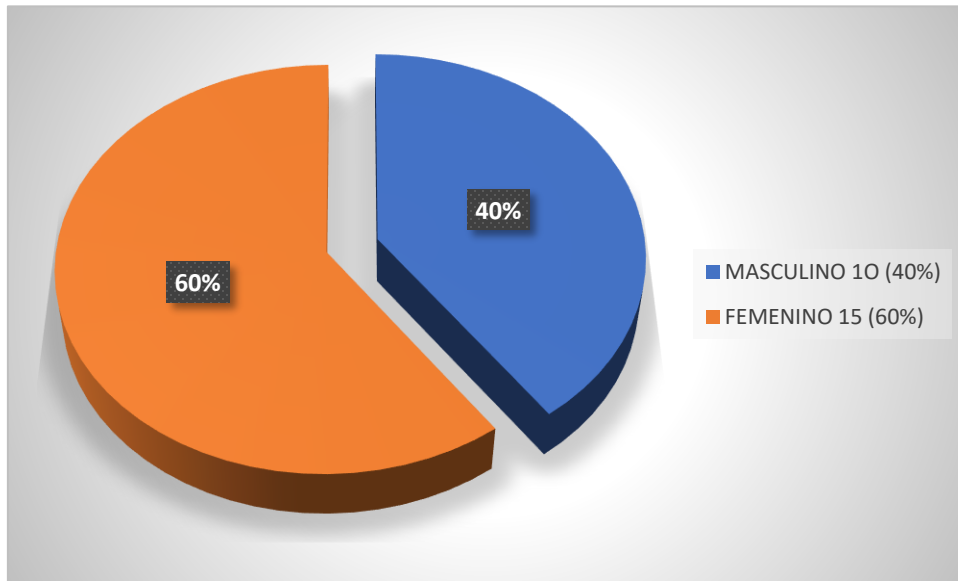
En todo momento se conservará el anonimato de los participantes y los datos serán utilizados únicamente con fines científicos.

#### 4.7. Cronograma de Actividades

	ABRIL- AGOSTO 2018	SEPTIEMBRE 2018	SEPTIEMBRE- OCTUBRE 2018	NOVIEMBRE 2018	DICIEMBRE 2018 – FEBRERO 2019
Revisión continua de la bibliografía	x	x			
Elaboración del protocolo	x				
Aprobación del protocolo por comité local de investigación		x			
Obtención de información y captación de datos		x	x		
Análisis de datos			x		
Entrega del escrito médico			x	x	
Iniciar la difusión				x	X

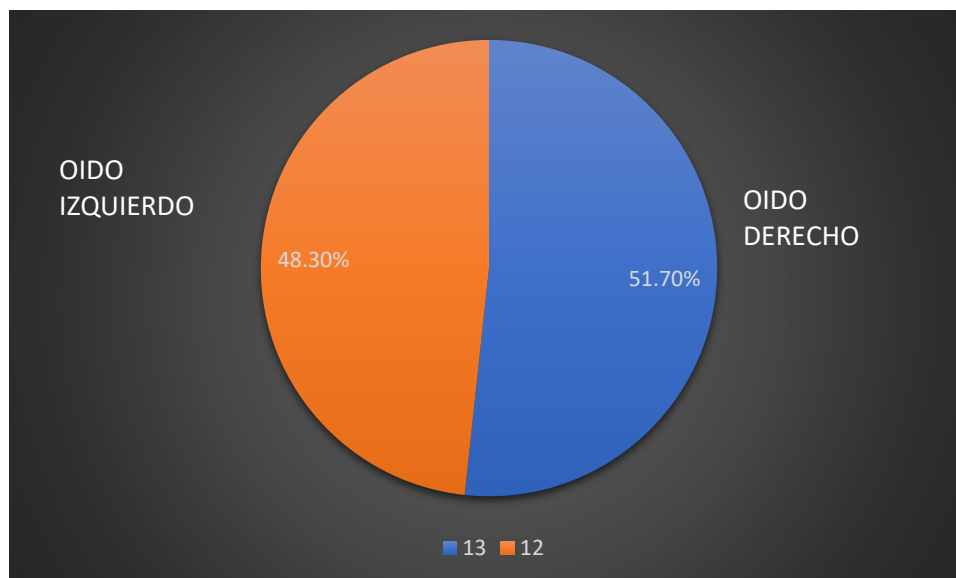
## 5.- Resultados.

Un total de 25 pacientes fueron seleccionados para el estudio. En el grafica número 1 denominado características clínico-epidemiológicas de la población de estudio, se observó que hubo predilección por el sexo femenino con un 60% en la población y 40% restante eran del sexo masculino.



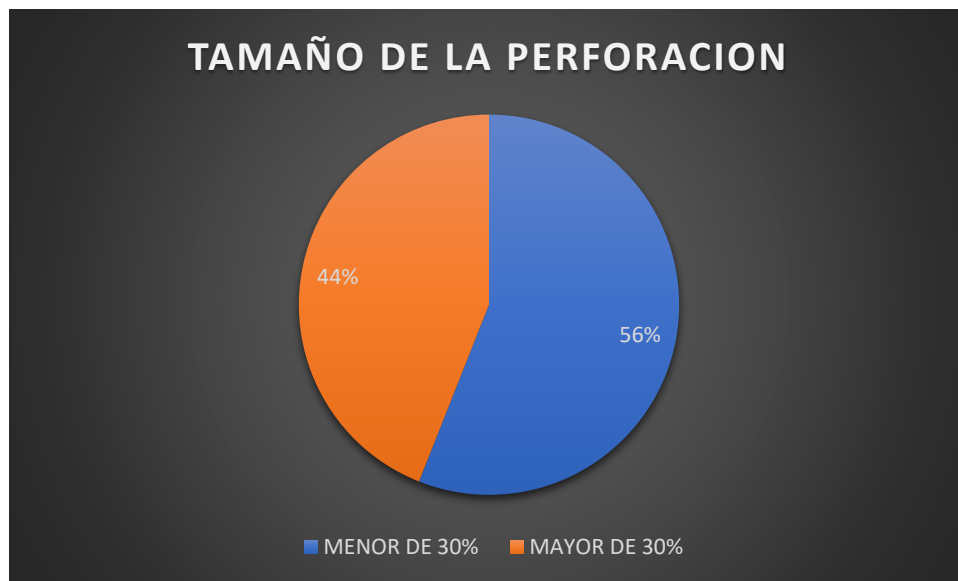
Grafica 1.- Porcentaje de la distribución de las perforaciones timpánicas.

Se observó una mayor proporción de perforación timpánica del oído derecho (51.7% contra 48.3%), y en cuanto a la causa de perforación, la infección de oído medio fue la causa de mayor frecuencia en la población de estudio.



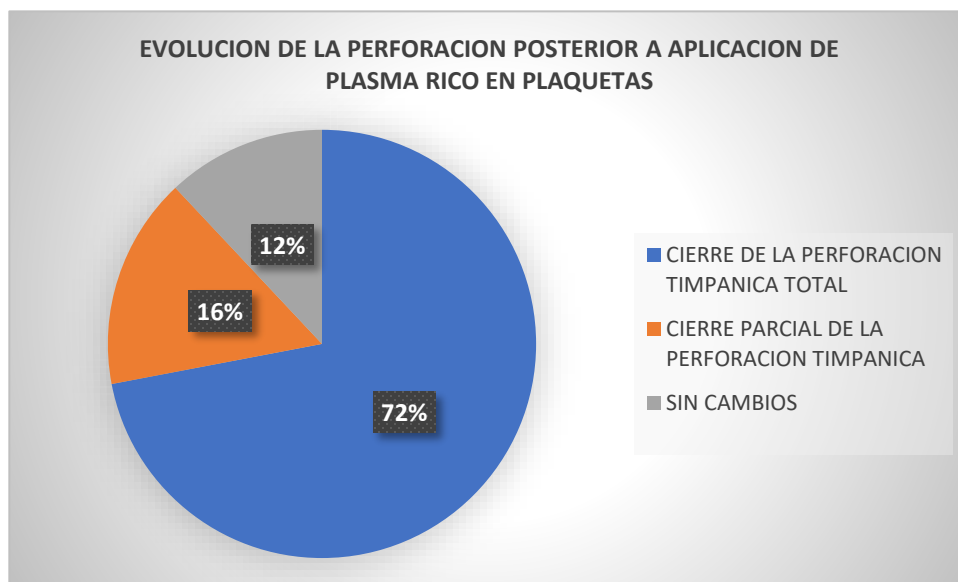
Grafica 2.- Porcentaje de distribución de lado de la perforación timpánica

En relación al tamaño de perforación timpánica 14 (57.5%) pacientes presentaron perforación de la membrana timpánica menor del 30% y los 11 pacientes (42.5%) restante tenían perforación mayor del 30%.



Grafica 3.- Se observa la distribución de las perforaciones timpánicas con relación a su tamaño.

De los 25 pacientes, 18 (72%) pacientes presentaron cierre de la perforación timpánica, 4 (16%) pacientes presentaron disminución de cierre de la perforación timpánica, 3 (12%) pacientes no presentaron cierre de la perforación timpánica.

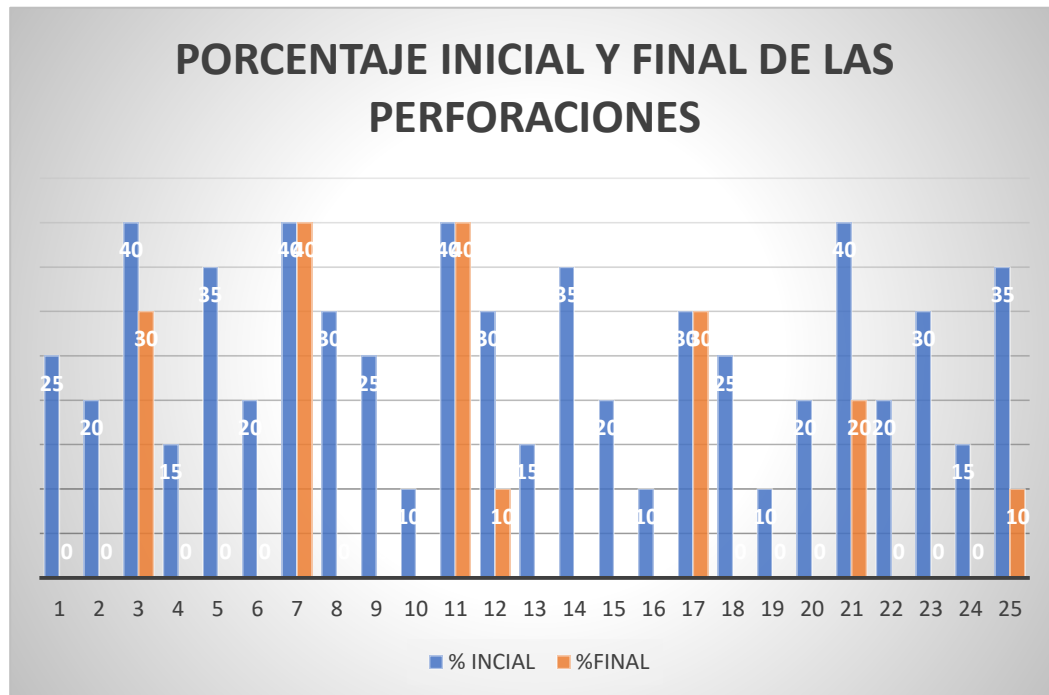


Gráfica 4.- En Esta gráfica se muestran el porcentaje de cierre de las perforaciones timpánicas.

El grupo de edad en el cual se presentó el cierre de la perforación fue el de 20-50 años, y en los cuales la etiología fue de origen traumático, siendo menores al 30% de la perforación.

	CIERRE DE LA PERFORACION		TOTAL
	SI	NO	
EDAD POR 20-40	10	1	11
GRUPO 41-60	8	2	10
61-80	0	4	4
TOTAL	18	7	25

La comparación del porcentaje previo y posterior a la aplicación de gel plasma rico en plaquetas. Se puede observar cuales casos tuvieron cierre completo de la perforación timpánica, cuales fue cierre parcial de la perforación timpánica, y en cuales no hubo cambios.



Grafica. - En está grafica se puede observar el porcentaje de inicial y final de las perforaciones en cada paciente, resaltando aquellos donde hubo cierre total de la perforación y disminución de la perforación timpánica.

De los 25 pacientes, 18 presentaron cierre completo de la perforación (10 pertenecen al género femenino y 8 al género masculino), con una  $p:0.4670$ , se utilizó en este cálculo la prueba de la  $X^2$ , para realizarlo se asignaron valores a las leyendas “SI cerró” =0, “No cerró”=1.

Se realizó la prueba de Wilcoxon para analizar el porcentaje previo y posterior a la colocación de gel plasma rico en plaquetas, obteniendo una  $p= 0.075$ .

Los pacientes no mostraron cambios en la audiometría previa y posterior a la colocación de gel plasma rico en plaquetas.

De los pacientes que se les aplicó gel plasma rico en plaquetas, ninguno desarrolló efectos secundarios a nivel sistémico ni local.

Se realizaron tablas de contingencia para determinar la relación de la etiología con el cierre de la perforación, resultando en un riesgo relativo (RR) para trauma de 0.800 y para otitis media de 1.250.

El riesgo relativo para la persistencia de la perforación de membrana timpánica encontrado para DM2 fue 1.222 y para HAS de 1.225.

## 6.- DISCUSIÓN.

La perforación timpánica es una de las principales causas de pérdida conductiva de la audición, en estos casos la integridad de la membrana timpánica debe restaurarse lo más pronto posible, dependiendo de la causa de su origen, para proteger las estructuras del oído medio e interno de las agresiones externas.

El tratamiento quirúrgico puede no ser siempre una opción fácil debido a la morbilidad asociada de los pacientes o al miedo a una cirugía bajo anestesia general como primera instancia, así como los altos costos que pueden generar, y disminución de la productividad laboral.

Debido a esta situación es de suma importancia contar con tratamientos que reestablezcan la integridad de la membrana timpánica, y que sean de fácil acceso y efectivos.

Un manejo adecuado de las perforaciones con materiales de curación de fácil adquisición y efectividad alta, además de poder realizarse de manera ambulatoria en el consultorio, con apoyo del otomicroscopía.

Muchos materiales han sido usados previamente en el tratamiento de las perforaciones timpánicas como el papel arroz, Satin, Gelfoam, Grasa, factores de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos.



El tratamiento conservador se apoya en las ventajas que ofrece el plasma rico en plaquetas, así como su excelente papel en la cicatrización de las heridas. Las plaquetas desempeñan un papel importante en la hemostasia y la curación de las heridas. Los gránulos alfa dentro de las plaquetas contienen varios factores de crecimiento que tienen potentes efectos en la cicatrización de las heridas.

El plasma rico en plaquetas se define como un pequeño volumen de plasma que tienen una concentración de plaquetas por encima de los niveles basales de referencia.

La mezcla de plasma rico en plaquetas y calcio da como resultado la degranulación de los gránulos alfa y liberación de los factores de crecimiento, formando una estructura en gel, la cual es adecuada para su colocación en las perforaciones timpánicas.

El fundamento para el uso de una preparación de plasma rico en plaquetas en el tratamiento de las perforaciones timpánicas, es aumentar la concentración de plaquetas, por lo tanto, favorecer la concentración local de factores de crecimiento.

Entre sus ventajas contamos con menor costo (injerto autólogo), fácil obtención y procesamiento, uso de anestesia local y manejo de forma ambulatoria.

En este estudio se incluyeron pacientes de ambos sexos, con edades de 20-81 años , con perforaciones timpánicas de 10-40%.

En cuanto al cierre de las perforaciones se obtuvo una  $p:0.7850$ , la actual no es estadísticamente significativa, sin embargo, el efecto de la aplicación de gel plasma rico en plaquetas es útil, pues propicio el cierre de las perforaciones en 72%, y disminución del tamaño de las perforaciones en 16%.

En revisiones de la literatura del uso del plasma rico en plaquetas en varios campos de la medicina, se ha observado la aceleración de la curación, así como favorecer el proceso de cicatrización debido a los contenidos de factores de crecimiento ampliamente estudiados en el plasma rico en plaquetas.

El tratamiento quirúrgico de las perforaciones timpánicas con aplicación de fascia temporal se ha realizado desde la década de 1950, la tasa de éxito de este procedimiento esta reportado entre el 85-90%.

Sin embargo, las principales desventajas de la cirugía incluyen la morbilidad asociada, el costo y la necesidad de equipo sofisticado. Por tanto, existe la necesidad de contar con métodos mas accesibles, baratos y menos invasivos.

El proceso de cicatrización de la membrana timpánica es un proceso complejo que incluye migración epitelial, aumento de la reacción fibroblástica, proliferación vascular y remodelación de los tejidos. Durante la curación típica de las heridas, la formación de tejidos de granulación proporciona un andamio para la reepitelización.

En contraste la cicatrización de la membrana timpánica comienza con la migración de la capa epitelial escamosa, seguida por la regeneración de la capa fibrosa. Las perforaciones de la membrana timpánica pueden sanar completa y espontáneamente, curar con una membrana delgada o persistir sin cicatrizar. Mantener el grosor normal de membrana timpánica es uno de los retos de la cicatrización de la perforación timpánica.

Los esfuerzos para acelerar el proceso de cicatrización de la membrana timpánica han seguido dos estrategias principales: (1) dar soporte estromal para guiar el tejido regenerador; (2) regeneración y movilización celular.

Los factores de crecimiento han sido ampliamente estudiados como promotores de la regeneración y movilización celular y se han utilizado para la aceleración de la cicatrización de las perforaciones timpánicas.

Los factores de crecimiento son proteínas de señal que controlan la cicatrización de las heridas, la regeneración de tejidos y el crecimiento normal del cuerpo a través de vías paracrinas y autocrinas. Tras la secreción de los productos sanguíneos, los factores de crecimiento activan células diana específicas para multiplicarse y migrar. Se ha demostrado que los factores de crecimiento aceleran la cicatrización normal y retardada de las heridas.

El plasma rico en plaquetas es un producto biológico creado al condensar plaquetas in vitro activar los gránulos alfa para estimular la secreción de factores de crecimiento. Dado que se prepara a partir de sangre autóloga, el plasma rico en plaquetas es mas barato que los factores de crecimiento y no conllevan ningún riesgo de transmisión de infecciones.

En este estudio se incluyeron pacientes de ambos sexos con edades de los 20-80 años con perforaciones timpánicas menores de 40%. En cuanto el cierre de las perforaciones se obtuvo una P 0.785, la cual no es estadísticamente significativa, sin embargo, el plasma rico en plaquetas es útil debido a que estimula el cierre de las perforaciones y disminución en su tamaño.

Al ser este estudio de escrutinio se escogieron perforaciones de diferentes tamaños todas de menos del 40%, para analizar la eficacia del plasma rico en plaquetas en perforaciones que por su tamaño son candidatas a cirugía., dando así a los pacientes una opción para evitar la cirugía, sin embargo, el tamaño de las perforaciones sigue siendo un factor de importancia en el cierre de las perforaciones.

En este estudio no hubo cambios en la audiometría previa posterior a la aplicación de plasma rico en plaquetas.

El uso de plasma rico en plaquetas es útil y seguro de utilizar en el oído, ya que no se presentaron efectos a nivel local o sistémico.

El cierre de las perforaciones fue en el grupo de pacientes de 20-50 años, la edad es un factor que influye en el cierre de las perforaciones timpánicas.

La etiología de la perforación timpánicas fue secundaria a trauma y a secuelas de otitis media, obteniendo un RR: 1.250 para otitis media y RR: 0.800 para traumatismo, es decir existe una relación directamente proporcional a las secuelas de otitis medias e inversamente proporcional al trauma.

Dentro de las variables confusoras se incluyó la presencia de enfermedades crónicas, específicamente DM y HAS. Se obtuvo un RR: 1.221 para DM2 y un RR: 1.224 para HAS, siendo ambas un factor de riesgo para la persistencia de las perforaciones timpánicas. Lo cual ya se ha reportado en la literatura ya que se ha comprobado que los factores como la diabetes mellitus, la edad avanzada (+50años), la vasculopatía periférica afecta la cicatrización.

## 7.- CONCLUSIONES:

El plasma rico en plaquetas favorece el proceso de cicatrización de las perforaciones de la membrana timpánica es eficaz y seguro, disminuye el tiempo de recuperación y estancia hospitalaria, es de fácil reproducción y que se necesita equipo de fácil obtención para su procesamiento, sin necesidad de someterlo a riesgo anestésico.

## 8.- PROPUESTA

Incentivar el uso de gel plasma rico en plaquetas para el cierre primario de perforaciones timpánicas en pacientes con perforaciones timpánicas por trauma o secuelas de otitis media, sin proceso infeccioso activo. Y su uso en timpanoplastias, para favorecer el cierre de las mismas y reducir el porcentaje de fracasos.

Independientemente del área o técnica quirúrgica que se requiera para cada caso, el objetivo es la curación de las heridas, teniendo en cuenta que la obtención del plasma rico en plaquetas es de manera simple, con bajo costo y altos beneficios, debe implementarse en nuestra área media.

## 9.- BIBLIOGRAFIA.

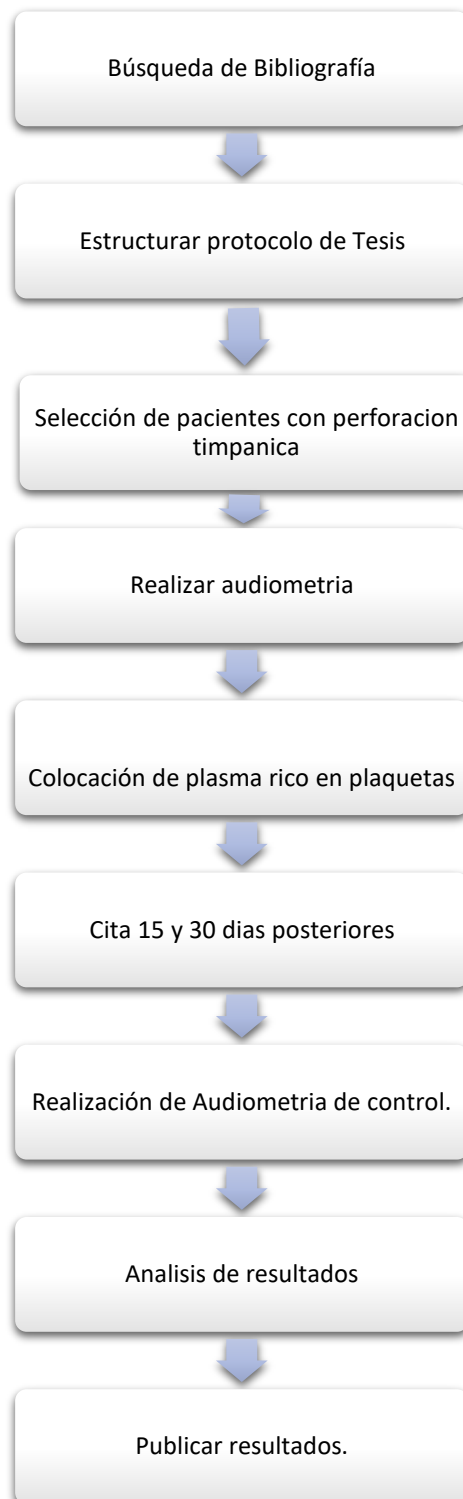
1. Ma YX, Zhao H, Zhou XN. Topical treatment with growth factors for tympanic membrane perforations: progress towards clinical application. *Acta Otolaryngology* 2002;122:586-99.
2. Suárez C, Gil-Carcedo L, Marco J, et al. *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. 2a ed. Madrid, España: Médica Panamericana; 2007.
3. De Juan J, Virso B, Orus I. Oído: Bases anatómicas. Libro virtual en ORL. 2008;1-27.
4. Taboada S, López U, Jiménez P. Eficacia de la fenitoína en el cierre de las perforaciones timpánicas experimentales en ratas Wistar. *An Orl Mex*. 2011;56:119-124.
5. Olushola A, Suaib K, Biodun S. Traumatic Tympanic Membrane perforation: An A etiological profile. *BMC Research Notes*. 2009;2:232.
6. Hempel JH, Becker A, Müller J, et al. Traumatic Tympanic Membrane Perforations: Clinical and Audiometric Findings in 198 Patients. *Otology & Neurotology*. 2012; 33:1357-1362.
7. Metha RP, Rosowski A, Ritenour JS, et al. Tympanic membrane perforation and hearing loss from blast overpressure in Operation Enduring Freedom and Operation Iraqi Freedom wounded. *J Trauma*. 2008;64:174-178.
8. Persaud R, Hajioff D, Wareing M, et al. Otitological trauma resulting from the Soho Bomb in London, April 1999. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2003;28:203-206.
9. Arnold JL, Halpern P, Tsai MC, et al. Mass casualty terrorist bombings of outcomes by bombing type. *Ann Emerg Med*. 2004;4:263-273.
10. Ibekwe ST, Nwaorgu OG and Ijaluola TG. Correlating the site of tympanic membrane perforation with Hearing loss. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*. 2009; 9:1.
11. Lerut B, Pfammatter A, Moons J, et al. Functional correlations of tympanic membrane perforation size. *Otol Neurotol*. 2012;33:379-386.
12. Roosli C, Sim JH, Chatzimichalis M, et al. How Does Closure of Tympanic Membrane Perforations Affect Hearing and Middle Ear Mechanics? an Evaluation in a Patient Cohort and Temporal Bone Models. *Otology & Neurotology*. 2012;33:371-378.
13. Nemer AK, Mohammad AH. Myringoplasty in children: retrospective analysis of 35 cases. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75:371-374.
14. Rollin M, Rogers P and Robinson P. Natural History of Pediatric Tympanic Membrane Perforation. *Otology & Neurotology*. 2011; 32:246-256
15. Santa Maria PL, Atlas MD, Ghassemifar R. Chronic tympanic membrane perforation: a better animal model is needed. *Wound Repair Regen*.



- 2007;15:450-459.
16. Rahaman A, Hultcrantz M, Dirckx J, et al. Fresh tympanic membrane perforations heal without significant loss of strength. *Otol Neurotol*. 2005;26:1100-1107.
  17. Shaw J, Hughes CM, Lagan KM, et al. The clinical effect of topical phenytoin on wound healing: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2007;157:997-1004.
  18. Taboada S, López U, Jiménez P. Eficacia de la fenitoína en el cierre de las perforaciones timpánicas experimentales en ratas Wistar. *An Orl Mex*. 2011;56:119-124.
  19. Lou Z. Natural evolution of an eardrum bridge in patients with a traumatic eardrum perforation. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271:993–996.
  20. Karin S, Catherine J, Sten H. Collagen Types I,II and III in the Healty Tympanic Membrane, During Healing of a Perforation, and During Infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132:293-298.
  21. Stenfeldt K, Johansson C, Eriksson PO, et al. Collagen Type II Is Produced in Healing Pars Tensa of Perforated Tympanic Membranes: An Experimental Study in the Rat. *Otology & Neurology* 2013;34:88-92.
  22. Hong P, Bance M, Gratzner PF. A contemporary review of experimental and tissue engineering studies. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2013; 77,3–12
  23. El-amwar MW, Elnashar I, Foad, YA. Platelet-rich plasma myringoplasty: A new office procedure for the repair of small tympanic membrane perforations. *Ear Nose Throat J*. 2017 August;96:312-326
  24. Navarrete ML, Ortiz M, Rodriguez L, et al. Pilot Study on the Efficiency of the Biostimulation with Autologous Plasma Rich in Platelet Growth Factors in Otorhinolaryngology: Otologic Surgery. 2011:1-5.
  25. El Anwar MW, El-ahl MA, Zidan AA, et al. Topical use of autologous platelet rich plasma in myringoplasty. *Auris Nasus Larynx*. 2015;42:365-368
  26. Friedman NR, Wright CG, Pawlowski KS, et al. Effect of basic fibroblast growth factor on perforated chinchilla tympanic membranes. *Ear Nose Throat J*. 1997;76:559–564.
  27. Kim JH, Choi SJ, Park S et al. Tympanic membrane regeneration using a water-soluble chitosan patch. *Tissue Eng Part A*. 2010;16:225-32.
  28. Kim JH, Bae JH, Lim KT et al. Development of water- insoluble chitosan patch scaffold to repair traumatic tympanic membrane perforations. *J Biomed Mater Res A*. 2009;90:446-55.
  - 29.- Farhadi M, Mirzadeh H, Solouk A et al. Collagen-immobilized patch for repairing small tympanic membrane perforations: in Vitro and in vivo assays. *J Biomed Mater Res A*. 2012;100:549-53..
  30. Hekkenberg RJ, Smitheringale AJ. Gelfoam/Gelfilm patching following the

- removal of ventilation tubes. *J Otolaryngol.* 1995;24:362-363.
31. Othón JR, Sandoval A, Montero MA, et al. Estudio prospectivo de las perforaciones timpánicas con ácido tricloroacético y papel de arroz como tratamiento. *An Orl Mex.* 2013;58:87-90.
  32. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med.* 1998;339:245-256.
  33. Estrada TCA, Martínez CJ, Díaz de León MLV. Administración tópica de promotores de la cicatrización en perforaciones crónicas de la membrana timpánica. *An Orl Mex.* 2008;53:75-80.
  34. Viveros C, Belisario T, Lugo JA, et al. Experiencia en el uso de la gasa satín hemostático S-100 absorbible en pacientes sometidos a nefrotomía anatómica. *Rev Hosp Jua Mex.* 1999;66:97-100.
  35. Hernández V. Aplicación del satín hemostático en otoneurocirugía. *Rev Hosp Jua Mex.* 1998;65:96-98.
  36. Konakçi E, Koyuncu M, Unal R, et al. Repair of subtotal tympanic membrane perforations with Seprafilm. *J Laryngol Otol.* 2004;118:862-865.
  37. Parekh A, Belinda Mantle B, Banks J, et al. Repair of the Tympanic Membrane with Urinary Bladder Matrix. *Laryngoscope.* 2009;119:1206–1213.
  38. Sergi B, Galli J, De Corso E, et al. Overlay versus underlay myringoplasty: report of outcomes considering closure of perforation and hearing function. *Acta otorhinolaryngologica italica.* 2011;31:366-371.
  39. Vowden P, Apelqvist J, Moffatt. European Wound Management Association (EWMA). Documento de Posicionamiento: Heridas de difícil cicatrización: un enfoque integral. Londres: MEP Ltd, 2008;3-8
  40. Mehta RP, Rosowski JJ, Voss SE, et al. Determinants of Hearing Loss in Perforations of the Tympanic Membrane. *Otol Neurotol.* 2006;27:136–143.

10.- ANEXOS  
Diagrama de Flujo.



## Consentimiento informado oficial

	<b>UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD</b>
	<b>COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</b>
	<b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>
	<b>Análisis de la Eficacia y seguridad del plasma rico en plaquetas para el cierre de perforaciones timpánicas en pacientes del Hospital de Especialidades, Unidad Medica del Alta Especialidad, San José, IMSS, Puebla</b>
Nombre del estudio:	
Patrocinador externo (si aplica):	
Lugar y fecha:	
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	En la actualidad no existen estudios en donde se emplee plasma rico en plaquetas como tratamiento en las perforaciones timpánicas, siendo una prometedora opción ya que se ha demostrado su eficacia en su uso como promotor de la cicatrización en otras especialidades, además de la reducción de costos que significaría su uso.
Procedimientos:	<b>Colocación de plasma rico en plaquetas autologo en la perforación timpánica</b>
Posibles riesgos y molestias:	Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: inconveniente de no poder mojar su oído durante todo el estudio, dolor a la toma de muestra de sangre y la colocación del plasma rico en plaquetas, sensación de oído tapado durante unas horas posterior a la colocación del material, infección de su oído durante el estudio, presentar reacción adversa con anestésicos tópicos (reacción alérgica).
Posibles beneficios que recibirá al participar:	<b>Beneficios como cierre de la perforación sin necesidad de cirugía y prevención de infecciones posteriores.</b>
Información sobre resultados y alternativas	<b>CIRUGIA (TIMPANOPLASTIA)</b>
Participación o retiro:	
Privacidad y confidencialidad:	
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
No autoriza que se tome la muestra.	
Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	
Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.	
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	<b>MIRIAM MARTINEZ VELAZQUEZ, MIGUEL ANGEL CANSECO SANTIAGO</b>
Colaboradores:	
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso	
Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx	
Nombre y firma del paciente	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 1	Testigo 2
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio	

Hoja de Recolección de datos.

## ANEXOS

<b>Hoja de recolección de datos</b>	
<b>Variables de la población</b>	<b>Unidad de medición</b>
Género	
Edad	
<b>Variables del estudio</b>	<b>Unidad de medición</b>
Porcentaje de perforación inicial.	
Porcentaje de Perforación final	
Cierre de la perforación	
Audición	
Reacción secundaria.	
<b>Variables confusoras</b>	<b>Unidad de medición</b>
Etiología: Infecciosa (otitis media aguda)	
Etiología: Traumática	
Diabetes Mellitus	
Hipertensión arterial sistémica	