



RHINOLOGY

S U P L E M E N T O 2 0

Versión en Español

E³POS 2007

Consenso Europeo sobre Rinosinusitis y Pólipos Nasales 2007

Wytske Fokkens, Valerie Lund, Joaquim Mullol, en representación
del grupo *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*

International
Rhinology
Rhinologie
Internationale



Maestro Lassalle, 36.
28016 Madrid
Tel: (+34) 913 453 308 - Fax: (+34) 913 430 672
admin@contentednet.com

Título y publicación originales:

“ Fokkens W, Lund V, Mullol J; on behalf of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyp Group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. Rhinology 2007; Suppl 20: 1-136. ”

© 2007 International Rhinologic Society

Copyright de la traducción al castellano ©2007 Content'Ed Net Communications S.L.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado al recopilar los contenidos de esta publicación, *the International Rhinologic Society*, sus licenciarios y sus empleados no son en modo alguno responsables del uso de la información, ni tampoco de cualquier posible error, omisión e inexactitud, o de las consecuencias derivadas de éstos. Antes de la prescripción deberá revisarse la información sobre el producto aprobado.

Traducción al español: Jordi Capell Ibiza

Coordinación de la traducción: Joaquim Mullol i Miret - IDIBAPS - Hospital Clínic de Barcelona - Correo-e: jmullol@clinic.ub.es

RESUMEN

Wytske Fokkens*, Valerie Lund, Joaquim Mullol, en representación del grupo European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps.

*Autor para correspondencia: *Wytske Fokkens, Department of Otorhinolaryngology, Amsterdam Medical Centre, PO box 22660, 1100 DD Amsterdam, Países Bajos. Email: w.j.fokkens@amc.nl*

La rinosinusitis es un problema sanitario significativo y de importancia creciente que conlleva una elevada carga financiera para la sociedad. Este artículo de posición basado en la evidencia describe el conocimiento actual sobre la rinosinusitis y los pólipos nasales, aporta las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas basadas en la evidencia y analiza cómo podemos avanzar en este campo.

La rinitis y la sinusitis suelen coexistir y aparecen simultáneamente en la mayoría de las personas; por este motivo, la terminología actualmente correcta es la de rinosinusitis.

La rinosinusitis (incluidos los pólipos nasales) se define como la inflamación de las fosas nasales y los senos paranasales caracterizada por la presencia de dos o más síntomas, uno de los cuales debe consistir en el bloqueo obstrucción congestión nasal o la rinorrea (goteo nasal anterior/posterior) \pm dolor/sensación de presión facial \pm reducción o pérdida del olfato, junto con signos endoscópicos de pólipos y/o secreción mucopurulenta principalmente a partir del meato medio y/o edema/obstrucción mucosa, sobre todo a partir del meato medio, y/o imágenes en la TC que representan alteraciones de la mucosa dentro del complejo ostiomeatal y/o los senos.

El artículo proporciona diferentes definiciones referidas a la epidemiología, el tratamiento de primera y segunda línea y la investigación.

Además, el artículo describe la anatomía y la fisiopatología, la epidemiología y los factores predisponentes, los mecanismos inflamatorios, el diagnóstico basado en la evidencia, el tratamiento médico y quirúrgico de la rinosinusitis aguda y crónica y de los pólipos nasales en adultos y niños. Se proporcionan los esquemas diagnósticos y terapéuticos basados en la evidencia para los médicos de primera y segunda línea. Además, se presta atención a las complicaciones y al coste socioeconómico de la rinosinusitis crónica y los pólipos nasales. Por último, aunque no por ello menos importante, se analiza la relación con las vías áreas inferiores.

Participantes:

Wyske Fokkens, Chair. Department of Otorhinolaryngology, Amsterdam Medical Centre, Amsterdam

Valerie Lund, Co-Chair. Institute of Laryngology and Otolaryngology. University College London, Londres

Joaquim Mullol, Co-Chair. Rhinology Unit & Smell Clinic, ENT Department, Hospital Clínic – IDIBAPS, Barcelona, España

Claus Bachert. Upper Airway Research Laboratory, Department of Otorhinolaryngology, Ghent University, Bélgica

Noam Cohen, Department of Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery, University of Pennsylvania, Filadelfia, EEUU

Roxanna Cobo, Department of Otolaryngology, Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia

Martin Desrosiers, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University of Montreal, Montreal, Canadá

Peter Hellings, Department of Otorhinolaryngology, University Hospitals Leuven Catholic University Leuven, Lovaina, Bélgica

Mats Holmstrom, Department of Otorhinolaryngology, Uppsala University Hospital Uppsala, Suecia

Maija Hytönen, Department of Otorhinolaryngology, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finlandia

Nick Jones, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Queen's Medical Centre, University of Nottingham, Nottingham, Reino Unido

Livije Kalogjera, Department of Otorhinolaryngology/Head and Neck Surgery, University Hospital "Sestre Milosrdnice", Zagreb, Croacia

David Kennedy, Department of Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery, University of Pennsylvania, Philadelphia, EEUU

Jean Michel Klossek, Department ENT and Head and neck surgery, CHU Poitiers: Univ Poitiers Hopital Jean Bernard, Poitiers, Francia

Marek Kowalski, Department of Immunology, Rheumatology and Allergy, Medical University of Lodz, Lodz, Polonia

Eli Meltzer, Allergy and Asthma Medical Group and Research Center, University of California at San Diego, San Diego, California

Bob Naclerio, Section of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, The Pritzker School of Medicine, The University of Chicago, Chicago, EEUU

Desiderio Passali, ENT Department, Policlinico Le Scotte - University of Siena, Siena, Italia

David Price, Dept of General Practice and Primary Care, University of Aberdeen, Aberdeen, Reino Unido

Herbert Riechelmann, University Hospital for Ear, Nose and Throat Diseases, University Hospital Center Ulm, Ulm, Alemania

Glenis Scadding, Allergy & Medical Rhinology Department, Royal National TNE Hospital, Londres, Reino Unido

Heinz Stammberger, University Ear, Nose and Throat Hospital, Graz, Austria

Mike Thomas, Department of General Practice and Primary Care, University of Aberdeen, Aberdeen, Reino Unido

Richard Voegels, Rhinology - Clinics, University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, Brasil

De-Yun Wang. Department of Otolaryngology, National University of Singapore, Singapur

Agradecimientos:

Los presidentes de EP3OS desean agradecer la gran ayuda de las siguientes personas en la preparación de este documento:

Fenna Ebbens, Amsterdam

Christos Georgalas, Londres

Hanneke de Bakker, Amsterdam

Josep Maria Guilemany, Barcelona

Consenso Europeo sobre Rinosinusitis y Pólipos Nasales 2007

CONTENIDO		9	Consideraciones especiales: rinosinusitis en la infancia	84
1	Introducción	5	9.1 <i>Introducción</i>	84
			9.2 <i>Anatomía</i>	84
			9.3 <i>Epidemiología y fisiopatología</i>	84
			9.4 <i>Síntomas y signos</i>	85
			9.5 <i>Exploración clínica</i>	85
			9.6 <i>Investigaciones</i>	85
			9.7 <i>Tratamiento</i>	87
2	Definición de rinosinusitis y de pólipos nasales	6	10	Rinosinusitis crónica con o sin poliposis nasal en relación con el tracto respiratorio inferior
2.1	<i>Introducción</i>	6	10.1	<i>Introducción</i>
2.2	<i>Definición clínica</i>	6	10.2	<i>Asma y rinosinusitis crónica sin poliposis nasal</i>
2.3	<i>Definición para su uso en estudios epidemiológicos y en Atención Primaria</i>	6	10.3	<i>Asma y rinosinusitis crónica con poliposis nasal</i>
2.4	<i>Definición para su uso en investigación</i>	7	10.4	<i>EPOC y rinosinusitis</i>
3	Rinosinusitis Crónica con o sin Poliposis Nasal		11	Coste socioeconómico de la rinosinusitis crónica y de la poliposis nasal
3.1	<i>Anatomía y fisiopatología</i>	8	11.1	<i>Costes directos</i>
3.2	<i>Rinosinusitis</i>	8	11.2	<i>Costes indirectos</i>
3.3	<i>Rinosinusitis crónica con o sin poliposis nasal</i>	8	12	Criterios de valoración en investigación
4	Epidemiología y factores predisponentes	10	13	Esquemas basados en pruebas científicas para el diagnóstico y el tratamiento
4.1	<i>Introducción</i>	10	13.1	<i>Introducción</i>
4.2	<i>Rinosinusitis bacteriana aguda</i>	10	13.2	<i>Introducción</i>
4.3	<i>Factores asociados a la rinosinusitis aguda</i>	10	13.3	<i>Esquema basado en pruebas científicas para el diagnóstico y el tratamiento de la rinosinusitis aguda en adultos</i>
4.4	<i>Rinosinusitis crónica (RSC) sin poliposis nasal</i>	12	13.4	<i>Esquema basado en pruebas científicas para el diagnóstico y el tratamiento de la rinosinusitis crónica sin poliposis nasal en adultos</i>
4.5	<i>Factores asociados a la rinosinusitis crónica (RSC) sin poliposis nasal</i>	12	13.5	<i>Esquemas basados en pruebas científicas para el tratamiento en niños</i>
4.6	<i>Rinosinusitis crónica con poliposis nasal</i>	15	14	Necesidades y prioridades en investigación
4.7	<i>Factores asociados a la rinosinusitis crónica con poliposis nasal</i>	16	14.1	<i>Epidemiología: identificación de los factores de riesgo para la aparición de la rinosinusitis crónica y la poliposis nasal</i>
4.8	<i>Epidemiología y factores predisponentes de la rinosinusitis en niños</i>	17	14.2	<i>Más allá de la infección: nuevas funciones de las bacterias</i>
4.9	<i>Conclusión</i>	18	14.3	<i>Respuesta del huésped</i>
5	Mecanismos inflamatorios en la rinosinusitis aguda y crónica con o sin poliposis nasal	19	14.4	<i>Genética</i>
5.1	<i>Introducción</i>	19	14.5	<i>Ensayos clínicos</i>
5.2	<i>Rinosinusitis aguda</i>	19	15	Glosario de términos
5.3	<i>Rinosinusitis crónica sin poliposis nasal</i>	20	16	Información sobre instrumentos para la evaluación de la CdV
5.4	<i>Rinosinusitis crónica con poliposis nasal</i>	26	16.1	<i>Instrumentos para la evaluación del estado de salud general</i>
5.5	<i>Intolerancia al ácido acetilsalicílico. Mecanismos inflamatorios en las rinosinusitis agudas y crónicas</i>	32	16.2	<i>Instrumentos para la evaluación del estado de salud relacionado con enfermedades específicas</i>
5.6	<i>Conclusión</i>	34	17	Revisión de las pruebas olfatorias publicadas
6	Diagnósticos	35	18	Referencias
6.1	<i>Evaluación de los síntomas de la rinosinusitis</i>	35		
6.2	<i>Exploración</i>	36		
6.3	<i>Calidad de vida</i>	40		
7	Tratamiento	43		
7.1	<i>Tratamiento de la rinosinusitis con corticoides</i>	43		
7.2	<i>Tratamiento de la rinosinusitis con antibióticos</i>	51		
7.3	<i>Otros tratamientos médicos para la rinosinusitis</i>	56		
7.4	<i>Cirugía basada en pruebas científicas para el tratamiento de la rinosinusitis</i>	65		
7.5	<i>Influencia de las enfermedades relacionadas con la edad en los resultados de la cirugía sinusal</i>	72		
7.6	<i>Complicaciones del tratamiento quirúrgico</i>	77		
8	Complicaciones de la rinosinusitis y de la poliposis nasal	80		
8.1	<i>Introducción</i>	80		
8.2	<i>Epidemiología de las complicaciones</i>	80		
8.3	<i>Complicaciones orbitarias</i>	80		
8.4	<i>Complicaciones endocraneales</i>	81		
8.5	<i>Trombosis del seno cavernoso</i>	82		
8.6	<i>Complicaciones óseas</i>	82		
8.7	<i>Complicaciones poco habituales de las rinosinusitis</i>	83		

1. Introducción

La rinosinusitis es un problema de salud importante que parece reflejar la frecuencia cada vez mayor de la rinitis alérgica y representa una importante carga económica para la sociedad⁽¹⁻³⁾. Los datos de que se dispone acerca de la rinosinusitis (crónica) son limitados y el propio cuadro patológico está mal definido. De hecho, la información disponible es difícil de interpretar y de extrapolar.

En la última década se ha generado un gran número de guías, de documentos de consenso, y de artículos de opinión sobre la epidemiología, el diagnóstico, y el tratamiento de la rinosinusitis y la poliposis nasal⁽⁴⁻⁷⁾. En 2005, se publicó la primera Declaración Europea de Consenso sobre Rinosinusitis y Poliposis Nasal (EP³OS)^(8,9). Esta primera declaración de consenso basada en pruebas científicas se inició bajo los auspicios de la *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI; Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica) para examinar los conocimientos de que se disponía acerca de la rinosinusitis y la poliposis nasal, para ofrecer recomendaciones diagnósticas y terapéuticas basadas en pruebas científicas, y para determinar cómo se podía progresar en esta área con la investigación. Esta declaración contó con el respaldo de la *European Rhinologic Society* (Sociedad Europea de Rinología).

La medicina basada en pruebas científicas es una herramienta básica para la preparación de guías^(10,11). Por otro lado, también es importante la implementación de las guías.

Tabla 1.1. Categorías de las pruebas científicas⁽¹¹⁾

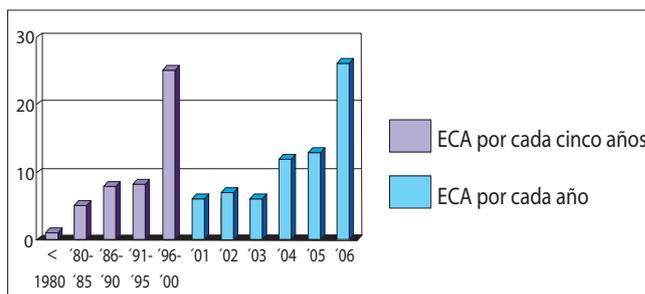
Ia	Pruebas procedentes de metaanálisis o de ensayos controlados y con asignación al azar
Ib	Pruebas procedentes por lo menos de un ensayo controlado con asignación al azar
IIa	Pruebas procedentes por lo menos de un estudio controlado sin asignación al azar
IIb	Pruebas procedentes por lo menos de algún otro tipo de estudio casi experimental
III	Pruebas procedentes de estudios descriptivos no experimentales (p. ej., comparativos, de correlación, y de casos y controles)
IV	Pruebas procedentes de comunicaciones de comités de expertos o de la opinión o la experiencia clínica de autoridades científicas, o de ambas fuentes

Tabla 1.2. Solidez de las recomendaciones

A	Directamente basadas en pruebas de la categoría I
B	Directamente basadas en pruebas de la categoría II, o extrapoladas de pruebas de la categoría I
C	Directamente basadas en pruebas de la categoría III, o extrapoladas de pruebas de las categorías I ó II
D	Directamente basadas en pruebas de la categoría IV, o extrapoladas de pruebas de las categorías I, II ó III

Desde la preparación del primer documento EP³OS se ha publicado una cantidad cada vez mayor de datos científicos sobre la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento (Figura 1).

Figura 1. Ensayos clínicos controlados y con asignación al azar (ECA) sobre rinosinusitis crónica con o sin poliposis nasal. El número de ensayos en los últimos 5-6 años es igual al de todos los que se habían hecho anteriormente.



La presente revisión describe la situación actual y se dirige tanto a los especialistas como a los médicos generales:

- para que actualicen sus conocimientos sobre la rinosinusitis y la poliposis nasal;
- para que dispongan de una revisión de los métodos diagnósticos documentada y basada en pruebas científicas;
- para que dispongan de una revisión de los tratamientos disponibles basada en pruebas científicas;
- para proponer una estrategia secuencial para el tratamiento de la enfermedad;
- para orientarlos en relación con las definiciones y las determinaciones de los resultados clínicos que pueden utilizar en la investigación en distintos contextos.

En esta revisión, los nuevos datos han comportado un aumento considerable de la cantidad de pruebas científicas disponibles y, en consecuencia, la introducción de cambios considerables en los esquemas diagnósticos y terapéuticos.

Aparte de haber aumentado la cohesión del documento en conjunto, se han ampliado significativamente algunos capítulos y se han añadido otros. Por último, pero no por ello menos importante, gracias a contribuciones procedentes de otras muchas regiones del mundo hemos podido ampliar nuestros conocimientos y nuestro grado de comprensión.

2. Definición de rinosinusitis y de pólipos nasales

2.1. Introducción

La rinitis y la sinusitis coexisten en la mayoría de los individuos, por lo que en la actualidad se considera que el término correcto para denominarlas es *rinosinusitis*. Como el diagnóstico de rinosinusitis lo establecen facultativos especializados en una amplia variedad de disciplinas (alergólogos, otorrinolaringólogos, neumólogos, médicos de atención primaria, y muchos otros), se necesita una definición precisa, eficiente, y accesible del cuadro. Diversos grupos han publicado artículos sobre la rinosinusitis y su definición. En la mayoría de estos artículos, las definiciones propuestas se han basado en la sintomatología y en la duración de la afectación, y se ha intentado diseñar una única que se pudiera utilizar en todas las especialidades^{4,5,12,13}.

La disponibilidad de recursos técnicos para diagnosticar y tratar la rinosinusitis y los pólipos nasales varía de forma importante entre las distintas especialidades, de modo que la necesidad de distinguir entre los subgrupos no siempre es la misma. Mientras que, por un lado, el epidemiólogo quiere una definición práctica que no le imponga demasiadas restricciones en el estudio de grandes poblaciones, los investigadores clínicos necesitan un conjunto de elementos claramente definidos que describan a su población de pacientes de forma precisa y eviten las comparaciones entre elementos que no tienen nada que ver en los estudios sobre diagnóstico y tratamiento. El grupo de trabajo intentó adaptarse a las distintas necesidades y ofrecer definiciones que se pudieran aplicar en los estudios pertinentes con la esperanza de mejorar su comparabilidad y, en consecuencia, fomentar el uso de estrategias diagnósticas y terapéuticas basadas en pruebas científicas en los pacientes con rinosinusitis y pólipos nasales.

2.2. Definición clínica

2.2.1. Definición clínica de rinosinusitis / pólipos nasales

2.2.1.1. Bacterias

La rinosinusitis (incluidos los pólipos nasales) se define como un cuadro que cursa con:

- Inflamación de las fosas nasales y de los senos paranasales caracterizada por la presencia de dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser o bien bloqueo/obstrucción/congestión nasal o bien secreción nasal (rinorrea anterior/posterior):
 - ± dolor/sensación de presión facial;
 - ± pérdida total o parcial del sentido del olfato;

y, además,

- Signos endoscópicos de:
 - pólipos nasales, y/o
 - secreción mucopurulenta principalmente en el meato medio, y/o edema/obstrucción mucosa principalmente en el meato medio;

y/o

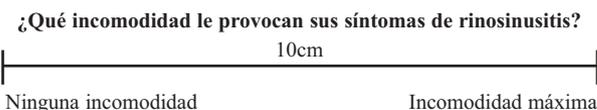
- Cambios en la TC:
 - cambios en la mucosa del complejo ostiomeatal y/o de los senos paranasales.

2.2.2. Gravedad del cuadro

La gravedad total del cuadro se determina mediante una escala visual analógica (EVA), y según los resultados obtenidos (0-10 cm), se definen los siguientes grados:

- LEVE = EVA 0-3
- MODERADO = EVA > 3-7
- GRAVE = EVA > 7-10

Para evaluar la gravedad total, se le pide al paciente que indique en una EVA la respuesta a la pregunta:



Con un valor de EVA > 5 se vea afectada la calidad de vida (CdV) del paciente¹⁴.

2.2.3. Duración del cuadro

Aguda

Clínica de menos de 12 semanas de evolución.
Resolución completa de los síntomas.

Crónica

Clínica de más de 12 semanas de evolución.
Sin resolución completa de los síntomas.

La rinosinusitis crónica también puede cursar con exacerbaciones.

2.3. Definición para su uso en estudios epidemiológicos y en Atención Primaria

La definición para los estudios epidemiológicos se basa en la sintomatología y no tiene en cuenta la exploración ORL ni los resultados de las pruebas radiológicas.

La Rinosinusitis Aguda (RSA) se define como:

inicio súbito de dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser o bien bloqueo/obstrucción/congestión nasal o bien secreción nasal (rinorrea anterior/posterior),

- ± dolor/sensación de presión facial,
- ± pérdida total o parcial del sentido del olfato;

durante menos de 12 semanas;

con intervalos asintomáticos si el problema es recurrente;

la validación se lleva a cabo por vía telefónica o a partir de la anamnesis.

Se debe preguntar por la presencia de síntomas de alergia (p. ej., estornudos, rinorrea acuosa, prurito nasal, y prurito ocular con lagrimeo).

En un período dado de tiempo pueden tener lugar uno o varios episodios de rinosinusitis aguda. Este parámetro normalmente se expresa en forma de número de episodios/año, pero tiene que haber una resolución completa de los síntomas después de cada uno de ellos para que constituya un cuadro genuino de rinosinusitis aguda recurrente.

El Resfriado común/Rinosinusitis Vírica Aguda se define por:
duración de la clínica inferior a diez días.

La Rinosinusitis no vírica Aguda se define por:
empeoramiento de los síntomas al cabo de cinco días o persistencia de éstos durante más de diez días, con una duración de la clínica inferior a doce semanas.

La Rinosinusitis Crónica con o sin Poliposis Nasal se define por:
presencia de dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser o bien bloqueo/obstrucción/congestión nasal o bien secreción nasal (rino-rrea anterior/posterior):

- ± dolor/sensación de presión facial;
- ± pérdida total o parcial del sentido del olfato;

durante más de doce semanas;

la validación se lleva a cabo por vía telefónica o a partir de la anamnesis.

Se debe preguntar por la presencia de síntomas de alergia (p. ej., estornudos, rinorrea acuosa, prurito nasal, y prurito ocular con lagrimeo).

2.4. Definición para su uso en investigación

Para los trabajos de investigación, la rinosinusitis aguda se define igual que arriba. Las determinaciones bacteriológicas (punción antral, punción del meato medio) y/o radiológicas (radiografía simple, TC) son aconsejables, pero no obligatorias.

Para los trabajos de investigación, la rinosinusitis crónica (RSC) se define igual que arriba. La RSC es la entidad principal y la poliposis nasal (PN) se considera como un subgrupo de ésta. En el contexto de un estudio, la distinción entre una RSC y una PN se debe basar en la práctica de una endoscopia nasal ambulatoria. La definición para su uso en investigación se basa en la presencia de pólipos y en las intervenciones quirúrgicas previas.

2.4.1. Definiciones de rinosinusitis crónica si no se ha practicado una intervención quirúrgica sinusal previa

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal:
pólipos bilaterales, visualizados en el meato medio por vía endoscópica.

Rinosinusitis crónica sin pólipos nasales:
sin pólipos visibles en el meato medio, si es necesario tras la administración de un vasoconstrictor nasal.

En esta definición se acepta que la RSC comprende un espectro de estados patológicos que engloba, entre otros, los cambios polipoideos de los senos paranasales y/o del meato medio, pero no las enfermedades polipoideas que afectan a la cavidad nasal (se excluyen para evitar solapamientos).

2.4.2. Definiciones de rinosinusitis crónica cuando se ha practicado una intervención quirúrgica sinusal

Si se ha alterado quirúrgicamente la anatomía de la pared lateral, se considera que existen pólipos cuando se observan lesiones pedunculadas (en contraposición a una mucosa en empedrado) en una endoscopia realizada seis meses después de la intervención o más tarde. En toda afectación de la mucosa que no curse con una poliposis nasal franca se debe establecer el diagnóstico de RSC.

2.4.3. Factores a estudiar mediante un subanálisis

Se tiene que plantear el estudio de los siguientes factores mediante

un subanálisis:

1. intolerancia al ácido acetilsalicílico, determinada por la existencia de unos antecedentes obvios o por la obtención de resultados positivos en una prueba de provocación oral, bronquial, o nasal;
2. asma/hiperreactividad bronquial/EPOC/bronquiectasias, diagnosticadas a partir de la clínica y de los resultados en las pruebas de función respiratoria;
3. alergia, detectada por la presencia de IgE específicas en suero o por los resultados de las pruebas epicutáneas.

2.4.4. Criterios de exclusión de los estudios generales

Los pacientes que presenten las siguientes enfermedades no pueden participar en estudios generales sobre rinosinusitis crónica y/o poliposis nasal, pero pueden participar en investigaciones más específicas sobre estas entidades:

1. fibrosis quística, diagnosticada por la obtención de resultados positivos en una prueba del sudor o por los alelos del ADN;
2. inmunodeficiencia grave (congénita o adquirida);
3. problemas mucociliares congénitos (p. ej., discinesia ciliar primaria [DCP]);
4. micetomas no invasivos y micosis invasivas;
5. enfermedades vasculíticas y granulomatosas sistémicas;
6. adicción a la cocaína;
7. neoplasias.

3. Rinosinusitis Crónica con o sin Poliposis Nasal

3.1. Anatomía y fisiopatología

Las fosas nasales y los senos paranasales constituyen un conjunto de espacios aéreos situado en la parte anterior del cráneo. Los senos paranasales se comunican con la cavidad nasal a través de pequeñas aberturas. La cavidad nasal y los senos adyacentes están recubiertos por un epitelio columnar ciliado pseudoestratificado que contiene células caliciformes y glándulas; estas estructuras producen secreciones que mantienen la humedad en las fosas nasales y forman una capa de moco que fluye constantemente. Esta capa de moco puede retener a las partículas y a las bacterias, inactivarlas por la acción de las enzimas que contiene (p. ej. la lisozima y la lactoferrina), y transportarlas hacia el esófago. Los cilios desempeñan un papel importante en el transporte del moco. Normalmente, el vaciado de todos los senos paranasales depende de este transporte mucociliar; sin embargo, las secreciones procedentes de grandes áreas sinusales tienen que pasar hacia la cavidad nasal a través de pequeñas aberturas.

El complejo ostiomeatal desempeña un papel fundamental en la patogenia de las rinosinusitis. Esta estructura es una unidad funcional que comprende los orificios de drenaje de los senos maxilares, las celdas etmoidales anteriores y sus orificios de drenaje, el infundíbulo etmoideo, el hiato etmoideo, y el meato medio. La cuestión clave es el mantenimiento de la permeabilidad de los orificios de drenaje, ya que, en concreto, ésta afecta significativamente a la composición y a la secreción del moco. De hecho, si los orificios de drenaje están abiertos, el transporte mucociliar puede eliminar fácilmente las sustancias particuladas y las bacterias. Los problemas surgen cuando el orificio es demasiado pequeño para la cantidad de moco presente, cuando aumenta la producción de moco (p. ej., en el curso de una infección del tracto respiratorio superior [ITRS]), y cuando existen alteraciones de la función ciliar, ya que entonces se produce una estasis de las secreciones y cesa la eliminación de bacterias. En estas circunstancias, se inflama la mucosa o empeoran los procesos inflamatorios ya existentes y disminuye la ventilación, con lo que la disfunción ciliar se hace aún más pronunciada. Este círculo vicioso es difícil de romper, y si la situación persiste puede desembocar en una rinosinusitis crónica. Según parece, en la rinosinusitis crónica la oclusión de los orificios de drenaje no desempeña un papel tan importante como en la aguda.

3.2. Rinosinusitis

La rinosinusitis es una enfermedad inflamatoria que afecta a las mucosas de las fosas nasales y de uno o más senos paranasales. La mucosa de las fosas nasales se continúa con la de los senos paranasales, por lo que esta última se suele ver afectada cuando existen patologías que tienen su origen en procesos inflamatorios de la primera. La rinosinusitis crónica es una enfermedad multifactorial⁽¹⁵⁾ en la que pueden estar implicados trastornos mucociliares^(16,17), procesos infecciosos (bacterianos)⁽¹⁸⁾, cuadros alérgicos⁽¹⁹⁾, estados inflamatorios de la mucosa de otras etiologías, o, en raras ocasiones, obstrucciones físicas debidas a variaciones morfológicas o anatómicas de la cavidad nasal o de los senos paranasales^(20,21). Sin duda, el complejo ostiomeatal (una unidad funcional compuesta

por los orificios de drenaje de los senos maxilares, las celdas etmoidales anteriores y sus orificios de drenaje, el infundíbulo etmoideo, el hiato etmoideo, y el meato medio) desempeña un papel importante en la patogenia de la rinosinusitis. El elemento fundamental es el mantenimiento de la permeabilidad de los orificios de drenaje. En el capítulo 4 se ofrece una exposición detallada de los factores que influyen en la rinosinusitis crónica y en la poliposis nasal.

3.3. Rinosinusitis crónica con o sin poliposis nasal

La rinosinusitis crónica con o sin poliposis nasal se suele englobar dentro de una única entidad patológica, ya que parece imposible diferenciar claramente ambos cuadros⁽²²⁻²⁴⁾. En consecuencia, se considera que la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSC con PN) constituye un subgrupo dentro de las rinosinusitis crónicas (RSC) (Figura 3.1).

Frente a ello, se plantea la pregunta de por qué aparece tumefacción de la mucosa en los pacientes con poliposis y no en todos los que presentan una rinosinusitis. Los pólipos nasales tienden a recurrir tras su extirpación quirúrgica, incluso en el caso de que haya mejorado la ventilación⁽²⁵⁾. Es posible que esto indique que la mucosa de los pacientes afectados por pólipos tiene alguna propiedad que aún no se ha identificado. En algunos estudios se ha intentado establecer una división de la rinosinusitis crónica y los pólipos nasales basada en los marcadores inflamatorios⁽²⁶⁻³⁰⁾. Aunque en ellos se indica que los pólipos nasales cursan con una eosinofilia más pronunciada y con una mayor expresión de la IL-5 que la rinosinusitis crónica, también se sugiere que existe un espectro continuo de estados patológicos en el que se pueden establecer diferencias entre ambos extremos pero, por ahora, no se ha definido una línea divisoria clara.

Figura 3.1. Espectro de la rinosinusitis crónica y de los pólipos nasales.



Los pólipos nasales son estructuras con aspecto de uvas que se observan en la parte superior de la cavidad nasal y proceden del complejo ostiomeatal. Están formados por tejido conectivo laxo, edema, células inflamatorias, algunas glándulas, y capilares. El tipo de epitelio que los recubre es variable, aunque en la mayoría de los casos es pseudoestratificado respiratorio y está dotado de células ciliadas y caliciformes. Los eosinófilos son las células inflamatorias que aparecen con mayor frecuencia en los pólipos nasales, pero también se observan neutrófilos, mastocitos, células plasmáticas, linfocitos, monocitos, y fibroblastos. El que la IL-5 sea la citocina que predomina en la poliposis nasal indica que los eosinófilos están activados y sobreviven durante más tiempo⁽³¹⁾.

Se desconoce el motivo por el que algunos pacientes presentan pólipos y otros no. Se ha demostrado la existencia de una relación en los pacientes con la "tríada de Samter", que cursa con asma, intolerancia a los AINE, y pólipos nasales. No obstante, no todos los pacientes afectados por intolerancia a los AINE presentan pólipos nasales, ni viceversa. La prevalencia de los pólipos nasales es del 4% en la población general⁽³²⁾, del 7-15% en los pacientes asmáticos, y del 36-60% en los que presentan intolerancia a los AINE^(33,34). Durante mucho tiempo, se ha asumido que la alergia

predisponía a la poliposis nasal, ya que en ambas situaciones se observa rinorrea acuosa y edema de mucosa, y los eosinófilos son abundantes. No obstante, los datos epidemiológicos no respaldan esta correlación: sólo en un 0,5-1,5% de los pacientes con pruebas epicutáneas positivas frente a los alérgenos habituales se detecta la presencia de pólipos^(34,35).

4. Epidemiología y factores predisponentes

4.1. Introducción

La rinosinusitis, en sus múltiples formas, es una de las patologías que se observan con mayor frecuencia en medicina, y puede formar parte del ámbito de una amplia variedad de especialidades, desde la atención primaria a la medicina de urgencias y accidentes, la neumología, la alergología, la otorrinolaringología, e incluso los cuidados intensivos y la neurocirugía cuando existen complicaciones graves.

La incidencia de la rinosinusitis vírica aguda (resfriado común) es muy elevada. Se ha calculado que cada año los adultos sufren entre dos y cinco resfriados, y los niños en edad escolar entre siete y diez. Las cifras exactas son difíciles de determinar, ya que la mayoría de los pacientes que presentan estos cuadros no consultan con el médico. Recientemente, en un estudio de casos y controles llevado a cabo sobre la población holandesa se llegó a la conclusión de que las infecciones agudas del tracto respiratorio eran responsables de unas 900.000 consultas médicas anuales. El *Rhinovirus* (24%) y el *Influenzavirus* (11%) fueron los agentes que se aislaron con mayor frecuencia⁽³⁶⁾. En contraposición, los datos de que se dispone acerca de la rinosinusitis aguda (RSA) son más fiables. Tal y como se ha mencionado con anterioridad, la RSA no vírica cursa, por definición, con un empeoramiento de la clínica al cabo de cinco días o por una afectación persistente diez días después de la aparición súbita de dos o más de los siguientes síntomas: obstrucción/congestión nasal, secreción anterior/rinorrea posterior, dolor/sensación de presión facial, y/o pérdida total o parcial del sentido del olfato. Se calcula que las infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS) víricas sólo se complican con infecciones bacterianas en un 0,5-2% de los casos; no obstante, se desconoce la incidencia exacta porque es difícil distinguir entre ambos cuadros sin llevar a cabo estudios invasivos mediante punción sinusal. Los cultivos de bacterias sólo son positivos en un 60% de los casos de sospecha de sinusitis extrahospitalaria⁽³⁷⁾. Los signos y síntomas de las infecciones bacterianas suelen ser leves y resolverse espontáneamente^(38,39).

A pesar de la elevada incidencia de la RSA y de la prevalencia y la importante morbilidad de la RSC, con o sin pólipos nasales, sólo se dispone de un conjunto limitado de datos precisos sobre su epidemiología. Este problema se debe sobre todo a que no se dispone de una definición de RSC aceptada uniformemente. Además, los criterios para la selección de los pacientes difieren mucho entre los distintos estudios epidemiológicos, lo cual dificulta aún más las comparaciones. En la interpretación de los datos epidemiológicos que se presentan más adelante, se debe tener en cuenta que existe un significativo sesgo de selección en los distintos estudios. El objetivo de esta sección del documento EP³OS es ofrecer una perspectiva general actualizada de los datos epidemiológicos de que se dispone hoy en día sobre la RSA y la RSC con o sin poliposis nasal, e indicar cuáles son los factores que se cree que predisponen a su aparición.

4.2. Rinosinusitis bacteriana aguda

En las descripciones de la incidencia de la rinosinusitis bacteriana aguda se ha debatido mucho acerca de la definición del cuadro. Por ejemplo, en la revisión *Cochrane* sobre la administración de antibióticos en la RSA sólo se tuvieron en cuenta los estudios en los

que la historia clínica y los resultados de las pruebas radiológicas o de la punción con aspiración fueron compatibles con la presencia de una RSA⁽⁴⁰⁾. No obstante, en la mayoría de las directrices sobre el diagnóstico de la rinosinusitis bacteriana aguda, éste se basa en la sintomatología y en la exploración física. Sin embargo, cuando el diagnóstico se fundamenta únicamente en los resultados de la exploración física se obtiene un elevado número de falsos positivos. Sólo en un 50% de los pacientes con el diagnóstico clínico de RSA se observan alteraciones significativas en las exploraciones radiológicas convencionales⁽⁴¹⁾. Según los resultados de la punción sinusal con aspiración (considerada como la prueba más precisa), un 49-83% de los pacientes sintomáticos presentaban RSA⁽⁴²⁾. En comparación con la punción sinusal con aspiración, la capacidad de las radiografías para diagnosticar la sinusitis es moderada. Al utilizar la opacidad sinusal o la presencia de líquido como criterio para diagnosticar las sinusitis, las radiografías tuvieron una sensibilidad de 0,73 y una especificidad de 0,80⁽⁴²⁾.

En promedio, el 8,4% de los holandeses comunicaron que habían presentado por lo menos un episodio al año de RSA en 1999⁽⁴³⁾. En los Países Bajos, el número de visitas al médico general para consultar por una sinusitis aguda en el año 2000 fue de 20 por cada 1.000 varones y de 33,8 por cada 1.000 mujeres⁽⁴⁴⁾. Según los datos de la *National Ambulatory Medical Care Survey* (NAMCS; Encuesta Nacional sobre la Atención Médica Ambulatoria), la sinusitis es la quinta enfermedad por la que se prescriben antibióticos con mayor frecuencia en EE.UU. En concreto, en el año 2002 fue responsable de un 9% y un 21% de todas las prescripciones de tratamientos antibióticos en niños y en adultos, respectivamente⁽⁴⁾.

4.3. Factores asociados a la rinosinusitis aguda

4.3.1. Agentes patógenos

La causa más importante de RSA es la sobreinfección bacteriana en una mucosa afectada por una infección vírica (resfriado común). Las especies bacterianas que se aíslan con mayor frecuencia en los senos maxilares de los pacientes con RSA son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. Esta última es la más frecuente en la población pediátrica^(45,46). Otras especies de estreptococos, las bacterias anaerobias, y *Staphylococcus aureus* son responsables de un reducido porcentaje de los casos. Los patrones de resistencia de los agentes patógenos predominantes varían considerablemente^(47,48). La prevalencia y el grado de resistencia a los antibióticos de los agentes patógenos respiratorios habituales están aumentando en todo el mundo. Durante los últimos 20 años, se han observado aumentos en las resistencias para *H. influenzae* y *S. pneumoniae* en una misma área geográfica de Francia⁽⁴⁹⁾. Basándose en los resultados de investigaciones *in vitro*, se acepta de forma generalizada que el consumo de antibióticos influye en la prevalencia de las resistencias⁽⁵⁰⁾. El tipo de agente patógeno también puede influir en la gravedad de la sintomatología⁽⁵¹⁾.

4.3.2. Alteraciones ciliares

El flujo mucociliar normal es un importante mecanismo de defensa inespecífico en la prevención de la RSA. En la rinosinusitis vírica se pierden cilios y células ciliadas; el máximo de esta situación se alcanza alrededor de una semana después de la infección. Tres semanas después del inicio de la infección, el número de cilios y de células ciliadas aumenta hasta prácticamente normalizarse. No obs-

tante, se suele observar la presencia de cilios cortos inmaduros (de 0,7 a 2,5 μm de longitud), que constituye un signo de regeneración⁽⁵²⁾. Las alteraciones de la función mucociliar que tienen lugar en el curso de las rinosinusitis víricas aumentan la susceptibilidad a las infecciones bacterianas.

Además, en trabajos experimentales llevados a cabo con animales se ha observado que poco después de la exposición a bacterias patógenas (p. ej., *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*) se pierde un número significativo de células ciliadas y, en consecuencia, se altera el flujo mucociliar normal⁽⁵³⁾.

4.3.3. Alergia

En las revisiones sobre la sinusitis se ha sugerido que la atopia predispone a la rinosinusitis⁽⁵⁴⁾. La popularidad del concepto de que las alteraciones del área osteomeatal contribuyen a la afectación patológica de los senos paranasales hace que esta teoría sea atractiva, ya que en los individuos con rinitis alérgica cabe esperar que la mucosa esté tumefacta y, en consecuencia, aumenten las probabilidades de que se obstruyan los orificios de drenaje de los senos, disminuya la ventilación, se acumulen las secreciones mucosas, y se produzca una sobreinfección de éstas. Asimismo, ha aumentado la aceptación del concepto de que la mucosa de las fosas nasales se continúa con la de los senos paranasales (de ahí el término *rinosinusitis*⁽⁵⁵⁾). No obstante, el número de estudios en los que se ha investigado la incidencia de la RSA en los pacientes con y sin afectación alérgica es muy limitado.

Savolainen estudió a 224 pacientes con RSA verificada mediante un cuestionario de afectación alérgica, pruebas epicutáneas, y frotis nasales para determinar si presentaban alergia. Se diagnosticaron procesos alérgicos en un 25% de los pacientes y en otro 6,5% se consideró que era probable que los sufrieran. En el grupo de control, las cifras observadas fueron del 16,5% y del 3%, respectivamente. No hubo diferencias entre los pacientes alérgicos y los no alérgicos en relación con el número de episodios previos de RSA ni con el de irrigaciones sinusales llevadas a cabo con anterioridad. Las características bacteriológicas y radiológicas no difirieron significativamente entre los grupos⁽⁵⁶⁾. Alho demostró que los cambios observados en las exploraciones mediante TC en el curso del resfriado vírico eran más importantes en los pacientes con rinitis alérgica mediada por IgE que en los sujetos no alérgicos. Estos cambios indican que la función sinusal está alterada y que el riesgo de aparición de una sinusitis bacteriana puede ser mayor⁽⁵⁷⁾. Alho estudió las modificaciones celulares que tenían lugar en el curso de las rinitis víricas agudas en tres grupos diferentes (pacientes alérgicos, con sinusitis recurrente, y sanos). Las células inflamatorias no difirieron de un modo significativo en ninguno de los grupos durante las fases aguda (D0) y de convalecencia (D21).

En un pequeño estudio prospectivo, no se observaron diferencias en la prevalencia de rinosinusitis purulenta entre pacientes con y sin rinitis alérgica⁽⁵⁸⁾. Es más, se detectaron procesos alérgicos en un 31,5% de los pacientes con sinusitis maxilar aguda verificada, no hubo diferencias entre los pacientes alérgicos y los no alérgicos en relación con el número de episodios previos de RSA⁽⁵⁶⁾. Newman y cols. comunicaron que, aunque un 39% de los pacientes con RSC presentaban asma, elevaciones de IgE específicas, o eosinofilia, sólo en el 25% se observaron indicadores que realmente demostraran su condición de atópicos⁽⁵⁹⁾. Finalmente, Emanuel y cols⁽⁶⁰⁾ observaron que las alergias eran relativamente menos frecuentes en el grupo de pacientes con una afectación sinusal más grave según las exploraciones mediante TC, e Iwens y cols⁽⁶¹⁾ comunicaron que

la prevalencia y la extensión de la afectación de la mucosa sinusal según las exploraciones mediante TC no dependían del estado atópico de los pacientes.

Los estudios radiológicos no han ayudado a aclarar la correlación entre las alergias y las rinosinusitis. Se han observado alteraciones de la mucosa sinusal en las imágenes radiológicas de un elevado porcentaje de los pacientes alérgicos (p. ej., presencia de alteraciones en las exploraciones mediante TC en un 60% de los pacientes con alergia a la ambrosía durante la estación polínica)⁽⁶²⁾. No obstante, estos datos se deben interpretar con precaución, ya que se han observado de forma fortuita alteraciones en las imágenes radiológicas de la mucosa sinusal en un elevado porcentaje (entre un 24,7% y un 49,2%) de individuos que no presentan sintomatología nasal⁽⁶³⁻⁶⁶⁾, en condiciones normales tienen lugar cambios cíclicos en el volumen de la mucosa nasal⁽⁶⁷⁾, y las alteraciones radiológicas no correlacionan bien con los síntomas de los pacientes⁽⁶²⁾.

Holzmann comunicó que la prevalencia de rinitis alérgica era mayor en los niños con complicaciones orbitarias de una RSA, y que dichas complicaciones eran especialmente frecuentes durante la estación polínica⁽⁶⁸⁾. En un estudio de Chen y cols. en el que participaron 8.723 sujetos de edad pediátrica, la prevalencia de sinusitis fue significativamente mayor en los niños con rinitis alérgica que en los que no eran alérgicos⁽⁶⁹⁾.

Como conclusión, aunque se ha propuesto una atractiva hipótesis, podemos repetir la afirmación formulada hace una década de que no se han publicado estudios prospectivos sobre la incidencia de las rinosinusitis infecciosas en poblaciones de pacientes con y sin rinosinusitis alérgica claramente definida⁽⁷⁰⁾.

4.3.4. Infección por *Helicobacter pylori* y reflujo laringofaríngeo

En la literatura se pueden encontrar muy pocos artículos sobre el papel del reflujo laringofaríngeo (RLF) y/o la infección por *Helicobacter pylori* en la patogenia de la RSA. Numerosos autores han investigado su posible implicación en la RSC, pero no han obtenido resultados significativos. Wise describió una correlación entre el RLF (detectado mediante introducción de sonda con sensor de pH y/o escalas de puntuación según los síntomas) y la rinorrea posnasal sin que existieran los signos típicos de una RSC, problema que podría predisponer al sujeto a sufrir una infección bacteriana aguda⁽⁷¹⁾. En una comunicación de un caso clínico, Dinis describe la presencia de *Helicobacter pylori* en el seno esfenoidal de un paciente que presentaba una grave sinusitis esfenoidal y recibió tratamiento para la erradicación de dicho microorganismo⁽⁷²⁾. Así pues, aunque no existe una correlación clara entre la enfermedad por reflujo y/o la infección por *Helicobacter pylori* y la presencia de RSA, no cabe duda de que será un tema en el que se centrarán investigaciones futuras en vista de la creciente incidencia de este problema gastrointestinal en los países desarrollados y del hecho de que el contenido ácido del reflujo y la propia infección por *Helicobacter pylori* pueden provocar alteraciones mucociliares.

4.3.5. Otros factores de riesgo: ventilación, sondas nasogástricas

En las unidades de cuidados intensivos se observan con frecuencia sinusitis nosocomiales^(73,74) que en general se han relacionado con la intubación nasotraqueal⁽⁷⁵⁾ o la colocación de sondas nasogástricas⁽⁷⁶⁾. Con frecuencia están afectados los senos maxilares. La endoscopia del meato medio es útil para determinar la presencia de material purulento en éste y la posibilidad de realizar un cultivo. El espectro bacteriano difiere del que se observa en los casos extrahospitalarios, ya que se aíslan con mayor frecuencia microorganismos anaerobios⁽⁷⁷⁾. Como complemento de la administración de

antibióticos ajustada según la sensibilidad microbiana, el tratamiento puede requerir la práctica de un drenaje o de lavados diarios, y la retirada de la sonda nasogástrica⁽⁷⁸⁾.

4.4. Rinosinusitis crónica (RSC) sin poliposis nasal

La escasez de datos epidemiológicos precisos acerca de la RSC con o sin PN contrasta con la abundante información disponible en relación con los aspectos microbiológicos, diagnósticos, y terapéuticos de estos cuadros clínicos. Cuando se revisa la literatura actual sobre la RSC, queda claro que los cálculos acerca de su prevalencia aún son meras especulaciones, ya que se trata de un trastorno heterogéneo y en las publicaciones se observa un elevado grado de imprecisión diagnóstica. En una encuesta sobre la prevalencia de las enfermedades crónicas se calculó que las RSC (definidas por la presencia de "problemas sinusales" durante más de tres meses en el año previo a la entrevista) afectaban a un 15,5% de la población total de Estados Unidos⁽⁷⁹⁾, lo cual las sitúa en la segunda posición en relación con el resto de las enfermedades crónicas. Más tarde, se confirmó este elevado valor de prevalencia en otra encuesta en la que se sugirió que un 16% de la población adulta de EE.UU. presentaba RSC⁽⁸⁰⁾. No obstante, cuando se tienen en cuenta los casos de RSC diagnosticada por un médico las cifras son mucho menores: en un trabajo en el que se utilizaron los códigos de la CIE-9 (Clasificación Internacional de las Enfermedades-9) como criterio de identificación se comunicó que su prevalencia era del 2%⁽⁸¹⁾. Para confirmar el diagnóstico de una RSC se debe llevar a cabo una endoscopia nasal⁽⁸²⁾ o una exploración mediante TC⁽⁸³⁾. Debido al uso predominante de criterios clínicos (con frecuencia con la exclusión de la disosmia) para el diagnóstico de las CRS, a menudo se ha sobreestimado la presencia de esta patología⁽⁸³⁾. La mayoría de los médicos de atención primaria no disponen de la formación o del equipo necesario para llevar a cabo endoscopias nasales, y esta situación también conduce a un sobrediagnóstico⁽⁸⁴⁾.

Curiosamente, la prevalencia de las RSC fue notablemente mayor en mujeres que en varones, ya que se ha descrito que la proporción de casos en las primeras en relación con los segundos es de 6 a 4⁽⁷⁹⁾. En Canadá, la prevalencia de las RSC (definidas por la respuesta afirmativa a la pregunta "¿Presenta el paciente una sinusitis de más de seis meses de evolución cuyo diagnóstico lo haya establecido un profesional sanitario?") fue del 3,4% en varones y del 5,7% en mujeres⁽⁸⁵⁾. La prevalencia aumenta con la edad, ya que su valor medio fue del 2,7% en las personas de 20 a 29 años y del 6,6% en las de 50 a 59 años. A partir de los 60 años de edad, la prevalencia de la RSC se estabiliza en el 4,7%⁽⁸⁵⁾. En una encuesta a escala nacional llevada a cabo en Corea, la prevalencia global de las RSC (definidas por la presencia de como mínimo tres síntomas nasales durante más de tres meses, más la observación endoscópica de PN y/o de secreción mucopurulenta en el meato medio) fue del 1,01%⁽⁸⁶⁾, y no se observaron diferencias en relación con la edad o el sexo de los pacientes. Tras llevar a cabo un cribado en un grupo de sujetos belgas no controlados desde un punto de vista ORL que se podía considerar representativo de la población general, Gordts y cols⁽⁸⁷⁾ comunicaron que en un 6% de los casos existía rinorrea crónica. En un estudio comparativo llevado a cabo en el norte de Escocia y en el Caribe se registraron prevalencias de RSC similares en los consultorios de ORL de ambas localizaciones (del 9,6% y el 9,3%, respectivamente)⁽⁸⁸⁾. A pesar de las limitaciones de los estudios epidemiológicos sobre la RSC, se trata de un trastorno frecuente de origen multifactorial. En el siguiente capítulo se detallarán diversos factores que se cree que se relacionan etiológicamente con las RSC.

4.5. Factores asociados a la rinosinusitis crónica (RSC) sin poliposis nasal

4.5.1. Alteraciones ciliares

Tal y como se indica en la sección sobre anatomía y fisiopatología, la función ciliar desempeña un importante papel en el vaciado de los senos y en la prevención de los procesos inflamatorios crónicos. La RSC cursa con discinesia ciliar secundaria; esta alteración puede ser reversible, aunque tarda algún tiempo en remitir⁽⁸⁹⁾. Como cabría esperar, en el síndrome de Kartagener y en la discinesia ciliar primaria, la RSC es un problema frecuente. Los pacientes que sufren estos cuadros suelen tener una larga historia de infecciones respiratorias. En la fibrosis quística (FQ), la incapacidad de los cilios para transportar el moco viscoso provoca alteraciones de la función ciliar y, en consecuencia, RSC. En un 40% de los pacientes afectados por FQ se observan PN⁽⁹⁰⁾. En general, estos pólipos son más neutrofilicos que eosinofílicos. Sin embargo, también pueden responder al tratamiento con corticoides, ya que la administración de estos fármacos por vía inhalatoria disminuye la inflamación neutrofílica en los pacientes con FQ⁽⁹¹⁻⁹³⁾.

4.5.2. Alergia

En las revisiones sobre la rinosinusitis se ha sugerido que la atopia predispone a su aparición^(54,94). Es tentador especular que la inflamación alérgica de las fosas nasales predispone a los individuos atópicos a sufrir RSC. Ambos cuadros comparten la misma tendencia al aumento de su prevalencia^(95,96) y se suelen asociar.

Se ha propuesto⁽⁹⁷⁾ que, en la rinitis alérgica, la tumefacción de la mucosa nasal localizada en los orificios de drenaje de los senos puede interferir en la ventilación e incluso provocar obstrucciones de dichas estructuras que sean causa de retención de moco y de infecciones. Asimismo, ha aumentado la aceptación del concepto de que la mucosa de las fosas nasales se continúa con la de los senos paranasales (por ello se propuso el término *rinosinusitis*⁽⁵⁵⁾). No obstante, el análisis crítico de los artículos en los que se considera a la atopia como un factor de riesgo para la aparición de rinosinusitis infecciosa (crónica o aguda) indica que, aunque en muchos de estos estudios se sugiere que la prevalencia de las afectaciones alérgicas es más elevada en los pacientes con síntomas de rinosinusitis que en la población general, el sesgo de selección puede haber desempeñado un papel significativo, ya que los médicos participantes normalmente estaban interesados en los procesos alérgicos^(30,98-102). En diversos estudios se ha comunicado que los marcadores de la atopia están presentes con mayor frecuencia en los pacientes con RSC. Benninger comunicó que las pruebas epicutáneas eran positivas en un 54% de los pacientes ambulatorios con RSC⁽¹⁰³⁾. Las pruebas epicutáneas son positivas en un 50-84% de los pacientes con RSC tributarios de tratamiento quirúrgico^(56,60,104), además, en la mayoría de ellos (60%) se observan múltiples sensibilidades⁽⁶⁰⁾. Ya en 1975, Friedman comunicó que un 94% de los pacientes a los que se les practicó una esfenotmoidectomía presentaban atopia⁽¹⁰⁵⁾.

No obstante, en otros estudios se ha cuestionado el papel de la alergia en las RSC tras observarse que la incidencia de la rinosinusitis infecciosa no aumentaba durante la estación de polinización en los pacientes sensibilizados frente al polen⁽⁷⁰⁾. En conjunto, los datos procedentes de los estudios epidemiológicos ponen de manifiesto que la prevalencia de la rinitis alérgica es mayor en los pacientes con RSC, pero aún no está claro el papel que desempeña la alergia en la RSC. A pesar de la falta de pruebas epidemiológicas sólidas a favor de la existencia de una relación causal entre la alergia y la RSC, está claro que cuando no se pueden controlar los

efectos que la primera ejerce sobre la segunda disminuyen las probabilidades de tener éxito en una intervención quirúrgica⁽¹⁰⁶⁾. En una población de pacientes alérgicos tratados con inmunoterapia, los que se beneficiaron más con ésta fueron los que presentaban antecedentes de rinosinusitis recurrente. Además, alrededor de la mitad de los sujetos, a los que se les había practicado una intervención quirúrgica sinusal con anterioridad, opinaron que la cirugía aislada no hubiera bastado para resolver completamente los episodios infecciosos recurrentes⁽¹⁰⁶⁾.

4.5.3. Asma

Según datos recientes, la inflamación alérgica coexiste en los tractos respiratorios superior e inferior y los afecta a ambos como a un todo, de modo que los cambios en uno de ellos influyen a distancia sobre el otro. Los argumentos a favor de esta afirmación y sus implicaciones se resumen en el documento ARIA⁽¹⁰⁷⁾. La rinosinusitis y el asma también suelen aparecer asociadas en los mismos pacientes, aunque sus interrelaciones no están del todo claras. Las pruebas que respaldan que con el tratamiento de la rinosinusitis mejora la clínica del asma y, en consecuencia, disminuye la necesidad de administrar medicaciones para el control de esta última proceden principalmente de estudios realizados con niños, de modo que se comentarán más adelante (Capítulo 9.7). Brevemente, tras el tratamiento quirúrgico de la rinosinusitis han mejorado los síntomas del asma y ha disminuido la necesidad de administrar medicaciones antiasmáticas en niños con ambas patologías⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾.

En estudios sobre la presencia de alteraciones radiológicas sinusales en pacientes asmáticos se han observado anomalías mucosas en un elevado porcentaje de los casos^(111,112). En las exploraciones mediante TC se observaron cambios anormales de la mucosa en todos los pacientes con asma dependiente de corticoides, pero sólo en un 88% de los pacientes con asma leve o moderada⁽¹¹³⁾. De nuevo, se tiene que ir con cuidado en la interpretación de estos estudios. Las alteraciones radiológicas visibles en los senos de pacientes sensibilizados pueden indicar la presencia de una inflamación relacionada con el estado alérgico en lugar de con una infección sinusal.

4.5.4. Estados de inmunodepresión

Las inmunodeficiencias congénitas son alteraciones del sistema inmunitario cuyos síntomas aparecen ya en las primeras etapas de la vida, por lo que se explicarán en la sección de RSC en pediatría (véase el Capítulo 7.6). No obstante, también pueden aparecer alteraciones del sistema inmunitario que cursen con RSC en pacientes de mayor edad. En una revisión retrospectiva de pacientes con sinusitis refractaria, Chee y cols. observaron que la incidencia de las alteraciones inmunitarias era inesperadamente elevada⁽¹¹⁴⁾. Se llevaron a cabo determinaciones de la función de los linfocitos T *in vitro* en 60 pacientes; en un 55% de ellos hubo alteraciones de la proliferación en respuesta a antígenos ya memorizados. Los títulos de las inmunoglobulinas G, A, y M fueron bajos respectivamente en un 18%, un 17%, y un 5% en los pacientes con sinusitis refractaria. En un 10% de los pacientes se estableció el diagnóstico de inmunodeficiencia variable común, y en un 6% el de déficit selectivo de IgA. En consecuencia, las determinaciones inmunológicas tienen que ser una parte integral en el protocolo diagnóstico de los pacientes con RSC. En un estudio transversal llevado a cabo para evaluar la prevalencia general de las enfermedades otorrinolaringológicas en los pacientes con infección por el VIH, Porter y cols.⁽¹¹⁵⁾ comunicaron que más del 50% de las personas seropositivas al VIH sufrían sinusitis, de modo que este cuadro es uno de los que afectan con mayor frecuencia a esta población. Sin embargo, se cuestiona la relevancia de estos datos, ya que no hubo diferencias en

relación con la gravedad de los síntomas nasosinusales entre los pacientes seropositivos al VIH y los que presentaban sida, ni se observó ninguna correlación entre los recuentos de linfocitos CD4+ y la gravedad de los síntomas. En un estudio más detallado, García-Rodríguez y cols.⁽¹¹⁶⁾ describieron cifras menores para la incidencia de la rinosinusitis (34%), pero observaron que el recuento de linfocitos CD4+ correlacionaba bien con la probabilidad de aparición de ésta. También cabe mencionar aquí que con frecuencia se aíslan microorganismos atípicos (p. ej., *Aspergillus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, y microsporidia) en los senos afectados y que algunas neoplasias (p. ej., linfoma no Hodgkin y sarcoma de Kaposi) pueden provocar problemas nasosinusales en los pacientes con SIDA⁽¹¹⁷⁾.

4.5.5. Factores genéticos

Aunque se han observado afectaciones sinusales crónicas en varios miembros de una misma familia, aún no se ha identificado ninguna anomalía genética que se relacione con la RSC. No obstante, en la RSC asociada a la FQ o a la discinesia ciliar primaria (síndrome de Kartagener) sí que están implicados factores genéticos. La FQ, que se debe a la presencia de mutaciones en el gen CFTR del cromosoma 7, es uno de los trastornos autosómicos recesivos que afectan con mayor frecuencia a la población de raza caucásica⁽¹¹⁸⁾. En el norte de Europa, la mutación F508, que es la más frecuente, está presente en un 70-80% de los genes CFTR^(119,120). Entre las patologías del tracto respiratorio superior que se observan en el contexto de la FQ se cuentan la RSC y los PN; estos cuadros afectan a un 25-40% de los pacientes con FQ de más de cinco años de edad⁽¹²¹⁻¹²⁴⁾. Curiosamente, según Jorissen y cols.⁽¹⁰⁶⁾, la presencia de la mutación F508 en homocigosis constituye un factor de riesgo para la aparición de enfermedades sinusales en la FQ, y según Wang, la presencia de mutaciones en el gen responsable de la FQ puede asociarse a la aparición de RSC en la población general⁽¹²⁶⁾.

4.5.6. Embarazo y estado endocrinológico

Aproximadamente, un 20% de las mujeres embarazadas presentan congestión nasal durante la gestación⁽¹²⁷⁾. Aún no se ha aclarado la patogenia de este trastorno, pero se han propuesto diversas teorías. Aparte de los efectos directos que ejercen los estrógenos, la progesterona, y la hormona del crecimiento placentaria sobre la mucosa nasal, también pueden estar implicados efectos hormonales indirectos (p. ej., en forma de cambios vasculares). No está claro si la rinitis gestacional predispone a la aparición de sinusitis. En un estudio prospectivo a pequeña escala llevado a cabo por Sobol y cols.⁽¹²⁸⁾, un 61% de las mujeres embarazadas presentaron congestión nasal durante el primer trimestre; por contra, sólo apareció sinusitis en un 3% de los casos, y esta proporción fue similar a la observada durante todo el estudio en las mujeres no gestantes pertenecientes al grupo de control. Además, en un artículo anterior ya se había indicado que la incidencia de las sinusitis durante el embarazo era muy reducida (en concreto, del 1,5%)⁽¹²⁹⁾. También se ha implicado a las disfunciones tiroideas en la RSC, pero sólo se dispone de datos limitados sobre la prevalencia de las RSC en los pacientes con hipotiroidismo.

4.5.7. Factores locales del huésped

Se ha sugerido que ciertas variaciones anatómicas (p. ej., *concha bullosa*, desviación del tabique nasal, desplazamiento de la apófisis uncinada) pueden aumentar el riesgo de aparición de la RSC⁽¹³⁰⁾. Sin embargo, en algunos de los estudios en que se ha defendido este concepto se ha equiparado la presencia de un engrosamiento de la mucosa según las exploraciones mediante TC a la RSC⁽¹³¹⁾, cuando en aproximadamente un tercio de los sujetos de una población asintomática se ha observado de forma fortuita la presencia de un engrosamiento mucoso⁽²⁰⁾. No obstante, Bolger y cols.⁽¹³²⁾ no observaron

ninguna correlación entre la RSC y las variaciones anatómicas de los huesos nasales. Holbrook *y cols.* tampoco encontraron correlación alguna entre la presencia de opacificación sinusal, las variaciones anatómicas, y las escalas de puntuación según los síntomas⁽¹³³⁾. Cabe destacar, sin embargo, que hasta el momento ningún estudio ha investigado si alguna variación anatómica en particular puede interferir en el drenaje del complejo ostiomeatal. Aunque algunos autores han propuesto que las variaciones anatómicas de los senos paranasales pueden contribuir a las obstrucciones de los orificios de drenaje⁽¹³⁴⁾, se han publicado diversos estudios en los que se afirma que dichas variaciones no son más frecuentes en los pacientes con rinosinusitis o PN que en una población de control^(20,21,135). Un tema sobre el que aún se especula es el de los efectos de las desviaciones del tabique nasal. Según diversos estudios publicados, no existe ninguna correlación entre la presencia de desviación septal y la prevalencia de la RSC^(136,137). Aunque no existe ningún método aceptado para definir objetivamente el grado de desviación septal, en algunos estudios se ha observado que la prevalencia de las desviaciones de más de 3 mm en relación con la línea media es mayor en la rinosinusitis^(138,139), y en otros no^(21,137,140). En suma, no se dispone de pruebas de que exista una correlación causal entre las variaciones anatómicas nasales en general y la incidencia de la RSC. El que con el tratamiento quirúrgico mejoren habitualmente los síntomas nasosinuales no necesariamente implica que las variaciones anatómicas estén implicadas etiológicamente.

En la determinación de la etiología de la RSC no se debe olvidar la posibilidad de que tengan un origen dentario. No es posible obtener datos epidemiológicos precisos acerca de la incidencia de la RSC odontógena, ya que sólo se han publicado comunicaciones anecdóticas.

4.5.8. Microorganismos

4.5.8.1. Bacterias

Aunque con frecuencia se defiende la hipótesis de que las RSC evolucionan a partir de las RSA, nunca se ha demostrado esta afirmación. Es más, no está nada claro el papel que desempeñan las infecciones bacterianas en el proceso. Diversos autores han descrito la microbiología del meato medio y de los senos paranasales, pero aún se debate acerca de si alguno de los agentes observados participa en la enfermedad. En 2005, Bhattachary ya observó que se podían aislar microorganismos aerobios y anaerobios tanto del lado afectado como del sano en pacientes con RSC, lo cual pone en duda el papel de las bacterias en la etiología de esta entidad patológica⁽¹⁴¹⁾. Los anaerobios son más frecuentes en las infecciones secundarias a problemas dentarios.

Arouja aisló microorganismos aerobios en un 86% de las muestras procedentes del meato medio de pacientes afectados por RSC y agentes anaerobios en un 8%. Las bacterias más frecuentes fueron *Staphylococcus aureus* (36%), *Staphylococcus spp.* con prueba de la coagulasa negativa (20%), y *Streptococcus pneumoniae* (17%). En un 80% de los casos se aislaron los mismos agentes en los cultivos de meato medio y en los de seno maxilar. En los individuos sanos, los agentes aislados con mayor frecuencia fueron *Staphylococcus spp.* con prueba de la coagulasa negativa (56%), *S. aureus* (39%), y *S. pneumoniae* (9%)⁽¹⁴²⁾. Algunos autores han sugerido que, a medida que el cuadro cronifica, los microorganismos anaerobios sustituyen gradualmente a los aerobios y a los anaerobios facultativos^(143,144). Probablemente, este cambio se debe a la presión selectiva de los agentes antimicrobianos, que permiten que sobrevivan los microorganismos resistentes, y a la generación de condicio-

nes apropiadas para el crecimiento anaerobio (entre ellas se cuentan el descenso de la presión parcial de oxígeno y la acidificación del interior de los senos). Con frecuencia existe una colonización polimicrobiana, pero aún no se ha aclarado la contribución de los distintos microorganismos al cuadro patológico. Se ha sugerido que la presencia de *S. aureus* en el interior de las células epiteliales de la mucosa nasal actúa como un factor de riesgo significativo de cara sufrir episodios recurrentes de rinosinusitis por clonotipos bacterianos persistentes que son refractarios a los tratamientos antimicrobianos y quirúrgicos⁽¹⁴⁵⁾.

4.5.8.2. Hongos

Se han cultivado hongos procedentes de los senos paranasales humanos⁽¹⁴⁶⁾. Es posible que su presencia sea relativamente benigna, y que colonicen los senos normales o formen un recubrimiento saprofito. También pueden adoptar diversas formas patológicas, desde micetomas no invasivos hasta cuadros invasivos y debilitantes⁽¹⁴⁷⁾.

Cada vez se presta más atención al concepto de que la forma más frecuente de afectación sinusal inducida por hongos puede deberse a una inflamación estimulada por antígenos fúngicos aerotransportados. En 1999, se indicó que la mayoría de los pacientes con RSC presentaban un infiltrado eosinofílico y hongos observables histopatológicamente o en un cultivo⁽¹⁴⁸⁾. Esta afirmación se basó en que se aislaron hongos mediante una nueva técnica de cultivo en 202 casos de un total de 210 (96%) pacientes con RSC a los que se evaluó de forma prospectiva en un estudio de cohortes. No se observaron diferencias en relación con la hipersensibilidad de tipo I entre los pacientes y los controles. Se propuso la expresión "rinosinusitis crónica eosinofílica" como sustituta de la terminología utilizada previamente (rinosinusitis crónica alérgica). Con esta nueva técnica de cultivo, se detectó la presencia de hongos en la misma proporción de sujetos en el grupo de los controles⁽¹⁴⁹⁾.

Pant *y cols.* sugieren que la inmunidad dirigida específicamente contra los hongos se caracteriza por la presencia de IgG3, y no de IgE, y permite distinguir a los pacientes con RSC y mucosidad eosinofílica de los controles sanos, con independencia de si se pueden aislar o no hongos a partir del moco. No observaron diferencias entre el grupo de pacientes con RSC y mucosidad eosinofílica y el de los que presentaban un cuadro de rinosinusitis fúngica alérgica⁽¹⁵⁰⁾.

Según algunos autores, la inflamación eosinofílica que se observa en ciertos individuos podría depender de mecanismos dirigidos contra las esporas fúngicas no mediados por IgE⁽¹⁵¹⁾. En pacientes con RSC, Shin *y cols.* observaron respuestas exageradas de tipo celular (mediadas por TH1 y por TH2) y humoral dirigidas contra hongos transmitidos por vía aérea, en particular del género *Alternaria*. No se apreciaron mayores grados de activación de respuestas de hipersensibilidad de tipo I en los pacientes en comparación con los controles⁽¹⁵²⁾. En otro estudio, no hubo correlación entre los parámetros fúngicos y los indicadores clínicos de RSC o la presencia de eosinofilia⁽¹⁵³⁾; además, mediante técnicas de RCP cuantitativa se obtuvo un índice de positividad para hongos del 46% en un grupo de pacientes con RSC y en un grupo de control⁽¹⁵⁴⁾.

En las cavidades sinusales de los pacientes con sinusitis se han identificado numerosas especies de hongos mediante diversas técnicas de tinción y de cultivo^(148,149). Tal y como sucede con las bacterias aisladas en las cavidades sinusales de estos pacientes, el que se detecte la presencia de hongos no indica necesariamente que éstos provoquen directamente o perpetúen la enfermedad. Se ha

demonstrado de forma sistemática que el uso de agentes antifúngicos tópicos o sistémicos no ayuda a los pacientes con RSC^(155,156).

4.5.9. "Osteítis" - participación del hueso

En las exploraciones mediante TC se han observado con frecuencia áreas de aumento de la densidad y de engrosamiento irregular del hueso en regiones afectadas por procesos inflamatorios crónicos; es posible que este signo se pueda utilizar como indicador de la presencia de una inflamación crónica⁽¹⁵⁷⁾. Sin embargo, en las fases iniciales de una RSC grave, lo que se observa con frecuencia es una rarefacción de las separaciones óseas etmoidales. Aunque hasta la fecha no se han identificado microorganismos bacterianos en el tejido óseo de modelos animales y humanos de RSC, se ha sugerido que este engrosamiento irregular constituye un signo de inflamación del hueso; es posible que esta inflamación ósea mantenga a la de la mucosa⁽¹⁵⁸⁾.

En estudios llevados a cabo con conejos se demostró que, además de estar afectado el hueso adyacente al seno maxilar, el proceso inflamatorio típicamente se extiende a lo largo de los canales de Havers y pueden aparecer cambios óseos en forma de osteomielitis crónica a distancia en relación con el foco infeccioso primario^(159,160). De hecho, es posible que estos cambios, si es que también se acaba confirmando su presencia en los pacientes, expliquen, por lo menos en parte, el motivo por el que la RSC es relativamente resistente al tratamiento.

4.5.10. Factores ambientales

El tabaquismo se asoció a una mayor prevalencia de rinosinusitis en un estudio llevado a cabo en Canadá⁽⁸⁵⁾, pero esta observación no se confirmó en una encuesta a escala nacional realizada en Corea⁽⁸⁶⁾. Existen otros factores relacionados con el estilo de vida que, sin lugar a dudas, participan en los procesos inflamatorios crónicos implicados en las rinosinusitis. Por ejemplo, el tener unos bajos ingresos económicos se ha asociado a una mayor prevalencia de RSC⁽⁸⁵⁾. A pesar de los datos obtenidos en estudios *in vitro* sobre la toxicidad de los agentes contaminantes sobre el epitelio respiratorio, no se dispone de pruebas convincentes a favor de que ciertos compuestos de este tipo y agentes tóxicos (p. ej., el ozono) desempeñen un papel etiológico en la RSC.

4.5.11. Factores yatrógenos

En el capítulo de los factores de riesgo de la RSC no se deben olvidar los factores yatrógenos, ya que pueden determinar el fracaso de la cirugía sinusal. Según parece, el aumento del número de mucocelos sinusales correlaciona con la expansión de las intervenciones sinusales endoscópicas. A once pacientes afectados por mucocelo de un total de 42 se les había practicado una intervención quirúrgica en los dos años previos al diagnóstico⁽¹⁶¹⁾. La recirculación del moco nasal hacia fuera a través del orificio de drenaje maxilar natural y de nuevo hacia dentro a través de una antrostomía separada creada quirúrgicamente aumenta el riesgo de que se perpetúe la infección sinusal y puede determinar un fracaso de la cirugía⁽¹⁶²⁾.

4.5.12. *Helicobacter pylori* y reflujo laringofaríngeo

Se ha detectado ADN de *Helicobacter pylori* en entre un 11%⁽¹⁶³⁾ y un 33%⁽¹⁶⁴⁾ de las muestras obtenidas de los senos de pacientes con RSC, pero no en las de los individuos de control. No obstante, al igual que en el caso de la RSA, este dato no indica que exista una relación causal.

4.6. Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Los estudios epidemiológicos se basan en los resultados de endoscopias nasales y/o de cuestionarios para definir la prevalencia de la

PN. Los pólipos nasales grandes se pueden visualizar mediante rinoscopia anterior, pero para el diagnóstico de los de menor tamaño está indicada la práctica de una endoscopia nasal. La endoscopia nasal es un prerrequisito para llevar a cabo una estimación precisa de la prevalencia de la PN, ya que no en todos los pacientes que afirman estar afectados por un cuadro de este tipo se han visualizado pólipos mediante dicha exploración⁽¹⁶⁵⁾. En consecuencia, las investigaciones basadas en cuestionarios en los que el paciente tiene que indicar si presenta PN pueden haber sobreestimado la prevalencia de la enfermedad. Recientemente, un comité de expertos otorrinolaringólogos franceses ha elaborado un cuestionario/ algoritmo diagnóstico con una sensibilidad y una especificidad del 90%⁽¹⁶⁶⁾.

En vista de los resultados de las investigaciones epidemiológicas, se debe distinguir entre los PN clínicamente silentes o preclínicos, y los sintomáticos. Los PN asintomáticos pueden ser transitorios o persistentes, de modo que no se diagnostican hasta que se los descubre en el curso de una exploración clínica. Por otro lado, es posible que algunas PN sintomáticas no se diagnostiquen, ya sea porque han pasado desapercibidas en la rinoscopia anterior o porque los pacientes no hayan consultado a su médico por el problema. De hecho, un tercio de los pacientes con RSC y PN no acuden al médico por sus síntomas nasosinusales⁽¹⁶⁷⁾. Los pacientes que solicitan activamente atención médica por su cuadro de RSC con PN presentan, en comparación con los que no consultan con el médico, una PN más extensa con mayor reducción del flujo inspiratorio nasal máximo y de la capacidad olfatoria⁽¹⁶⁸⁾.

En un estudio poblacional llevado a cabo en Skövde (Suecia), Johansson y cols.⁽¹⁶⁵⁾ observaron que la prevalencia de la PN en la población general era del 2,7%. En este trabajo, los PN se diagnosticaron mediante endoscopia nasal y fueron más frecuentes en varones (2,2 a 1), ancianos (5% en personas de 60 o más años de edad), y en asmáticos. En una encuesta a escala nacional llevada a cabo en Corea, la prevalencia global de los PN diagnosticados mediante endoscopia nasal en la población general fue del 0,5%⁽¹³⁶⁾. En una encuesta postal realizada por Hedman y cols.⁽³²⁾ en Finlandia, el 4,3% de los sujetos adultos contestaron afirmativamente a la pregunta de si se les habían encontrado PN. Mediante el uso de un cuestionario específico para la enfermedad, Klossek y cols.⁽¹⁶⁷⁾ calcularon una prevalencia de la PN del 2,1% en Francia.

En estudios necrópsicos basados en exploraciones mediante rinoscopia anterior se ha calculado una prevalencia del 2%⁽¹⁶⁹⁾. Se detectó la presencia de PN en cinco cadáveres de un total de 19 tras la extirpación de todo el bloque nasoetmoideo⁽¹⁷⁰⁾, y en un 42% de 31 muestras de necropsia que se estudiaron mediante una combinación de endoscopia más cirugía sinusal endoscópica⁽¹⁷¹⁾. La edad mediana de los sujetos estudiados necrópsicamente en los tres trabajos de Larsen y Tos osciló entre los 70 y los 79 años. En vista de los resultados de estos estudios realizados con cadáveres, se puede concluir que una proporción significativa de los pacientes con PN no creen necesario consultar a sus médicos, o bien que los PN suelen pasarles por alto a los facultativos.

Se ha afirmado que entre un 0,2% y un 1% de las personas sufren PN en algún momento de sus vidas⁽¹⁷²⁾. En un estudio prospectivo sobre la incidencia de PN sintomática, Larsen y Tos⁽¹⁷³⁾ calcularon que las incidencias de esta afectación eran de 0,86 y de 0,39 casos al año por cada mil habitantes, respectivamente para los varones y las mujeres. La incidencia aumentó con la edad, y alcanzó unos valores máximos de 1,68 y de 0,82 casos al año por cada mil habitantes, respectivamente para los varones y las mujeres, en

el grupo de edades comprendidas entre los 50 y los 59 años. En una revisión de datos de las historias clínicas correspondientes a casi 5.000 pacientes de hospitales y consultorios de alergología llevada a cabo en EE.UU. en 1977, se indicó que la prevalencia de la PN era del 4,2%, y que alcanzó un valor más elevado (del 6,7%) en los pacientes asmáticos⁽¹⁷⁴⁾. En general, la PN afecta a todas las razas y es más frecuente a medida que aumenta la edad^(167,175-178). La edad media de inicio del cuadro es aproximadamente de 42 años (siete años superior a la del inicio del asma)⁽¹⁷⁹⁻¹⁸¹⁾. Los PN son poco habituales en pacientes de menos de 20 años⁽¹⁸²⁾ y se han observado con mayor frecuencia en varones que en mujeres^(32,173,183), excepto en los estudios de Settiple⁽¹⁷⁴⁾ y Klossek⁽¹⁶⁷⁾.

4.7. Factores asociados a la rinosinusitis crónica con poliposis nasal

4.7.1. Alergia

Entre un 0,5% y un 4,5% de los sujetos con rinitis alérgica presentan también PN^(34,35,184); esta cifra es similar a la que se observa en la población normal⁽¹⁷²⁾. Se ha comunicado que la prevalencia de la RSC con PN en la población pediátrica es del 0,1%⁽³⁴⁾; además, Kern observó afectación por PN en un 25,6% de los pacientes alérgicos y en un 3,9% de los sujetos de una población de control⁽¹⁸⁵⁾. Por otro lado, se ha comunicado que, en pacientes con PN, la prevalencia de las afectaciones alérgicas alcanza valores tan dispares como el 10%⁽¹⁸⁶⁾, el 54%⁽¹⁸⁷⁾, o el 64%⁽¹⁸⁸⁾. Aunque en algunos trabajos se ha indicado que la prevalencia de la atopía es mayor en los pacientes con PN, en otros no se ha podido demostrar esta relación^(34,184,189-191). Recientemente, Bachert y cols.⁽¹⁹²⁾ han observado que en la PN existe una asociación entre las concentraciones de IgE totales y específicas y la infiltración por eosinófilos. Este fenómeno fue independiente de los resultados de las pruebas epicutáneas. Aunque se sabe que las pruebas intradérmicas con alérgenos alimentarios no son fiables, se han obtenido resultados positivos en las pruebas de intradermorreacción frente a alérgenos alimentarios en un 70%⁽¹⁹³⁾ y un 81%⁽¹⁹⁴⁾ de los pacientes con PN, en comparación con las cifras del 34% y el 11% observadas respectivamente en los sujetos de control. Según los resultados obtenidos en cuestionarios, se indicó que las alergias alimentarias afectan a un 22%⁽¹⁶⁷⁾ y a un 31%⁽¹⁷⁷⁾ de los pacientes con PN, cifras que son significativamente más elevadas que las registradas en sujetos de control sin PN⁽¹⁶⁷⁾. Pang y cols. encontraron una prevalencia más elevada de resultados positivos en las pruebas intradérmicas con alérgenos alimentarios en pacientes con PN (81%) que en un pequeño grupo de control (11%)⁽¹⁹⁴⁾. Se necesitan investigaciones adicionales para aclarar el posible papel que tienen las alergias alimentarias en la iniciación y la perpetuación de la PN.

4.7.2. Asma

Los PN se asocian a síntomas bronquiales en un subgrupo de pacientes⁽¹⁹⁵⁾. Se ha descrito la presencia de sibilantes y de molestias respiratorias respectivamente en un 31% y un 42% de los pacientes con PN; además, el 26% de los pacientes con PN refieren que son asmáticos, proporción que sólo alcanza el 6% en el caso de los controles⁽¹⁶⁷⁾. A la inversa, el 7% de los pacientes asmáticos presentan PN⁽³⁴⁾, siendo la prevalencia del 13% en el caso del asma no atópica (pruebas epicutáneas negativas y cifras normales de IgE totales y específicas) y del 5% en la atópica⁽¹⁸²⁾. El asma de aparición tardía se asocia a la presencia de PN en un 10-15% de los casos⁽³⁴⁾. En aproximadamente un 69% de los pacientes afectados por asma y RSC con PN, el asma se manifiesta en primer lugar. Los PN, tardan entre nueve y trece años en formarse, y sólo dos años en el caso del asma inducida por ácido acetilsalicílico⁽¹⁹⁶⁾. En un 10% de los casos, las dos alteraciones se presentan de forma simultánea,

y en el resto los pólipos aparecen primero y el asma después (entre dos y doce años más tarde)⁽¹⁷⁵⁾. En general, los PN son el doble de frecuentes en varones, aunque la proporción de casos de PN y asma a la vez en la población femenina duplica a la de la masculina. Las mujeres que presentan PN tienen una probabilidad 1,6 veces mayor de ser asmáticas y 2,7 veces mayor de sufrir rinitis alérgica⁽¹⁷⁸⁾.

4.7.3. Intolerancia al ácido acetilsalicílico

En los pacientes con intolerancia al ácido acetilsalicílico se observa RSC con PN en un 36-96% de los casos^(35,182,197-202), y cambios radiológicos de los senos paranasales en hasta un 96%⁽²⁰³⁾. Los pacientes con intolerancia al ácido acetilsalicílico, asma, y PN no suelen presentar atopía; la prevalencia aumenta a partir de los 40 años de edad. La frecuencia de la PN y la rinosinusitis fue mayor en los hijos de los pacientes afectados por asma, PN, e intolerancia al ácido acetilsalicílico que en los de los sujetos de control.²⁰⁴ En relación con los factores hereditarios, se ha comunicado que la presencia del HLA A1/B8 es más frecuente en los pacientes con asma e intolerancia al ácido acetilsalicílico⁽²⁰⁵⁾, aunque Klossek y cols.⁽¹⁶⁷⁾ no observaron diferencias relacionadas con el sexo en una población de 10.033 pacientes. Zhang observó que se pueden detectar anticuerpos de tipo IgE dirigidos contra enterotoxinas en la mayoría de los pacientes con PN que son hipersensibles al ácido acetilsalicílico⁽²⁰⁶⁾.

4.7.4. Predisposición genética de la rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Aunque aún falta mucho por aclarar en relación con los mecanismos implicados en la patogenia de la PN, algunas comunicaciones sugieren que existe una predisposición genética subyacente. Esta afirmación cuenta con el respaldo de diversos datos clínicos y estudios genéticos. En el presente capítulo no se abordará el tema de los PN en la FQ, una enfermedad que ya se sabe que es hereditaria, cursa con afectación multiorgánica y variaciones genéticas, y se caracteriza por la presencia de un defecto en el transporte de cloro a través de las membranas que determina una deshidratación de las secreciones.

4.7.4.1. Estudios familiares y en gemelos

Es interesante indicar que la PN afecta con frecuencia a miembros de una misma familia, ya que ello sugiere que está implicado un factor genético o uno ambiental compartido. En el estudio de Rugina y cols.⁽¹⁷⁷⁾, más de la mitad de los 224 pacientes con PN (52%) que participaron tenían antecedentes familiares de PN. Para que se considerase que existían PN, un otorrinolaringólogo tenía que haber confirmado su presencia o el paciente tenía que haber sido intervenido quirúrgicamente por PN. Previamente, Greisner y cols. habían observado un porcentaje inferior (14%) de aparición familiar en un grupo más reducido ($n = 50$) de pacientes adultos con PN⁽⁸⁶⁾. En consecuencia, estos resultados son altamente indicativos de que en la patogenia de la PN participa un factor hereditario.

Cabe destacar que en estudios realizados con gemelos homocigóticos no se ha observado que aparezcan siempre PN en ambos hermanos, lo cual indica que en su generación probablemente participan factores ambientales^(207,208). Aunque se ha descrito la presencia de PN en parejas de gemelos idénticos, se supone que con la prevalencia de esta afectación se tendría que haber publicado más de un único artículo relacionado con el tema⁽²⁰⁹⁾.

4.7.4.2. Análisis de ligamiento y estudios de asociación

En algunos estudios de la literatura se ha podido demostrar la asociación de ciertos fenotipos de PN a polimorfismos génicos candidatos. Karjalainen y cols. comunicaron que los sujetos con un polimorfismo caracterizado únicamente por la sustitución de una G por

una T en el exón 5 en la posición +4.845 del gen que codifica la IL-1 alfa (IL-1 α) presentaban un menor riesgo de formación de PN que los sujetos con el genotipo habitual G/G⁽²¹⁰⁾. En otro estudio, se observó que un polimorfismo de IL-4 (IL-4/-590 C-T), un potencial determinante de la presencia de una enfermedad alérgica mediada por IgE, se asociaba a un mecanismo protector frente a la PN en la población coreana⁽²¹¹⁾.

En diversos estudios genéticos se ha observado una correlación significativa entre ciertos alelos del HLA y la PN. HLA es el nombre general de un grupo de genes de la región del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC), localizada en el cromosoma 6, que codifica las proteínas presentadoras de antígenos de la superficie celular. Según Luxenberger y cols.⁽²¹²⁾, existe una asociación entre el HLA-A74 y la presencia de PN, y según Molnar-Gabor y cols.⁽²¹³⁾, el cociente de posibilidades (*odds ratio*) de aparición de PN es entre dos y tres veces superior en los sujetos portadores de los haplotipos HLA-DR7-DQA1*0201 y HLA-DR7-DQB1*0202. El riesgo de aparición de PN puede llegar a ser hasta 5,53 veces superior en los sujetos con el haplotipo HLA-DQA1*0201-DQB1*0201⁽²¹⁴⁾. Aunque se ha observado que diversos alelos del HLA se asocian a la presencia de PN, esta mayor susceptibilidad puede estar relacionada con el grupo racial del individuo. En una población de mestizos mexicanos se detectaron los alelos HLA-DRB1*03 y HLA-DRB1*04 con mayor frecuencia en los pacientes con PN que en los sujetos de control sanos⁽²¹⁵⁾.

4.7.4.3. Expresiones génicas múltiples en los pólipos nasales

Se ha comunicado que la aparición y la persistencia de inflamación de la mucosa en la PN se asocia a numerosos genes y a la presencia de posibles polimorfismos de un único nucleótido (SNPs). Los productos de dichos genes determinan diversos procesos fisiopatológicos, como la inmunomodulación o la inmunopatogenia; la maduración, activación, migración, y esperanza de vida de las células inflamatorias (p. ej., linfocitos, eosinófilos, neutrófilos); la expresión de moléculas de adhesión; la síntesis de citocinas; la presentación de receptores en la superficie celular; y procesos que dirigen la fibrosis y la remodelación epitelial.

En la literatura existen numerosos estudios que han descrito perfiles de expresión génica en los PN y han construido un gran repertorio de genes relacionados con la susceptibilidad a las enfermedades o marcadores genotípicos (Tabla 4-1). Gracias a los avances en las técnicas de microanálisis se pueden detectar los perfiles de expresión de más de 10.000 genes nuevos o ya conocidos. En un reciente estudio se ha observado que en muestras de tejido de PN, 192 genes estaban regulados al alza como mínimo al doble de su actividad y 156 lo estaban a la baja por lo menos al 50% de su actividad en comparación con la mucosa de los senos esfenoides⁽²¹⁶⁾. En otro estudio⁽²¹⁷⁾ se utilizaron técnicas de análisis de micromatriz multigénica (*microarray*) para investigar el perfil de expresión de 491 genes asociados al sistema inmunitario de los PN. Sus resultados indicaron que 87 de dichos genes se expresaban de un modo diferente en los PN, y 15 genes se expresaban de un modo diferente tanto en los PN como en los controles (cornete). La aparente contradicción entre estos resultados probablemente se debe a la heterogeneidad de las células inflamatorias presentes en los PN y a las diferencias en los diseños de los estudios y en los abordajes analíticos. Además, en la mayoría de los estudios publicados no se ha determinado la significatividad funcional de la expresión génica aberrante en relación con la patogenia de la PN.

La expresión de los productos génicos está regulada a múltiples niveles (p. ej., durante las fases de transcripción, procesamien-

to del ARNm, traducción, fosforilación, y degradación). Aunque en algunos estudios se pudieron detectar ciertos polimorfismos y genotipos asociados a la PN, los datos de que se dispone en la actualidad aún son fragmentarios. Al igual que en el caso de otras muchas enfermedades humanas frecuentes, la variación genética hereditaria parece un factor crítico pero aún faltan muchos aspectos por aclarar. Se necesitarán estudios en el futuro que identifiquen los genes fundamentales de los que dependen el desarrollo y la formación de los PN, y que investiguen las interacciones entre factores genéticos y ambientales que influyen en los complejos rasgos de esta enfermedad. La identificación de los genes causales y de sus variantes es importante para que se pueda avanzar en la prevención, diagnóstico, y el tratamiento de la PN.

4.7.5. Factores ambientales

No está claro cuál es el papel que desempeñan en la RSC con PN los factores relacionados con el entorno. No se han observado diferencias en la prevalencia de la RSC con PN en relación con el entorno del paciente o con la presencia de contaminantes en el trabajo⁽¹⁷⁷⁾. En un estudio se indicó que la proporción de pacientes con PN era significativamente inferior en una población de fumadores que en una de sujetos no seleccionados (15% frente a 35%)⁽¹⁷⁷⁾, pero otros investigadores no pudieron confirmar este dato⁽¹⁶⁷⁾. En un estudio se observó una asociación entre la aparición de PN y el uso de estufas de leña como fuente principal de calefacción⁽²¹⁸⁾.

4.8. Epidemiología y factores predisponentes de la rinosinusitis en niños

4.8.1. Epidemiología

Se han publicado pocos estudios poblacionales prospectivos (véase la Tabla 4.1). Maresh y Washburn llevaron a cabo el primer estudio longitudinal⁽²¹⁹⁾; en este trabajo, se siguió a 100 niños sanos desde el nacimiento hasta la madurez obteniendo anamnesis, exploraciones físicas, y radiografías posteroanteriores de los senos paranasales cuatro veces al año. En un niño, la radiografía posteroanterior estándar de los senos paranasales sólo aporta información sobre los senos maxilares. Se registró un porcentaje relativamente constante (30%) de antros "patológicos" en las placas obtenidas entre el primer y el sexto años de edad. Entre los seis y los doce años de edad, esta proporción disminuyó de forma constante hasta alcanzar el 15%. Se observaron con frecuencia variaciones en el tamaño de los senos, pero no guardaron ninguna relación con la aparición de infecciones. En menos de un 50% de los pacientes que habían sufrido una infección del tracto respiratorio superior (ITRS) en las dos semanas anteriores se observaron unos senos claros. La práctica de una amigdalectomía en el paciente no ejerció efectos demostrables sobre la apariencia radiológica de los senos.

Desde la introducción de las exploraciones mediante TC, ha quedado claro que, en niños, la rinorrea no sólo se debe a una rinitis aislada o a una hipertrofia adenoidea, sino que en la mayoría de los casos también están afectados los senos paranasales (64% en un estudio mediante TC en el que participaron niños con antecedentes de rinorrea purulenta crónica y obstrucción nasal)⁽²²⁰⁾. En un estudio mediante RMN, se observó que la prevalencia global de los signos de sinusitis en una población pediátrica no ORL era del 45%⁽⁸⁷⁾. Esta prevalencia alcanzó valores del 50% cuando existían antecedentes de obstrucción nasal, del 80% cuando se observaba una tumefacción bilateral de la mucosa en la rinoscopia, del 81% tras una ITRS reciente, y del 100% cuando existían secreciones purulentas. Kristo y cols. encontraron alteraciones en las RMN en un porcentaje similar (50%) de los 24 niños de edad escolar que estudiaron⁽²²¹⁾, aunque en el control realizado al cabo de seis o siete

meses, alrededor de la mitad de las alteraciones sinusales observadas en la RMN habían remitido o mejorado sin que se llevara a cabo ninguna intervención.

Así pues, en niños pequeños con RSC existe una tendencia a la curación espontánea a partir de los 6-8 años de edad. Otros autores que han estudiado poblaciones de pacientes también han confirmado este descenso de la prevalencia de la sinusitis que se produce en niños de mayor edad⁽²²³⁾.

4.8.2. Factores predisponentes

Entre ellos se cuentan la asistencia a centros de atención primaria^(224,225), la presencia de obstrucción nasal y el tabaquismo pasivo⁽²²⁶⁻²²⁸⁾. No se ha podido demostrar que la lactancia materna ejerza un efecto protector^(229,230). La contaminación atmosférica urbana de São Paulo se asoció a una mayor prevalencia de rinitis, sinusitis, e ITRS en 1.000 escolares de siete a 14 años de edad, en comparación con los valores observados en 1.000 niños de un entorno rural⁽²³¹⁾. Los niños con amigdalitis u otitis media tienen más probabilidades de sufrir sinusitis que los que no presentan signos de estar afectados por deficiencias inmunitarias⁽²³²⁾. Las RSC son más frecuentes en niños con disfunción mucociliar debida a una FQ (con frecuencia con PN asociada) o con discinesia ciliar primaria y en los que presentan alteraciones inmunitarias humorales⁽²³³⁾. La presencia de heterocigotos para los genes de la FQ con mayor frecuencia en la población de pacientes con RSC indica que este rasgo podría ser un factor predisponente⁽²³⁴⁾. Las variaciones anatómicas en la pared nasal lateral son frecuentes en niños, pero no guardan ninguna relación con las sinusitis⁽²³⁵⁾.

4.9. Conclusión

La revisión de la literatura disponible en la actualidad ilustra la escasez de información precisa sobre la epidemiología de la RSA, y la RSC con o sin PN, especialmente en los países europeos, y destaca la necesidad de que se lleven a cabo investigaciones epidemiológicas a gran escala para determinar la prevalencia y la incidencia de estas alteraciones. Sólo si se utilizan definiciones estandarizadas de la RSA, la RSC, y la PN, y si se establecen unos criterios de inclusión bien definidos para las investigaciones epidemiológicas será posible obtener datos epidemiológicos precisos acerca de la evolución natural de la RSC y la PN, la influencia de los factores étnicos y genéticos, y los elementos relacionados con la manifestación de dichas enfermedades. Se necesitan estudios de este tipo para que se pueda progresar significativamente en el diseño de estrategias diagnósticas y terapéuticas aplicables en los pacientes afectados.

Table 4-1. Results of epidemiologic studies in rhinosinusitis in children.

<i>Autores/año</i>	<i>Grupo estudiado</i>	<i>Método de exploración</i>	<i>Resultados</i>	<i>Conclusiones</i>
Maresh, Washburn, 1940 ²¹⁹	100 niños sanos desde su nacimiento hasta alcanzar la madurez	Exploración ORL y RX PA de los senos paranasales	30% de "antros patológicos" en global > 50% de "antros patológicos con infección del tracto respiratorio superior (ITRS) en las últimas dos semanas"	Elevada frecuencia de afectación patológica Puede haber una sobreestimación o una subestimación debidas a la técnica de exploración
Bagatsch, 1980 ²²²	24 000 niños del área de Rostock. Seguimiento de un año de duración		Una o más ITRS en el curso de un año: 0-2 años de edad: 84% 4-6 años de edad: 74% > 7 años de edad: 80%	Mayor frecuencia entre noviembre y febrero

5. Mecanismos inflamatorios en la rinosinusitis aguda y crónica con o sin poliposis nasal

5.1. Introducción

La rinosinusitis es un grupo heterogéneo de enfermedades en el que participan diferentes etiologías y mecanismos patológicos; de hecho, es posible que aglutine entidades patológicas distintas. En la actualidad no se sabe si un cuadro de rinosinusitis aguda recurrente desemboca necesariamente en una rinosinusitis crónica que, a su vez, posiblemente desencadene el crecimiento de pólipos nasales, o si estas entidades son independientes la una de la otra. El término "rinosinusitis" significa "inflamación de las fosas nasales y los senos paranasales", por lo que se podría aplicar a todos estos cuadros; no obstante, por motivos didácticos y de cara a la investigación y a la clínica en el futuro, es preferible diferenciar entre estas entidades patológicas. Por ello, distinguimos entre rinosinusitis aguda (RSA), rinosinusitis crónica (RSC) sin pólipos nasales, y rinosinusitis crónica con poliposis nasal (PN), y omitimos el mal definido grupo de la "rinosinusitis hiperplásica crónica", que podría formar parte del de la RSC o representar un solapamiento entre la RSC y la PN.

5.2. Rinosinusitis aguda

La fisiopatología de la RSA no se ha podido investigar en grado suficiente debido a la dificultad de obtener muestras de la mucosa durante el curso de la enfermedad. Se dispone de pocos modelos experimentales de infecciones bacterianas, aunque sí que existen modelos experimentales de rinosinusitis vírica en animales y en seres humanos⁽²³⁶⁻²³⁸⁾. Con frecuencia se asume que el resfriado común está implicado en la aparición de infecciones bacterianas oportunistas porque induce alteraciones en las defensas mecánicas, humorales, y celulares y lesiones epiteliales. Normalmente se describen dos fases en la reacción: una inespecífica, en la que el moco y los productos que éste contiene (p. ej., lisozima, defensina) desempeñan un papel primordial, y una segunda en la que participan respuestas inmunitarias y reacciones inflamatorias. La fase clínica del resfriado común normalmente es de corta duración y los síntomas alcanzan su máxima gravedad a las 48 horas; por contra, el curso de las infecciones bacterianas es más prolongado. En algunos estudios previos se ha confirmado que existen asociaciones o cooperaciones preferentes entre virus y bacterias (p. ej., *Influenzavirus* de tipo A y estreptococos, HRV-14 y *S. pneumoniae*⁽²³⁹⁾). El mecanismo de esta superinfección podría estar relacionado con que la replicación vírica aumentase la adhesión bacteriana. No obstante, el rinovirus, que es la causa más frecuente de resfriado común, no se asocia a una destrucción epitelial importante ni a fenómenos de inmunosupresión. Podría ser relevante un mecanismo inicial en el que estuvieran implicadas la liberación de IL-6 y de IL-8 y la sobreexpresión de moléculas de adhesión intercelular (ICAM).

5.2.1. Histopatología: células y mediadores de la inflamación

Según algunas comunicaciones de casos clínicos o un único estudio en el que participaron diez pacientes con complicaciones, en la mucosa y el líquido presente en los senos paranasales se observan principalmente neutrófilos⁽²⁴⁰⁾. Las células epiteliales constituyen la primera barrera que entra en contacto con los virus o las bacterias. Éstas liberan y expresan múltiples mediadores y receptores que inician diversos mecanismos de eliminación de virus. Recientemente

se han obtenido pruebas que indicarían la participación de biopelículas en modelos de sinusitis bacterianas (por *Pseudomonas spp.*) inducidas experimentalmente en conejos⁽²⁴¹⁾.

5.2.1.1. Células epiteliales

No se han publicado estudios en los que se haya investigado específicamente el papel de las células epiteliales en la RSA. En modelos de rinosinusitis vírica inducida experimentalmente se ha observado la aparición de lesiones epiteliales. Se ha descrito que *in vitro* se libera IL-6 tras la inoculación de rinovirus⁽²⁴²⁾. Las células epiteliales que entran en contacto con rinovirus humanos expresan la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), que pertenece a la familia del supergén de las inmunoglobulinas. En estudios *in vitro* se ha observado que las células epiteliales expresan formas membranosas (ICAM-m) y circulantes (ICAM-s) de estas moléculas, que también son detectables en el curso de los resfriados comunes⁽²⁴³⁾.

5.2.1.2. Granulocitos

Los neutrófilos son responsables de la degradación proteolítica debida a la acción de proteinasas⁽²⁴⁴⁾. *In vitro*, los leucocitos generan ácido láctico en el curso de las rinosinusitis por *S. pneumoniae*⁽²⁴⁵⁾. Los neutrófilos son una posible fuente de IL-8 y de TNF- α ⁽²⁴⁶⁾.

5.2.1.3. Linfocitos T

En el curso de las RSA estas células se estimulan por la acción de citocinas proinflamatorias como la IL-1 β , la IL-6, y el TNF- α ⁽²⁴⁷⁾. Experimentalmente, los linfocitos T_{H2} parecen activados en la respuesta aumentada frente a *S. pneumoniae* en ratones alérgicos⁽²⁴⁸⁾.

5.2.1.4. Citocinas

En muestras de tejido obtenidas del seno maxilar en el curso de una RSA ($n=10$) se obtuvieron concentraciones significativamente elevadas de IL-8 en comparación con los siete controles utilizados⁽²⁴⁹⁾. La IL-8 es una proteína que pertenece al grupo de quimiocinas CXC, ejerce una potente acción quimiotáctica sobre los neutrófilos, y se sintetiza de forma constante en la mucosa nasal⁽²⁴⁷⁾. Aunque no se han llegado a alcanzar valores significativos, se han obtenido resultados similares para la IL-1 β y la IL-6; por contra, no sea observado que existiera regulación a la alza de otras citocinas como el GM-CSF, la IL-5, y la IL-4. Otro estudio confirmó que algunas citocinas específicas estaban más implicadas en la RSA (IL-12, IL-4, IL-10, IL-13)⁽²⁴⁸⁾. Recientemente, se ha observado que el contenido en IL-8, TNF- α , y proteínas totales estaba aumentado en el líquido obtenido por lavado nasal en pacientes con RSA, en comparación con los sujetos de control y con pacientes con rinitis alérgica⁽²⁴⁶⁾. El patrón de citocinas de la RSA recuerda al que se puede detectar en los lavados procedentes de pacientes con rinitis vírica adquirida de forma natural⁽²⁴⁹⁾.

5.2.1.5. Moléculas de adhesión

Los rinovirus humanos utilizan la ICAM-1 como receptor celular⁽²⁵⁰⁾. Las citocinas proinflamatorias inducen la expresión de moléculas de adhesión celular⁽²⁵¹⁾.

5.2.1.6. Neuromediadores

El papel del sistema nervioso en la RSA no está documentado, pero probablemente merece que se lo investigue⁽²⁵²⁾. Se considera que algunas respuestas de los axones humanos son mecanismos de defensa inmediatos que protegen a la mucosa, pero no se han llevado a cabo investigaciones específicas sobre la participación de este fenómeno en las RSA⁽²⁵³⁾.

5.3. Rinosinusitis crónica sin poliposis nasal

5.3.1. Histopatología y células inflamatorias

En el líquido que se encuentra en el interior de los senos en los pacientes con RSC sometidos a una intervención quirúrgica, las células inflamatorias predominantes son los neutrófilos, tal y como sucede en el caso de la RSA, aunque también se puede detectar una pequeña proporción de eosinófilos, mastocitos, y basófilos^(254,255). En la RSC, el revestimiento epitelial se caracteriza por la presencia de engrosamiento de la membrana basal, hiperplasia de las células caliciformes, edema subepitelial, e infiltrado por células mononucleares. En un estudio reciente en el que se determinó el porcentaje de eosinófilos (en relación con un total de 1.000 células inflamatorias contadas por campo de visión), su valor fue inferior al 10% (media global, 2%) en los 31 participantes con rinosinusitis crónica y sin pólipos nasales que no recibían tratamiento, y superior al 10% en 108 muestras de pólipo nasal no tratado de un total de 123 (media global, 50%)⁽²⁵⁶⁾. Estas observaciones sugieren que la eosinofilia tisular no es un rasgo distintivo de la RSC sin formación de PN, y que existen importantes diferencias fisiopatológicas entre estas enfermedades sinusales.

5.3.1.1. Linfocitos

Los linfocitos T, en particular los cooperadores CD4+, participan en la fisiopatología de la RSC y son las células predominantes en la iniciación y la regulación de los procesos inflamatorios⁽²⁵⁷⁾. Las células epiteliales de la RSC expresan moléculas coestimuladoras

de tipo B7 (B7-H1, B7-H2, B7-H3, y B7-DC) funcionales y pueden participar en la regulación de la actividad linfocitaria en las superficies mucosas⁽²⁵⁸⁾.

5.3.1.2. Eosinófilos

Se ha indicado repetidamente que en la RSC la eosinofilia tisular es un indicador de la presencia de inflamación⁽²⁵⁹⁾, y se relaciona en cierto grado con la gravedad⁽²⁶⁰⁾ y el pronóstico del cuadro⁽²⁶¹⁾. La RSC también cursa con formación de 3-nitrotirosina, que es una molécula muy específica de los eosinófilos⁽²⁶²⁾; a su vez, la Br-Tyr, un vestigio molecular que se forma predominantemente a raíz de las lesiones tisulares catalizadas por la peroxidasa de los eosinófilos, puede servir como un índice objetivo de la actividad de la enfermedad sinusal cuando se compara con la mucosa sana⁽²⁶³⁾. No obstante, en las biopsias de pacientes pediátricos con RSC se observa un menor grado de inflamación eosinofílica, engrosamiento de la membrana basal, e hiperplasia de las glándulas mucosas en comparación con las correspondientes a adultos (véase el capítulo 9)⁽²⁶⁴⁾.

Recientemente, la asociación entre la inflamación eosinofílica y la presencia de hongos en la RSC ha suscitado un considerable interés y sido tema de investigación^(148,149). La observación de un infiltrado eosinofílico en la citología del moco correlaciona con el diagnóstico clínico, la presencia de elementos fúngicos en la citología, y las concentraciones séricas de IgE⁽²⁶⁵⁾. No se han detectado correlaciones significativas entre los cultivos fúngicos, la presencia de eosinofilia en el meato medio, y los parámetros clínicos de la RSC⁽²⁶⁶⁾. Además, en un modelo de RSC en ratones la exposición a *Aspergillus fumigatus* ha inducido una respuesta inflamatoria eosinofílica crónica similar a la que se observa en seres humanos⁽²⁶⁷⁾.

La RSC cursa con una menor presencia de marcadores eosinofílicos (eosinófilos, eotaxina, y proteína catiónica eosinofílica [PCE]) que la PN^(268,269); asimismo, la infiltración por células redondas, eosinófilos, y células plasmáticas también difiere entre la

Tabla 5-1. Células y mediadores de la inflamación en la rinosinusitis aguda

Autor/año	Tejido/pacientes	Células	Mediadores	Técnica	Conclusiones
Rudack, 1998 ⁽²⁴⁰⁾	Mucosa sinusal de casos quirúrgicos de RSA	no	IL-8, IL-1 β , IL-6, IL-5	ELISA	Aumento de la IL-8, la IL-1 β y la IL-6 en la RSA
Ramadan, 2002 ⁽²³⁷⁾	RSA inducida por virus (reovirus)	Linfocitos B, linfocitos T	no	histología	Las interacciones de los linfocitos B y T aún están presentes después del D15 y el D21, lo cual confirma la respuesta inmunitaria retardada
Passariello, 2002 ⁽²³⁹⁾	Cultivo de células epiteliales de neumocistes		IL-6, IL-8, ICAM-1	ELISA	El HRV promueve la internalización de <i>S. aureus</i> debido a la acción de las citocinas y de la ICAM-1
Yu, 2004 ⁽²³⁶⁾	Ratón: RSA inducida por <i>S. pneumoniae</i> y sensibilización alérgica	Eosinófilos, polimorfonucleares		histología	Interferencia de las células TH2 con la respuesta inmunitaria en la RSA experimental
Riechelman, 2005 ⁽²⁴⁸⁾	Secreción nasal de RSA en seres humanos		IL-12, IL-4, IL-10, IL-13	IHC	Perfil diferente entre la RSA y la RSC: IL-12, IL-4, IL-10, e IL-13
Perloff, 2005 ⁽²⁴¹⁾	Mucosa maxilar de conejos	Infección por <i>Pseudomonas spp.</i>	no	Microscopía electrónica	Presencia de biopelículas en la mucosa del seno maxilar
Khoury, 2006 ⁽²³⁸⁾	Mucosa nasosinusal de ratones infectados por <i>S. pneumoniae</i>	Linfocitos T, eosinófilos	Recuentos de bacterias	Lavado nasal	Aumento de los recuentos bacterianos cuando existe sensibilización

ELISA, enzimoimmunoanálisis de adsorción; HRV, rinovirus humano; ICAM, molécula de adhesión intercelular; IHC, inmunohistoquímica; IL, interleucina; RSA, rinosinusitis aguda; RSC rinosinusitis crónica.

RSC y la PN⁽²⁷⁰⁾. Todos estos datos sugieren que la RSC sin PN y la RSC con PN podrían ser dos entidades patológicas distintas, aunque también se podrían interpretar como grados diferentes de inflamación.

5.3.1.3. Macrófagos (células CD68+)

En la RSC y la PN está aumentado el número de macrófagos⁽²⁶⁹⁾ y aparecen diferentes fenotipos de estas células. El receptor de manosa de los macrófagos (MMR), capaz de inducir la fagocitosis de elementos invasores y la transducción de señales moduladoras de mecanismos proinflamatorios, podría desempeñar un papel importante en las interacciones inmunitarias que tienen lugar en la RSC, ya que su expresión es mayor en la esta última que en la PN y los controles⁽²⁷¹⁾.

5.3.1.4. Mastocitos

Tanto los mastocitos (triptasa) como los eosinófilos (PCE) están implicados en formas alérgicas y no alérgicas de inflamación nasal crónica (p. ej., la RSC)⁽²⁷²⁾. Los recuentos de mastocitos, eosinófilos, y células IgE+ están aumentados en los pacientes con RSC en comparación con los sujetos de control⁽²⁷³⁾.

5.3.1.5. Neutrófilos

En un estudio, el infiltrado tisular presente en la RSC estuvo dominado por la presencia de linfocitos y de neutrófilos⁽²⁷⁴⁾. En otro estudio, los eosinófilos predominaron en los líquidos de lavado de los meatos medios de pacientes asmáticos, mientras que los neutrófilos lo hicieron en las citologías nasales de pacientes con afectación patológica de las vías aéreas de pequeño calibre. Su correlación con la función pulmonar sugiere que en la RSC estarían implicadas las vías aéreas inferiores⁽²⁶⁶⁾.

5.3.2. Mecanismos patológicos y mediadores de la inflamación

Se ha descrito que las concentraciones de diversos mediadores y citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-3, GM-CSF, molécula de adhesión intercelular [ICAM]-1, mieloperoxidasa [MPO], y PCE) son mayores en el tejido afectado por una RSC que en el de control (en la mayoría de los casos, de los cornetes inferiores)⁽²⁷⁸⁻²⁸¹⁾. Curiosamente, se ha observado que las cifras de la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1) (implicada en el reclutamiento selectivo de los eosinófilos), y de IL-5 (una citocina clave para la supervivencia y la actividad de los eosinófilos) no están aumentadas^(278,280). Este perfil de citocinas y mediadores se parece al que se

Tabla 5-2. Células inflamatorias en la rinosinusitis crónica sin poliposis nasal

Autor/año	Tejido/pacientes	Tipo celular	Técnica	Conclusiones
Bernardes 2004 ⁽²⁶²⁾	Mucosa nasosinusal (RSC), mucosa nasal sana	Eosinófilos	IHQ	RSC: mayor activación de los eosinófilos
Claeys, 2004 ⁽²⁷⁵⁾	Mucosa nasosinusal (RSC sin y con PN)	Macrófagos	RT-PCR	RSC sin PN: la expresión del ARNm del MMR es mayor que en la PN y los controles
Chan, 2004 ⁽²⁶⁴⁾	Mucosa nasosinusal (RSC en niños y adultos)	Eosinófilos, linfocitos	histología	RSC en niños: el grado de inflamación eosinofílica es menor que en la RSC en adultos
Kramer, 2004 ⁽²⁷²⁾	Secreciones nasales (pacientes con RSC)	Mastocitos	Sistema uniCAP	Los mastocitos están implicados en la inflamación de la RSC
Muluk, 2004 ⁽²⁵⁷⁾	Mucosa nasosinusal (RSC)	Cornete sano, linfocitos T	IHQ	RSC: aumento en el recuento de linfocitos T
Rudack 2004 ⁽²⁷⁶⁾	Mucosa nasosinusal (RSC)	Neutrófilos	IHQ	Los neutrófilos predominan en la inflamación de la RSC
Kim, 2005 ⁽²⁵⁸⁾	Mucosa nasosinusal	Células primarias del epitelio nasal	IHQ	Expresión de moléculas coestimuladoras B7 funcionales
Polzehl, 2005 ⁽²⁷⁰⁾	Mucosa nasosinusal (RSC sin y con PN)	Eosinófilos, mastocitos, macrófagos, linfocitos B, linfocitos T	IHQ	Infiltración diferencial de células inflamatorias en ambos grupos de pacientes
Ragab, 2005 ⁽²⁶⁶⁾	Líquido de lavado del meato nasal medio (RSC)	Neutrófilos	Citología nasal	Los neutrófilos predominan en la mucosa nasal de los pacientes con afectación de las vías aéreas de pequeño calibre
Seiberling, 2005 ⁽²⁷⁷⁾	Mucosa nasosinusal (RSC sin y con PN)	Eosinófilos	Histología, ELISA	RSC sin PN: menor grado de inflamación eosinofílica que en la RSC con PN
Carney, 2006 ⁽²⁷³⁾	Mucosa nasosinusal infundibular (RSC)	Mastocitos	IHQ	RSC: mayores recuentos de mastocitos que en los controles
Citardi, 2006 ⁽²⁶³⁾	Mucosa nasosinusal (RSC), mucosa etmoidea normal	Eosinófilos	Espectrometría de masas	RSC: mayor activación de los eosinófilos
Hafidh, 2006 ⁽²⁶⁵⁾	Mucosa nasal (pacientes con RSC y sujetos sanos)	Esporas de hongos (moco), eosinófilos (citología)	Histología	RSC: correlación entre la eosinofilia nasal y la presencia de hongos
Lindsay, 2006 ⁽²⁶⁷⁾	Ratones sensibilizados frente a <i>Aspergillus fumigatus</i>	Eosinófilos	histología	Modelo de RSC en ratones: la inflamación eosinofílica es similar a la de la RSC en seres humanos
Ragab, 2006 ⁽¹⁵³⁾	Líquido de lavados nasales (pacientes con RSC) durante intervenciones de CENS	Eosinófilos	histología (HE, GMS)	RSC: ausencia de correlación entre los cultivos fúngicos y la presencia de eosinofilia y los parámetros clínicos
Van Zele, 2006 ⁽²⁶⁹⁾	Mucosa nasosinusal (RSC sin y con PN)	Eosinófilos, linfocitos T	IHQ	RSC sin PN: aumento del recuento de linfocitos T y descenso del de eosinófilos, en comparación con la PN

CENS, cirugía endoscópica nasosinusal; ELISA, enzimoimmunoanálisis de adsorción; GMS, Giemsa; HE, hematoxilina y eosina; IHQ, inmunohistoquímica; MMR, receptor de manosa de los macrófagos; RCP-TI, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; RSC con PN, rinosinusitis crónica con PN; RSC sin PN, rinosinusitis crónica sin poliposis nasal.

observa en la rinitis vírica y en la RSA, con la excepción del discreto pero significativo aumento de la PCE; por contra, es distinto al de la PN.

5.3.2.1. Citocinas

Se ha detectado la presencia de IL-8 (un potente factor quimiotáctico para los neutrófilos) en los tejidos afectados por una RSC⁽²⁸²⁾. Asimismo, en un estudio en el que también se utilizaron técnicas inmunohistoquímicas y de hibridación *in situ*, se observó que las concentraciones de proteína de IL-8 estaban significativamente más elevadas en las secreciones nasales de los pacientes con RSC que en las de los pacientes con rinitis alérgica⁽²⁸³⁾. En un estudio en el que se determinaron las concentraciones de proteína de diversas citocinas (IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, y GM-CSF) en homogeneizados de tejido, se observó que las cifras de IL-8 en la RSA y las de IL-3 en la RSC eran significativamente mayores en la mucosa sinusal que en las muestras de control procedentes del cornete inferior⁽²⁷⁸⁾. La IL-3 podría estar implicada en la defensa local y en la reparación de la mucosa sinusal afectada por un proceso inflamatorio crónico, ya que estimula a diversas poblaciones celulares y participa de forma indirecta en la fibrosis y en el engrosamiento de la mucosa⁽²⁸⁴⁾.

En pacientes con RSC, la expresión de IL-5, IL-6, y IL-8 está aumentada en comparación con los sujetos sanos⁽²⁸⁵⁾. Las comunicaciones sobre la presencia de diferentes tipos y cantidades de mediadores inflamatorios también respalda la hipótesis de que la RSC y la PN podrían ser dos entidades patológicas distintas. Las concentraciones de albúmina y de IL-5, pero no las de IL-8, son inferiores en los pacientes con RSC sin PN que en los que presentan RSC con PN⁽²⁸⁶⁾. La RSC sin PN se caracteriza por una polarización a T_{H1} y concentraciones elevadas de IFN- γ y TGF- β , y la RSC con PN por una polarización a T_{H2} y concentraciones elevadas de IL-5 y de IgE⁽²⁶⁹⁾.

En trabajos que intentaban identificar perfiles de marcadores biológicos característicos de la enfermedad, se observó que las concentraciones de IgE y de IL-5 eran inferiores en la RSC que en la PN⁽²⁴⁸⁾. Aunque no hubo diferencias en relación con la IL-6, la IL-8, y la IL-11, las cifras de TGF- β fueron tres veces superiores y respondieron más a la IL-4 en pacientes con PN que cuando sólo existía afectación por RSC⁽²⁸⁷⁾. Las concentraciones de IL-5 y de PCE fueron menores en la RSC que en la PN, y correlacionaron directamente con las de leucotrienos peptídicos e inversamente con las de PGE₂⁽²⁸⁸⁾.

En los pacientes con TSC se identificaron respuestas humorales y celulares, de tipo tanto T_{H1} como T_{H2} (IL-5, IL-13), exageradas frente a hongos aerotransportados habituales, en particular del género *Alternaria*⁽¹⁵²⁾. Tanto la instilación de suero fisiológico como la de betametasona mediante un catéter YAMIK disminuyeron las concentraciones de IL-1 α y las de IL-8 en pacientes con RSC tras la segunda y la tercera semanas de tratamiento; por contra, las de TNF- α sólo lo hicieron en los pacientes tratados con betametasona⁽²⁸⁹⁾. La cirugía sinusal, aparte de mejorar los síntomas de RSC y de asma, indujo una elevación de las concentraciones séricas de citocinas TH2 (IL-4 e IL-5)⁽²⁹⁰⁾. La exotoxina B de *Staphylococcus aureus* aumentó las concentraciones de IL-6 en las células epiteliales nasales de pacientes con RSC⁽²⁹¹⁾.

Los receptores de peaje (TLR, *toll-like receptors*) y la vía alternativa del complemento son componentes importantes de la inmunidad innata que se expresan en el epitelio nasosinusal humano. En el tejido nasosinusal de personas con RSC se han encontrado concentraciones detectables de ARNm de TLR⁽²⁹²⁾.

También se ha observado que la expresión de TLR2 y de citocinas proinflamatorias (RANTES y GM-CSF) está aumentada en pacientes con RSC en comparación con los sujetos de control²⁹³.

5.3.2.2. Quimiocinas

La expresión de las quimiocinas es diferente en los pacientes con RSC atópicos (aumento de las células CCR4+ y EG2+) y en los no atópicos (descenso de las células CCR5+), lo cual sugiere que en la rinosinusitis atópica existe una posible asociación entre la infiltración por eosinófilos y por linfocitos T_{H2} ⁽²⁹⁴⁾. Otras quimiocinas, como el oncogén alfa relacionado con el crecimiento (GRO-alfa) y la proteína quimiotáctica-2 de los granulocitos (GCP-2), producidas principalmente por las células glandulares y epiteliales, contribuyen a la quimiotaxia de los neutrófilos en la RSC, mientras que la IL-8 y la ENA-78 tienen una importancia secundaria⁽²⁸⁶⁾.

Asimismo, se observó que en pacientes con RSC la expresión de CCL-20 está aumentada y se localiza en el epitelio y en las glándulas submucosas⁽²⁹⁵⁾.

5.3.2.3. Moléculas de adhesión

En pacientes con RSC maxilar se registró un mayor grado de eosinofilia y de proliferación de vasos que expresan ligandos de la L-selectina endotelial que en los sujetos de control, y estos factores correlacionaron con la gravedad de la inflamación⁽²⁹⁶⁾.

5.3.2.4. Eicosanoides

Se observó que las concentraciones de PGE₂ y del ARNm de COX-2 son mayores en los pacientes con RSC con PN que en los pacientes con RSC sin PN, y que las de 15-lipooxigenasa y de lipoxina A⁴ son mayores en todos los grupos de pacientes con RSC que en la mucosa sana. Las cifras de sintasa de LTC₄, ARNm de 5-lipooxigenasa, y de LT peptídicos aumentan en proporción con la gravedad de la enfermedad⁽²⁸⁸⁾. La expresión del receptor de CysLT₁ es menor en la RSC que en la PN, mientras que la de CysLT₂ está aumentada en ambos grupos en comparación con los sujetos de control sanos. Las concentraciones de ambos tipos de receptores correlacionan con las cifras de eosinófilos, de sol-IL-5R α , de PCE, y de LT peptídicos. Las concentraciones proteicas de PGE₂ y de receptores de prostanoïdes (EP₁ y EP₄) son mayores en la RSC que en la PN, pero la expresión de EP₂ y EP₄ está aumentada en las dos patologías en comparación con los sujetos de control⁽²⁹⁷⁾.

5.3.2.5. Metaloproteinasas y TGF- β

La expresión del factor de crecimiento transformador beta-1 (TGF- β ₁), tanto a nivel de la proteína como de su ARN, es significativamente mayor en la RSC sin PN que en la RSC con PN y se asocia a la presencia de fibrosis⁽²⁹⁸⁾. En la RSC, se observa un aumento de la metaloproteínasa de la matriz (MMP)-9 y del inhibidor tisular de las metaloproteinasas (TIMP)-1 (un antagonista natural), pero no de la MMP-7⁽²⁹⁹⁾, y, probablemente, como resultado la actividad de la MMP-9 es menor.

En líquido nasal de los pacientes con RSC, las concentraciones de MMP-9 se comportan igual que las de la misma en la matriz extracelular (MEC) y están relacionadas de un modo independiente con el número de neutrófilos y de macrófagos en el tejido, pero no con el grado de fibrosis, el número de miofibroblastos, o la expresión del TGF- β ₁⁽³⁰⁰⁾.

Algunos datos también sugieren que la RSC y la PN difieren en sus características histopatológicas. Histopatológicamente, la RSC cursa con fibrosis, y ello se refleja en forma de un aumento de la expresión del TGF- β ₁ en relación con la PN; esto podría distin-

guir ambas entidades⁽³⁰¹⁾. En la RSC y la PN, la expresión del TGF- β_1 , la MMP-7, la MMP-9, y el TIMP-1 es mayor en los sujetos de control, mientras que el TGF- β_1 y la TIMP-1 están aumentados en la RSC y la MMP-7 en la PN⁽³⁰²⁾. En las fases inmediatamente posteriores a una intervención quirúrgica sinusal, las concentraciones

de MMP-9 y de TGF- β_1 están aumentadas; además, la calidad de la curación correlaciona con las concentraciones preoperatorias de MMP-9 en las secreciones nasales. Las concentraciones de MMP-9 también son inferiores cuando el grado de curación es bueno que cuando es deficitario, lo cual sugeriría que este compuesto podría

Tabla 5-3. Mediadores inflamatorios (citocinas, quimiocinas, receptores de peaje, moléculas de adhesión, eicosanoides, y metaloproteinasas de la matriz) en la rinosinusitis crónica sin poliposis nasal

Autor/año	Tejido/pacientes	Marcador	Técnica	Conclusión
Ruback, 2004 ⁽²⁷⁶⁾	Mucosa nasosinusal (biopsias)	IL-5, IL-8	ELISA	RSC sin PN: menores concentraciones de IL-5, pero no de IL-8, que en la PN
Shin 2004 ⁽¹⁵²⁾	LMSP de RSC (<i>in vitro</i>)	IFN- γ , IL-5, IL-13	ELISA	La exposición a <i>Alternaria</i> aumenta las concentraciones de citocinas
Van der Meer, 2004 ⁽²⁹²⁾	Mucosa nasosinusal	TLR	RT-PCR	Los TLR se expresan en la RSC
Wallwork, 2004 ⁽³⁰⁴⁾	Mucosa nasal de RSC (<i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>)	TGF- β_1 , NF κ B	IHQ	La claritromicina inhibe al TGF- β_1 y al NF κ B sólo <i>in vitro</i>
Watelet, 2004 ⁽³⁰¹⁾	Mucosa nasosinusal (CENS)	TGF- β_1	IHQ	RSC sin PN: mayor expresión del TGF- β_1 que en la PN
Watelet, 2004 ⁽³⁰³⁾	Mucosa nasosinusal (CENS)	MMP-9, TGF- β_1	IHQ	Correlación con la calidad de curación del tejido
Bradley, 2005 ⁽²⁸⁷⁾	Mucosa nasosinusal (CENS)	TGF- β	RT-PCR	RSC sin PN: menor expresión del TGF- β que en la PN
Elhini, 2005 ⁽²⁹⁴⁾	Mucosa del seno etmoideo	CCR4+, CCR5+	IHQ, RT-PCR a tiempo real	Pacientes con RSC: aumento de las CCR4+ en atópicos y descenso de las CCR5+ en no atópicos
Furukido, 2005 ⁽²⁸⁹⁾	Líquido de lavado sinusal (con catéter YAMIK)	IL- β_1 , IL-8, TNF- α	ELISA	La betametasona y el suero fisiológico disminuyen las concentraciones de citocinas
Pérez-Novó, 2005 ⁽²⁸⁸⁾	Mucosa nasosinusal	IL-5	ELISA	RSC sin PN: menores concentraciones de IL-5 y de PCE que en la PN
Riechelman, 2005 ⁽²⁴⁸⁾	Secreciones nasales	15 citocinas (IL-5)	ELISA	RSC sin PN: menores concentraciones de IL-5 que en la PN
Toppila-Salmi, 2005 ⁽²⁹⁶⁾	Mucosa del seno maxilar (cirugía)	Ligandos de la L-selectina	IHQ	Mayor expresión en las células endoteliales de la RSC
Damm, 2006 ⁽²⁹¹⁾	Células epiteliales primarias de la RSC (cultivos)	IL-6	ELISA	La ESA B aumenta la IL-6 en la RSC
Lane, 2006 ⁽²⁹³⁾	Mucosa etmoidea (cirugía)	TLR2, RANTES, GM-CSF	RT-PCR a tiempo real	Aumento en la RSC en comparación con los controles sanos
Lee, 2006 ⁽²⁹⁵⁾	Mucosa nasosinusal	CCL-20	IHQ, RT-PCR a tiempo real	Mayor expresión del CCL-20 en la RSC sin PN
Lin, 2006 ⁽³⁰⁵⁾	Mucosa nasosinusal (CENS)	IL-4, IL-5	ELISA	La cirugía sinusal aumenta las concentraciones de citocinas
Rudack, 2006 ⁽²⁸⁶⁾	Mucosa nasosinusal	GRO- α , GCP-2, IL-8, ENA-78	HPLC + bioanálisis	Expresión del GRO- α y de la GCP-2 en la RSC
Pérez-Novó, 2005 ⁽²⁸⁸⁾	Mucosa nasosinusal (CENS)	COX-2, PGE ₂	RT-PCR a tiempo real, ELISA	RSC sin PN: la expresión de la COX-2 y la PGE2 es mayor que en la PN
Pérez-Novó, 2006 ⁽²⁹⁷⁾	Mucosa nasal	Receptores de CysLT, receptores de EP	RT-PCR a tiempo real	RSC sin PN: la expresión de los receptores de CysLT y de EP es mayor que en la PN
Watelet, 2006 ⁽³⁰⁶⁾	Mucosa nasosinusal (CENS)	MMP-9	IHQ	Existe una correlación entre la expresión de la MMP-9 y la calidad de la curación tisular
Lu, 2005 ⁽³⁰²⁾	Mucosa nasosinusal (cirugía)	MMP-7, MMP-9, TIMP-1, TGF- β_1	ELISA	Existen perfiles diferentes de expresión en la RSC sin PN, la PN, y la mucosa sana
Van Zele, 2006 ⁽³⁰⁷⁾	Mucosa nasosinusal	IFN- γ , TGF- β	ELISA, sistema UniCAP	En la RSC sin PN existe una polarización T _{H1}
Xu, 2006 ⁽²⁸⁵⁾	Mucosa nasosinusal	IL-5, IL-6, IL-8, NF κ B	ELISA, RT-PCR	Aumento de las citocinas en la RSC en comparación con los controles sanos

CCL, ligando de la quimiocina CC; CENS, cirugía endoscópica nasosinusal; COX, ciclooxigenasa; CysLT, cisteinil leucotrienos; ELISA, enzimoimmunoanálisis de adsorción; ENA, proteína activadora de los neutrófilos derivada de células epiteliales; EP, E-prostanoides; ESA, enterotoxinas de *Staphylococcus aureus*; GCP, proteína quimiotáctica de los granulocitos; GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; GRO, oncogén relacionado con el crecimiento; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; IFN, interferón; IHQ, inmunohistoquímica; IL, interleucina; LMSP, leucocitos mononucleares de sangre periférica; MMP, metaloproteinasas de la matriz; NF, factor nuclear; PCE, proteína catiónica eosinofílica; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RSC con PN, rinosinusitis crónica con PN; RSC sin PN, rinosinusitis crónica sin poliposis nasal; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; TGF, factor de crecimiento tumoral; TIMP, inhibidor tisular de las metaloproteinasas; TLR, receptores

utilizarse para predecir y monitorizar la calidad de la curación tras una intervención quirúrgica sinusal⁽³⁰³⁾. El tratamiento con claritromicina también disminuye la expresión celular del TGF- β y del NF κ B en las biopsias de pacientes con RSC⁽³⁰⁴⁾.

5.3.2.6. Inmunoglobulinas

En los pacientes con RSC alérgicas, fúngicas, y eosinofílicas los recuentos de células IgE⁺ son mayores que en los sujetos de control⁽²⁷³⁾. En un ensayo clínico, las concentraciones preoperatorias de IgE totales correlacionaron de forma significativa con el grado de afectación según la TC sinusal, y no cambiaron al cabo de un año de la intervención quirúrgica⁽³⁰⁸⁾. Los anticuerpos de tipo IgG dirigidos contra microorganismos de los géneros *Alternaria* y *Cladosporium* están claramente aumentados en los pacientes con RSC en comparación con los individuos normales, pero en menos del 30% de los pacientes con RSC se detectan anticuerpos específicos de tipo IgG contra microorganismos de los géneros *Alternaria* y *Cladosporium*⁽¹⁵²⁾. Las concentraciones de IgA e IgG (IgG3) específicas contra hongos (contra *Alternaria alternata* y *Aspergillus fumigatus*), pero no las de IgE, son mayores en la RSC con moco

eosinofílico que en los voluntarios sanos, lo cual pone en duda la presunción de que exista un único mecanismo patogénico de alergia fúngica en las "sinusitis fúngicas alérgicas"⁽¹⁵⁰⁾.

5.3.2.7. Óxido nítrico (NO)

En las células epiteliales de pacientes con RSC existe un mayor grado de expresión del TLR4 y de la iNOS que en los sujetos de control; la iNOS está regulada al alza en el epitelio nasal y correlaciona con el TLR4⁽³⁰⁹⁾. En un ensayo clínico prospectivo con asignación al azar en el que participaron pacientes con RSC que no habían mejorado con un tratamiento inicial con corticosteroides por vía nasal, el aumento en el NO_n observado tras los tratamientos, tanto médicos como quirúrgicos, correlacionó con la puntuación en las escalas de evaluación de síntomas, el tiempo de aclaramiento de sacarina, los cambios endoscópicos, y el tamaño de los pólipos; estos resultados sugieren que el nNO se podría utilizar como un indicador no invasivo de la respuesta de la RSC al tratamiento en los individuos⁽³¹⁰⁾. No obstante, recientemente se han estudiado algunos resultados contradictorios sobre el papel del nNO en la inflamación nasal⁽³¹¹⁾.

Tabla 5-4. Mediadores inflamatorios (inmunoglobulinas, óxido nítrico, neuropéptidos, mucinas, y otros) en la rinosinusitis crónica sin poliposis nasal

Autor/año	Tejido/pacientes	Marcador	Técnica	Conclusión
Kim, 2004 ⁽³¹⁴⁾	Mucosa nasosinusal maxilar	MUC5AC, MUC5B	RT-PCR	Aumento en la RSC en comparación con los controles sanos
Lee, 2004 ⁽³¹⁷⁾	Mucosa nasosinusal maxilar	MUC8	RT-PCR	Regulación a la alza de la MUC8 en la RSC en comparación con los controles
Maniscalco, 2004 ⁽³²⁴⁾	Pacientes con rinitis alérgica	NO nasal	Quimioluminiscencia	El NO _n emitido cuando se llevan a cabo movimientos nasales cortos y repetitivos es un marcador fiable de la permeabilidad sinusal
Shin, 2004 ⁽¹⁵²⁾	LMSP de la RSC (<i>in vitro</i>)	IgG fúngicas	Sistema UniCAP	Aumento de las IgG en la RSC en comparación con los controles sanos
Wang, 2004 ⁽³⁰⁹⁾	Mucosa nasosinusal	TLR4, iNOS	Hibridación <i>in situ</i>	Aumento de los TLR y la iNOS en la RSC en comparación con los controles sanos
Ali, 2005 ⁽³¹⁶⁾	Pacientes con RSC (moco sinusal)	MUC5AC, MUC2	ELISA	Aumento de la MUC5AC y descenso de la MUC2 en la RSC
Pant, 2005 ⁽¹⁵⁰⁾	Pacientes con RSC (suero)	IgG fúngicas, IgA	ELISA	Aumento de las IgG3 y las IgA en la RSC
Sun, 2005 ⁽³²¹⁾	Pacientes con RSC (líquido sinusal, secreciones nasales, suero)	VEGF	ELISA	Mayor expresión del VEGF en la mucosa sinusal que en la mucosa nasal y el suero
Bellamy, 2006 ⁽³¹³⁾	RSC alérgica (saliva)	VIP, CGRP	Radioinmunoanálisis	Aumento de los neuropéptidos en las crisis agudas
Carney, 2006 ⁽²⁷³⁾	Mucosa nasosinusal infundibular	Células IgE ⁺	IHQ	Aumento de las células IgE ⁺ en la RSC en comparación con los controles sanos
Lal, 2006 ⁽³⁰⁶⁾	Pacientes con RSC (suero)	IgE totales	ELISA	Correlación de las concentraciones de IgE con el grado de la RSC
Martínez, 2006 ⁽³¹⁹⁾	Mucosa nasosinusal (CENS)	MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, MUC5B	IHQ, hibridación <i>in situ</i>	Existencia de diferentes patrones de expresión de las MUC según la enfermedad nasosinusal
Pena, 2006 ⁽³²⁰⁾	Niños con RSC (mucosa nasosinusal)	MUC5AC	IHQ	La MUC5AC se expresa en el epitelio pero no en las glándulas de la submucosa
Ragab SM, 2006 ⁽³¹⁰⁾	Pacientes con RSC	NO nasal	Quimioluminiscencia	Los tratamientos médicos y quirúrgicos aumentan el NO _n , y ello correlaciona con los síntomas nasales
Viswanathan, 2006 ⁽³¹⁵⁾	Pacientes con RSC (moco nasal)	MUC5AC, MUC5B	ELISA	Aumento en la RSC en comparación con los controles sanos
Hu, 2007 ⁽³²²⁾	Niños con RSC (mucosa nasosinusal)	VEGF	IHQ	RSC sin PN: menor expresión del VEGF en comparación con la PN
Lee, 2006 ⁽³²³⁾	Mucosa nasosinusal (CENS)	Proteína del surfactante A	RT-PCR	Mayor expresión de la proteína del surfactante A en la RSC en comparación con los controles sanos

CENS, cirugía endoscópica nasosinusal; CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina; ELISA, enzimoimmunoanálisis de adsorción; Ig, inmunoglobulina; IHQ, inmunohistoquímica; iNOS, sintasa del óxido nítrico inducible; LMSP, leucocitos mononucleares de sangre periférica; MUC, mucina; NO, óxido nítrico; NO_n, óxido nítrico nasal; NOS, sintasa del óxido nítrico; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RSC con PN, rinosinusitis crónica con poliposis nasal; RSC sin PN, rinosinusitis crónica sin poliposis nasal; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; TLR, receptores de peaje; VEGF, factor de crecimiento de las células endoteliales vasculares; VIP, polipéptido intestinal vasoactivo.

Tabla 5-5. Biopelículas en la rinosinusitis crónica

Autor/año	Población	Pruebas de la presencia de biopelículas en la RSC
Cryer 2004 ⁽³²⁹⁾	Adultos con RSC (n = 16); biopsias de mucosa	Pruebas morfológicas de la presencia de SEP obtenidas en cuatro de las muestras y de la de bacterias en una según la MEB
Perloff 2004 ⁽³³⁰⁾	Endoprótesis del receso frontal en adultos después de CENS (n = 6)	En los seis se observó morfología de biopelículas en la MEB y en cinco se aisló <i>S. aureus</i> en el cultivo
Ferguson 2005 ^(331, 467)	Adultos con RSC (n = 4); MET de biopsias de mucosa	Pruebas morfológicas de la presencia de biopelículas en dos de las muestras según la MET
Palmer 2005 ⁽³³²⁾	Modelo en conejos de sinusitis maxilar por <i>P. aeruginosa</i> (mutación de los <i>pili</i> de tipo IV) (n = 4); MEB de la mucosa	No se observaron biopelículas mediante MEB en el modelo de sinusitis por bacterias con el defecto de los <i>pili</i> de tipo IV (alteración de la capacidad de adhesión). Se observó una respuesta de aumento de la FBC
Perloff ⁽²⁴¹⁾	Modelo en conejos de sinusitis maxilar por <i>P. aeruginosa</i> (n = 22)	Todos presentaban sinusitis clínica. En 21 se aisló <i>P. aeruginosa</i> en el cultivo. Se obtuvieron pruebas morfológicas de la presencia de biopelículas mediante MEB en todos los casos. No se observaron biopelículas en ninguno de los 22 controles contralaterales
Ramadan ⁽³³³⁾	Adultos con RSC (n = 5); MEB de biopsias de mucosa	En los cinco casos se observaron pruebas morfológicas de la presencia de biopelículas según la MEB
Sanclement ⁽³³⁴⁾	Adultos con RSC (n = 30) y controles (n = 4); MEB/MET de biopsias de mucosa	Se observaron pruebas morfológicas de la presencia de biopelículas en 24 de los pacientes. Ninguno de los controles fue positivo
Bendouah 2006 ⁽³³⁵⁾	Adultos con RSC (n = 19); evaluación semicuantitativa de cultivos <i>in vitro</i>	22 cepas de las 31 aisladas de <i>S. aureus</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , coagulasa negativos, y <i>P. aeruginosa</i> presentaron capacidad de formación de biopelículas <i>in vitro</i>
Bendouah 2006 ⁽³³⁶⁾	Adultos con RSC (n = 19); evaluación semicuantitativa de cultivos <i>in vitro</i>	Correlaciona los datos de arriba con un parámetro dicotómico de resultado "malo o favorable" según los síntomas y los signos endoscópicos. Los resultados "malos" fueron más frecuentes en los pacientes en los que se aislaron microorganismos formadores de biopelículas.
Sanderson ⁽³³⁷⁾	Adultos con RSC (n = 18) y controles (n = 5); FISH visualizada mediante microscopia confocal de biopsias de la mucosa	FISH para <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , y <i>P. aeruginosa</i> y cultivos estándar. Se observaron indicios de formación de biopelículas en 14 de los 18 casos y en 2 de los 5 controles. Los cultivos no correlacionaron
Zuliani ⁽³³⁸⁾	Niños con RSC y AOS (n = 16); muestras de vegetaciones adenoides	Todos los pacientes con RSC (un total de 8) presentaron biopelículas en las vegetaciones adenoides. En ninguno de los controles se observó un recubrimiento significativo por biopelículas

AOS, apneas obstructivas del sueño; CENS, cirugía endoscópica nasosinusal; FBC, frecuencia del batido ciliar; FISH, cirugía sinusal endoscópica funcional; MEB, microscopia electrónica de barrido; MET, microscopia electrónica de transmisión; RSC, rinosinusitis crónica; SEP, sustancia extracelular polimérica.

5.3.2.8. Neuropéptidos

La inflamación neurógena puede desempeñar un papel potencial en la sintomatología de la rinosinusitis crónica⁽³¹²⁾. Además, las concentraciones de CGRP (trigémico sensitivo) y de VIP (parasimpático) en saliva estuvieron significativamente elevadas entre crisis en pacientes con el diagnóstico de RSC alérgica y migrañas en comparación con los sujetos de control, y, únicamente en el caso de los pacientes con RSC, volvieron a sus valores basales después del tratamiento con pseudoefedrina⁽³¹³⁾.

5.3.2.9. Mucinas

En la RSC las vías aéreas producen una cantidad de moco superior a la normal. Las mucinas son el principal componente del moco de las vías aéreas y las macro moléculas que le imparten a éste sus propiedades reológicas. Las concentraciones de MUC5AC y MUC5B son mayores en la mucosa de los pacientes con RSC que en la de los individuos sanos^(314,315).

MUC5AC y MUC5B son el principal componente de la mucina en los senos, mientras que MUC5B y MUC2 predominan en la mucosa sana. En los pacientes con RSC la producción de MUC5AC fue mayor y la de MUC2 menor, y en los individuos sanos sucedió a la inversa⁽³¹⁶⁾. La expresión de MUC8 está también aumentada en la RSC en comparación con la mucosa sinusal maxilar sana⁽³¹⁷⁾. En un estudio comparativo entre diferentes patologías de las vías respiratorias superiores, la RSC con PN cursó con un patrón distinto de expresión de mucinas (mayor la de MUC1 y MUC4, y menor la de MUC5AC) en comparación con la mucosa

sana; también hubo diferencias en comparación con la FQ (mayor expresión de MUC5B), y con los pólipos antrocoanales (mayor expresión de MUC2)^(318,319). El número de células caliciformes que expresan MUC5AC no difiere entre niños con y sin RSC⁽³²⁰⁾.

5.3.2.10. Otros mediadores

En los senos paranasales y la mucosa nasal se sintetiza factor de crecimiento de las células endoteliales vasculares (VEGF); se observado que la producción de este compuesto está aumentada en los pacientes con RSC. La hipoxia se asocia a producción de VEGF por parte de los fibroblastos nasales; además, el TNF- α y las endotoxinas pueden aumentar de forma sinérgica la producción de VEGF en los senos paranasales en condiciones de hipoxia⁽³²¹⁾. En niños, se observado que la expresión de VEGF es menor en una mucosa afectada por RSC que en los PN⁽³²²⁾. La cantidad de proteína A del surfactante (SP-A), que desempeña un papel importante en la defensa del huésped en mamíferos, es mayor en la mucosa sinusal de los pacientes con RSC que en la de los individuos sanos⁽³²³⁾.

5.3.2.11. Biopelículas

La conversión de formas bacterianas planctónicas que flotan libremente en comunidades sesiles complejas ha sido objeto de investigaciones exhaustivas. Las biopelículas son comunidades estructuradas y especializadas de microorganismos con capacidad adhesiva que se encuentran englobados en una sustancia extracelular polimérica (SEP) compleja⁽³²⁵⁾. No existe una estructura común a todas las biopelículas con la que las bacterias respondan a factores ambientales y a su programación genética intrínseca. Estas

influencias y las señales intercelulares que se establecen entre bacterias cercanas (percepción de *quórum*) facilitan la adopción del fenotipo biopelicular⁽³²⁶⁾. Aunque las bacterias aisladas pueden ser sensibles a los antibióticos, su organización en biopelículas las protege y puede dar origen a procesos infecciosos crónicos y recalcitrantes. Se han observado biopelículas en pacientes con otitis media, colesteatoma, o amigdalitis⁽³²⁷⁾. Hasta el momento, se han publicado 11 artículos que aportan pruebas de que en las RSC se forman biopelículas⁽³²⁸⁾.

5.4. Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

5.4.1. Histopatología y células inflamatorias

La caracterización histomorfológica del tejido de los pólipos pone de manifiesto la existencia de frecuentes lesiones epiteliales, de engrosamiento de la membrana basal, y de edema y, a veces, fibrosis del tejido del estroma; el número de glándulas y de vasos es reducido y prácticamente no se observan estructuras nerviosas⁽³³⁹⁻³⁴¹⁾. El estroma de los pólipos maduros se caracteriza principalmente por su naturaleza edematosa y está compuesto por fibroblastos, que actúan de sostén, y un infiltrado de células inflamatorias, que se localizan alrededor de formaciones pseudoquisticas "vacías". Entre las células inflamatorias, los eosinófilos EG2+ (activados) aparecen de forma prominente y característica en alrededor de un 80% de los PN⁽³⁴²⁾, mientras que los linfocitos y los neutrófilos son los tipos citológicos predominantes en la fibrosis quística y en la RSC sin PN. Los eosinófilos se localizan alrededor de los vasos sanguíneos, las glándulas, y directamente por debajo del epitelio mucoso⁽³⁴⁰⁾. No obstante, en los pólipos nasales se observan también neutrófilos de forma constante y en una cantidad mayor que en los sujetos de control⁽²⁶⁹⁾. Por otro lado, el número de linfocitos T activados y de células plasmáticas es también típicamente mayor.

En pólipos de pequeño tamaño (inferior a 5 mm) que estaban rodeados por una mucosa de aspecto normal y situados en el cornete medio de pacientes con poliposis bilateral se han estudiado los procesos iniciales del crecimiento polipoideo⁽³⁴³⁾. En el compartimiento luminal de los pólipos de formación reciente se observaron numerosos eosinófilos EG2+ subepiteliales que formaban como una tapa por encima del área pseudoquistica central. En contraste, los mastocitos fueron escasos en el tejido del pólipo, pero su distribución fue normal en el pedículo y en la mucosa adyacente, que tenía un aspecto normal. Esta situación es distinta a la que se observa en el tejido de los pólipos maduros, en el que los mastocitos degranulados y los eosinófilos suelen distribuirse de forma difusa. Se observaron depósitos de fibronectina alrededor de los eosinófilos situados en el compartimiento luminal del pólipo de formación reciente; este compuesto se acumulaba en el espacio subepitelial y formaba una estructura parecida a una red en el centro del pólipo y en el interior de los pseudoquistes. Sólo se detectó la presencia de miofibroblastos en el área central de los pseudoquistes. Curiosamente, en el interior de los pseudoquistes se observaron depósitos de albúmina y de otras proteínas plasmáticas adyacentes al infiltrado de eosinófilos. Estas observaciones sugieren que la deposición central de proteínas plasmáticas está regulada por el proceso inflamatorio subepitelial, principalmente eosinofílico, que actúa como factor patogénico en la formación y el crecimiento del pólipo.

5.4.1.1. Linfocitos

El número de linfocitos T (CD3) y de linfocitos T activados (CD25) está significativamente aumentado en los PN en comparación con los pacientes de control⁽²⁶⁹⁾. En la RSC no alérgica con PN se ha observado que tienden a haber menos linfocitos CD4+ en el epite-

lio y más linfocitos CD8+ en la lámina propia⁽³⁴⁴⁾. Según un estudio reciente, la proporción mediana de linfocitos T CD4+/CD8+ en el cornete medio está invertida en comparación con los sujetos de control⁽³⁴⁵⁾. Hasta el momento no se han llevado a cabo estudios funcionales sobre linfocitos T, especialmente los de tipo regulador. Curiosamente, los linfocitos B indiferenciados (CD20) están casi ausentes en el tejido, aunque se observó que el número de células plasmáticas (CD138) es mayor en la PN que en los sujetos de control y en la RSC sin PN^(269,346). Este dato se refleja en un aumento significativo de la síntesis de inmunoglobulinas A, G, y E (van Zele, no publicado).

Los superantígenos (SAGs) de *S. aureus* se unen a la región Vbeta del receptor de los linfocitos T (TCR) en una región distinta al sitio de unión a péptidos. Existen aproximadamente 50 dominios Vbeta distintos en el repertorio humano, y los diferentes SAGs se unen sólo a dominios específicos, lo cual genera un patrón de enriquecimiento en Vbeta de los linfocitos que depende de las características de unión de cada toxina dada. Mediante técnicas de citometría de flujo se ha analizado el repertorio Vbeta de linfocitos CD4+ y CD8+ derivados de pólipos en el contexto del sesgo que se sabe que se asocia a la exposición a SAGs. En siete sujetos de un total de 20 se observaron sesgos de los dominios Vbeta sólidamente asociados a los SAGs de *S. aureus*. Este estudio aporta pruebas de que existen interacciones entre los SAGs de *S. aureus* y los linfocitos T en un 35% de los pacientes con RSC con PN⁽³⁴⁷⁾.

5.4.1.2. Eosinófilos

El aumento del número de eosinófilos, determinado mediante técnicas de tinción con HE o de IHQ para EG2, es una característica distintiva de los PN en sujetos de raza caucásica. Los recuentos de eosinófilos son significativamente mayores en el tejido de los PN que en la mucosa de pacientes con RSC⁽³⁴⁸⁾ u otras enfermedades sinusales, o de individuos sanos, y aún están más elevados si el sujeto presenta de forma concomitante asma y/o hipersensibilidad frente al ácido acetilsalicílico (AAS), pero son independientes de la atopia^(192,349). En un estudio en el que se evaluó el porcentaje de eosinófilos (entre 1.000 células inflamatorias contadas por cada campo de visión), en 31 pacientes con sinusitis crónica sin PN no tratada hubo menos de un 10% de eosinófilos (media global, 2%), mientras que en 108 muestras de un total de 123 procedentes de PN no tratados hubo más de un 10% de eosinófilos (media global, 50%)⁽³⁵⁰⁾. En general, las diferencias en las concentraciones de PCE entre las diversas enfermedades son más pronunciadas que las correspondientes a los recuentos celulares, lo cual indica que en los pólipos existe un mayor grado de activación de los eosinófilos. No obstante, la inflamación eosinofílica presente en el tejido de PN de pacientes chinos, determinada a partir de las concentraciones de PCE y de citocinas/quimiocinas (IL-5, eotaxina), no fue significativamente diferente a la observada en el tejido de control, pero sí que fue significativamente inferior a la de los pólipos de pacientes de raza caucásica. Los valores semicuantitativos correspondientes a los eosinófilos EG2+ fueron de 0,45 + 1,15 para los pólipos de pacientes chinos, y de 1,95 ± 2,85 para los de pacientes de raza caucásica, y la diferencia fue estadísticamente significativa⁽³⁴⁶⁾. Según otro estudio, los recuentos de eosinófilos no difieren entre los sujetos de control y los pólipos de la FQ⁽²⁶⁹⁾.

5.4.1.3. Macrófagos y células dendríticas

Según parece, los recuentos de macrófagos están ligeramente aumentados en los PN; además, estas células expresan mayores cantidades de receptores de manosa macrofágicos (MMR), que tienen un patrón de reconocimiento innato y son capaces de guiar la fagocitosis de elementos invasores y de transducir señales para

Tabla 5-6. Células inflamatorias en la rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Autor/año	Tejido/pacientes	Tipo celular	Técnica	Conclusión
Fokkens, 1990 ⁽³⁴⁴⁾	Pólipos nasales; mucosa nasal sana; mucosa nasal de pacientes con rinitis alérgica	Linfocitos T; linfocitos B; eosinófilos; neutrófilos; células dendríticas; células Ig+	IHQ	
Jankowski, 1996 ⁽³⁵⁰⁾	Pólipos nasales; mucosa nasosinusal (RSC)	Eosinófilos	IHQ	RSC con PN: más de un 10% de eosinófilos en comparación con la RSC sin PN
Drake-Lee, 1997 ⁽³⁵⁴⁾	Pólipos nasales; cornete inferior	Mastocitos	IHQ	Mayor de granulación de los mastocitos en la RSC con PN en comparación con el cornete inferior sano
Haas, 1997 ⁽³⁵²⁾	Pólipos nasales; mucosa nasal sana	Células dendríticas	IHQ	Células dendríticas presentes en los PN
Jahnsen, 1997 ⁽³⁶¹⁾	Pólipos nasales	Células endoteliales	Citometría de flujo; RT-PCR	Las células endoteliales expresan VCAM-1 inducida por la IL-4 y la IL-13, lo cual influye en el reclutamiento de eosinófilos y linfocitos T
Loesel, 2001 ⁽³⁵³⁾	Pólipos nasales; mucosa nasal sana	Mastocitos	Microscopia de fluorescencia	El número de mastocitos no difiere entre los controles y la RSC con PN
Seong, 2002 ⁽³⁵⁹⁾	Pólipos nasales	Células epiteliales	ELISA; RT-PCR	RSC con PN: los mediadores inflamatorios pueden inducir sobre expresión del ARNm de la MUC8 en los PN y regulación a la baja de la MUC5AC
Sobol, 2002 ⁽³⁵¹⁾	Pólipos nasales de pacientes con FQ; pólipos nasales de pacientes sin FQ	Neutrófilos	IHQ	Existe una activación masiva de neutrófilos en los PN de la FQ en comparación con los de pacientes sin FQ
Wittekindt, 2002 ⁽³⁶²⁾	Pólipos nasales; mucosa nasal sana	Células endoteliales	IHQ	La expresión del VPF/VEGF fue mayor en los PN que en la mucosa nasal sana
Shin, 2003 ⁽³⁵⁶⁾	Eosinófilos de voluntarios sanos incubados con células epiteliales de pólipos de pacientes con RSC con PN	Células epiteliales	ELISA	Los eosinófilos de las secreciones nasales se activan por la acción del GM-CSF que producen las células epiteliales nasales
Chen, 2004 ⁽³⁶⁴⁾	Pólipos nasales; mucosa nasal sana	Células epiteliales	IHQ; RT-PCR	Las células epiteliales de la RSC con PN expresan mayores cantidades de LL-37, un péptido antimicrobiano
Claeys, 2004 ⁽²⁷¹⁾	Pólipos nasales; mucosa nasosinusal (RSC); mucosa nasal sana	Macrófagos	RT-PCR a tiempo real	RSC con PN: la expresión del MMR es mayor que en la RSC sin PN y los controles
Watanabe, 2004 ⁽³⁵⁸⁾	Pólipos nasales	Células epiteliales	IHQ	Eficacia clínica de los glucocorticoides en la producción de GM-CSF en el epitelio de los PN; lo cual prolonga la supervivencia de los eosinófilos
Gosepath, 2005 ⁽³⁶³⁾	Pólipos nasales; mucosa nasal sana	Células endoteliales	IHQ	Aumento del VPF/VEGF en los PN en comparación con la mucosa nasal sana, lo cual sugiere que desempeña un papel tanto en la formación de los PN como en la inducción de edema tisular
Kowalski, 2005 ⁽³⁵⁵⁾	Pólipos nasales	Células epiteliales, SCF	ELISA; RT-PCR	Las células epiteliales liberan SCF
Conley, 2006 ⁽³⁶⁵⁾	Pólipos nasales; pólipos antrocoanales	SAg de <i>S. aureus</i> del receptor de los linfocitos T	Citometría de flujo	Interacciones entre SAg de <i>S. aureus</i> y linfocitos T en un 35% de los linfocitos de la RSC con PN
Hao, 2006 ⁽³⁴⁵⁾	Pólipos nasales; mucosa nasal sana	Linfocitos T	IHQ	Inversión de la proporción mediana de linfocitos T CD4+/CD8+ en comparación con el cornete medio
Schaefer, 2006 ⁽³⁵⁷⁾	Pólipos nasales; mucosa nasosinusal (RSC); mucosa nasal sana	Células epiteliales	IHQ; ELISA	Las células endoteliales y epiteliales de los PN son la principal fuente de eotaxina-2
Van Zele, 2006 ⁽²⁶⁹⁾	Pólipos nasales; mucosa nasosinusal (RSC); mucosa nasal sana	Linfocitos T; células plasmáticas; eosinófilos; neutrófilos	IHQ	RSC con PN: mayores recuentos de linfocitos T, linfocitos T activados, linfocitos T CD4+/CD8+, y eosinófilos que en la RSC sin PN y los controles. RSC con PN: mayor recuento de neutrófilos y más MPO que en los controles sanos, pero no que en la RSC sin PN.
Ramanathan, 2007 ⁽³⁶⁶⁾	Pólipos nasales; mucosa nasal sana	Células epiteliales	Citometría de flujo; RT-PCR	El TLR9 está regulado a la baja en las células epiteliales de los PN y participa en funciones de la inmunidad innata

ELISA, enzimoimmunoanálisis de adsorción; FQ, fibrosis quística; GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; IHQ, inmunohistoquímica; IL, interleucina; MMR, receptor de manosa de los macrófagos; MPO, mieloperoxidasa; MUC, mucina; PN, pólipos nasales/poliposis nasal; RSC con PN, rinosinusitis crónica con poliposis nasal; RSC sin PN, rinosinusitis crónica sin poliposis nasal; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; SAg, superantígenos; SCF, factor de las células totipotenciales; TLR, receptor de peaje; VCAM, molécula de adhesión celular vascular; VEGF, factor de crecimiento de las células endoteliales vasculares; VPF, factor de permeabilidad vascular

mecanismos proinflamatorios⁽²⁷⁵⁾. El número de macrófagos también es mayor en los pacientes con FQ que en los pacientes con RSC y en los sujetos de control⁽³⁵¹⁾. Nuestros conocimientos relativos a las células dendríticas son muy limitados; están presentes en los PN y expresan el receptor de IgE de alta afinidad^(344,352).

5.4.1.4. Mastocitos

El número de mastocitos no difiere entre los controles y los PN, aunque estas células suelen ser más positivas a IgE, especialmente en asmáticos, con independencia de la presencia de atopia⁽³⁵³⁾. La degranulación de los mastocitos es más pronunciada en el PN que en el cornete inferior⁽³⁵⁴⁾. La densidad de mastocitos en la capa epitelial y el estroma de los PN correlacionó con la expresión del ARNm y la proteína del factor de las células totipotenciales (*stem cell factor*; SCF) en los sobrenadante es de células epiteliales precedentes de PN⁽³⁵⁵⁾.

5.4.1.5. Neutrófilos

El recuento de neutrófilos y las concentraciones proteicas de MPO son mayores en los PN que en los controles, pero no que en la RSC sin PN, y ambos parámetros están aún más elevados en los PN de la FQ^(269,351), lo cual indica que en estos últimos existe una activación masiva en comparación con los PN que no se asocian a la FQ. Se desconoce el papel que desempeñan los neutrófilos en los PN.

5.4.1.6. Células epiteliales

Las células epiteliales nasales humanas contienen y secretan IL-8, GM-CSF, eotaxina, eotaxina-2, y RANTES, de modo que pueden proporcionar suficientes factores de crecimiento como para atraer a los eosinófilos^(356,357); el GM-CSF es importante para la supervivencia de dichas células⁽³⁵⁸⁾. Las células epiteliales también secretan CSF, una citocina que ejerce efectos quimiotácticos y promotores de la supervivencia sobre los mastocitos; la expresión del ARNm del CSF correlaciona con su proteína, y con la densidad de mastocitos en la capa epitelial y el estroma de los PN⁽³⁵⁵⁾.

Los mediadores inflamatorios pueden inducir una sobreexpresión del ARNm de MUC8 en los PN, regular a la baja la expresión del ARNm de MUC5AC, e influir en la composición del moco en las poliposis⁽³⁵⁹⁾. Las células epiteliales de los PN también expresan mayores cantidades de LL-37, que es un péptido antimicrobiano⁽³⁶⁰⁾, pero regulan a la baja la expresión de TLR9⁽³⁴⁷⁾, de modo que están directamente implicadas en funciones de la inmunidad innata.

5.4.1.7. Células endoteliales (véase también *Moléculas de adhesión*)

Bajo la estimulación de IL-4 e IL-13, las células endoteliales expresan VCAM-1, una molécula que desempeña un papel importante en el reclutamiento preferencial de eosinófilos y linfocitos T⁽³⁶¹⁾. No obstante, un fenómeno fundamental que tiene lugar en los PN y para el que aún no se ha encontrado explicación es la aparición de un importante edema. El factor de permeabilidad vascular/crecimiento endotelial vascular (VPF/VEGF) desempeña un papel importante en la inducción de la angiogénesis y en la modulación de la permeabilidad capilar. De hecho, la expresión del VPF/VEGF fue significativamente mayor en muestras de PN que en muestras de mucosa nasal sana de los sujetos de control⁽³⁶²⁾. El VPF/VEGF del tejido polipoideo se localizó principalmente en las células endoteliales vasculares, en las membranas basales y los espacios perivasculares, y en las células epiteliales. El que su expresión sea notablemente mayor en los PN que en la mucosa nasal sana sugiere que el VPF/VEGF podría desempeñar un papel significativo tanto en la formación de los PN como en la inducción del importante edema tisular⁽³⁶³⁾.

5.4.2. Mecanismos patológicos y mediadores de la inflamación

5.4.2.1. Citocinas

Numerosos estudios se han centrado en los mediadores eosinofílicos presentes en el tejido de los pólipos nasales; en ellos se ha demostrado que la síntesis de estos mediadores depende de diferentes tipos celulares. En los estudios iniciales de Denburg y cols.⁽³⁶⁷⁾, se demostró que el medio acondicionado procedente de cultivos de células epiteliales de PN contenía una potente actividad estimuladora de las colonias de eosinófilos, y una actividad parecida a la de la IL-3. Los autores sugirieron que la acumulación de eosinófilos en los PN podía ser, en parte, el resultado de la diferenciación de células precursoras debida al estímulo de factores hematopoyéticos solubles sintetizados por poblaciones de células de la mucosa. Más tarde, se sugirió que estaba aumentada la síntesis de GM-CSF por parte de las células epiteliales, los fibroblastos, los monocitos, y los eosinófilos^(99,368-370). Según Hamilos y cols.⁽³⁰⁾, las muestras de tejido polipoideo de pacientes con o sin afectación alérgica contienen distintos perfiles de citocinas. Otros estudios en los que se midieron concentraciones de proteínas en homogeneizados de cultivo no pudieron reproducir estos resultados^(31,278).

En contraste, la IL-5 estuvo significativamente aumentada en los PN, en comparación con los controles sanos, y su concentración fue independiente del estado atópico del paciente. De hecho, las concentraciones más elevadas de IL-5 se observaron en los sujetos con asma no alérgica e intolerancia al AAS. Además, la tinción de IL-5 fue positiva en los eosinófilos, lo cual sugiere que esta citocina quizá desempeñe un papel autocrino en la activación de dichas células; más tarde, se observó que existía una intensa correlación entre las concentraciones de proteína de IL-5 y las de PCE⁽¹⁹²⁾. El tratamiento *in vitro* del tejido del pólipo infiltrado por eosinófilos con anticuerpos monoclonales (AcMo) neutralizadores anti-IL-5, pero no con AcM anti-IL-3 o anti-GM-CSF, provocó la apoptosis de los eosinófilos y disminuyó la eosinofilia tisular⁽³⁷¹⁾; esta observación respalda el papel básico que desempeña la IL-5.

En conjunto, estos estudios sugieren que el aumento de la producción de IL-5 probablemente influye en la predominancia y la activación de los eosinófilos en los PN con independencia de la atopia. Mientras tanto, los resultados de otros estudios respaldaron la afirmación de que no existen diferencias entre pacientes alérgicos y no alérgicos en las cantidades de citocinas detectadas en los PN^(372,373). Por otro lado, Wagenmann y cols.⁽³⁷⁴⁾ demostraron que, en los PN eosinofílicos, las citocinas T_{H1} y T_{H2} estaban reguladas al alza con independencia de los resultados de las pruebas epicutáneas.

Recientemente se ha investigado la regulación del receptor de la IL-5, del que existen una isoforma soluble y una transmembranaria⁽³⁷⁵⁾. En los PN, especialmente si se asocian al asma, la isoforma soluble (probablemente antagonista) está regulada al alza a la vez que la transmembranaria (que es la encargada de la transducción de la señal) está regulada a la baja.

5.4.2.2. Quimiocinas

En estudios recientes se ha demostrado que en los pólipos nasales también se expresan cantidades elevadas de RANTES y de eotaxina, que son los factores quimiotácticos de los eosinófilos que se identifican predominantemente. Bartels y sus colegas⁽³⁷⁶⁾ observaron que la expresión del ARNm de la eotaxina y del RANTES (pero no el de la proteína quimiotáctica de los monocitos [MCP]-3) era mayor en los pólipos nasales de pacientes no atópicos y atópicos que en la mucosa nasal normal. Según algunas publicaciones, también está aumentada la expresión del ARNm de la eotaxina, la

eotaxina 2 (otra quimiocina específica para el CCR3), la eotaxina 3 y la MCP-4 (la de la eotaxina 2 fue la más prominente de todas)^(357,377-379). Según otros datos^(31,192,343), la eotaxina (más que el RANTES), en cooperación con la IL-5, desempeña un papel clave en la quimiotaxia y la activación de los eosinófilos en el tejido de los PN. Estas observaciones coinciden con las de un reciente estudio a gran escala en el que participaron unos 950 pacientes alérgicos y no alérgicos, y que también sugirió que la infiltración y la activación de los eosinófilos en los pólipos nasales podían correlacionar principalmente con la expresión génica de la eotaxina (más que con la del RANTES)⁽³⁸⁰⁾. Recientemente se ha confirmado que en los PN la producción de eotaxina es excesiva en comparación con los controles y los pacientes con RSC⁽²⁶⁹⁾.

5.4.2.3. Moléculas de adhesión

Los estudios sobre moléculas de adhesión celular son relativamente escasos. Según los estudios iniciales de Symon y sus colegas⁽³⁸¹⁾, la ICAM-1, la selectina E, y la selectina P se expresan bien en el endotelio de los PN, mientras que la VCAM-1 no se expresa o lo hace débilmente. No obstante, en un elegante estudio de Jahnsen y cols.⁽³⁸²⁾ basado en técnicas de inmunofluorescencia con tres colores, se demostró que tanto el número de eosinófilos como la proporción de vasos positivos a la VCAM-1 eran significativamente mayores en los pólipos nasales, en comparación con la mucosa de los cornetes de los mismos pacientes. Además, con la aplicación tópica de glucocorticoides disminuye la densidad de eosinófilos y la expresión de la VCAM-1 en los PN⁽³⁸³⁾. Posiblemente, la interacción entre el VLA-4 de los eosinófilos y la VCAM-1 de las células endoteliales no sólo es importante para la migración de los eosinófilos a través del endotelio, sino que también modifica su activación y sus funciones como efectores⁽³⁸⁴⁾.

5.4.2.4. Eicosanoides

Se ha observado que en el tejido de los pólipos nasales los leucotrienos y sus receptores están regulados al alza^(385,386), y que este fenómeno aún es más pronunciado en los pacientes que presentan intolerancia al AAS^(288,387,388). Según un estudio reciente, la presencia de concentraciones elevadas de sintasa de LTC₄ se asocia directamente a la manifestación de intolerancia al AAS⁽³⁸⁹⁾; además, se ha sugerido que los polimorfismos ligados a esta enzima provocan el síndrome⁽³⁹⁰⁾. Sin embargo, en la RSC los cisteinil leucotrienos (CysLT) están regulados al alza incluso en ausencia de una hipersensibilidad clínica frente al AAS y se muestran estrechamente relacionados con la gravedad de la inflamación eosinofílica (IL-5 y PCE), que es una característica distintiva de las enfermedades polipoideas⁽²⁸⁸⁾. La expresión de los receptores de CysLT1 y CysLT2 está aumentada en las células inflamatorias del tejido de los pólipos nasales^(297,391,392), y en las células inflamatorias obtenidas mediante lavado nasal en pacientes con rinitis alérgica⁽³⁹³⁾. Así pues, no parece que la regulación de los CysLT sea una característica patognomónica de la intolerancia al AAS.

La regulación de las ciclooxigenasas y de sus productos, las prostaglandinas, en los PN se caracteriza por un déficit en la producción de PGE₂ en comparación con las concentraciones de CysLT^(297,393-395). Este fenómeno también se ha observado en el tejido de PN y en sangre periférica de sujetos con intolerancia al AAS⁽³⁹⁶⁾; por otro lado, la expresión del ARNm de la ciclooxigenasa (COX)-2 y la actividad del NFκB fueron notablemente inferiores en el tejido de PN de pacientes con intolerancia al AAS que en el de sujetos tolerantes ha dicho fármaco^(397,398). No obstante, datos recientes nuestros indican que las concentraciones de PGE₂ correlacionan inversamente con el grado de inflamación eosinofílica en el tejido nasal de pacientes tanto intolerantes como tolerantes al

AAS. Estas observaciones respaldan estudios previos^(395,399), y sugieren que esta regulación a la baja podría de nuevo constituir un fenómeno circunstancial relacionado con la gravedad del proceso inflamatorio. Es interesante comentar que se han llevado a cabo recientemente investigaciones sobre la regulación del receptor del prostanoides E (EP) que han obtenido resultados contradictorios. En el tejido de los PN, EP₁ y EP₃ están reguladas a la baja y EP₂ y EP₄ al alza en comparación con la mucosa normal⁽²⁹⁷⁾. Se sabe que EP₂ y EP₄ tienen una gran expresión en los eosinófilos y que un déficit en la producción de PGE₂ podría regular al alza la expresión de dichos receptores. No obstante, la expresión de EP₂ y EP₄ no correlaciona con los recuentos de eosinófilos ni con los marcadores de activación de dichas células, lo cual indica que la regulación de estos receptores podría depender de otras fuentes celulares. Esta afirmación ha sido confirmada recientemente por Ying y cols., que describieron la expresión de los receptores EP en diversas células inflamatorias de la mucosa nasal⁽⁴⁰⁰⁾. Estos autores observaron que EP₂ está regulado a la baja en pacientes que no toleran el AAS y especularon sobre los efectos de la producción de mediadores inflamatorios. No obstante, la PGD₂ también puede mediar la quimiotaxia y la activación de los eosinófilos y la producción de citocinas como las interleucinas IL-4, IL-5, e IL-13 por parte de las células inflamatorias humanas de tipo T_{H2} a través de distintos receptores (p. ej., del receptor CRTH2)^(401,402). Aún falta mucho para que se conozcan bien las contribuciones relativas de los EP y de otros receptores de PG, y por ahora son pocos los datos que indiquen que existan cambios específicos en la regulación de los PG en los sujetos que no toleran el AAS.

Finalmente, las lipoxinas se asocian generalmente a efectos antiinflamatorios y se ha indicado que limitan la infiltración leucocitaria⁽⁴⁰³⁾. Sin embargo, ciertos ácidos dihidroxieicosatetraenoicos (HETE), que son precursores de estas moléculas, pueden ejercer también efectos proinflamatorios, especialmente de tipo quimiotáctico sobre los neutrófilos y los eosinófilos⁽⁴⁰⁴⁾. Se ha observado que el tejido de los PN tiene una gran capacidad para producir LXA₄ cuando se lo incubaba con LTA₄ exógeno en presencia de granulocitos polimorfonucleares⁽⁴⁰⁵⁾. Asimismo, la gravedad del asma se ha asociado a unos mayores índices de expresión y activación de la enzima 15-lipooxigenasa (LO), de deposición de colágeno, y de acumulación de eosinófilos⁽⁴⁰⁶⁾. Curiosamente, en las células epiteliales de pacientes con intolerancia al AAS la capacidad de producir lipoxinas es menor⁽⁴⁰⁷⁾. Estos resultados están en la línea de otros que indican que las concentraciones basales de esta enzima están aumentadas en el tejido de los PN de pacientes que toleran el AAS, pero disminuidas en el de los que no lo toleran. Las concentraciones de 15-LO y de LXA₄ fueron mayores en todos los grupos de pacientes con enfermedades sinusales crónicas, pero significativamente menores en los pacientes con intolerancia al AAS, lo cual sugiere que en estos últimos tiene lugar una regulación específica⁽²⁹⁷⁾.

En resumen, los cambios en los eicosanoides que tienen lugar en las enfermedades de los senos paranasales generalmente se caracterizan por una regulación al alza de los CysLT, la LXA₄, y la PGD₂, y una regulación a la baja de la COX-2 y la PGE₂. Los marcadores eosinofílicos, como la PCE y la IL-5, correlacionan directamente con las concentraciones de LTC₄/D₄/E₄ e inversamente con las de PGE₂, lo cual demuestra la estrecha relación que mantienen con la gravedad de la inflamación. En la mucosa sinusal de los sujetos que no toleran el AAS, estos cambios pueden ser extremos, ya que el grado de inflamación es máximo, y la tríada de intolerancia al AAS clínicamente evidente puede depender de la presencia de una importante inflamación en las vías respiratorias. En contraste, los cambios específicos que tienen lugar en estos pacientes,

como la relativa regulación a la baja de la lipoxina LXA₄, no son tan obvios, ya que posiblemente sólo se despliegan bajo la precondición de la existencia de un proceso inflamatorio grave.

5.4.2.5. Metaloproteinasas y TGF- β

Diversos grupos han estudiado la expresión del factor de crecimiento tumoral (TGF)- β_1 y del TGF- β_2 , principalmente en eosinófilos, y sus posibles efectos sobre la actividad de los fibroblastos y la patología de los PN⁽²²²⁻²²⁴⁾. En estos estudios se compararon las concentraciones de proteína presentes en los homogeneizados de tejido de pacientes con PN tratados o no con corticosteroides por vía oral, con las de sujetos de control. En las muestras de tejido polipoideo de los pacientes no tratados y en los controles, las concentraciones de IL-5, de eotaxina, de PCE, y de albúmina estuvieron significativamente aumentadas, y las del TGF- β_1 estuvieron significativamente reducidas. Por contra, el tratamiento con corticosteroides disminuyó significativamente las cifras de IL-5, de PCE, y de albúmina, y aumentó las del TGF- β_1 ⁽²⁰⁵⁾.

Estas observaciones sugieren que la IL-5 y el TGF- β_1 son citoquinas con acciones antagónicas, y que en los PN la IL-5 determina un descenso de las concentraciones proteicas del TGF- β_1 . Asimismo, respaldan la idea de que la deposición de albúmina y de otras proteínas plasmáticas actúa como factor patogénico en la formación del pólipo, provocada por la falta de regulación al alza/producción de TGF- β_1 . La carencia de TGF también puede impedir la regulación al alza de los TIMP, y, en consecuencia, imposibilitar la degradación de la MEC por parte de las metaloproteinasas. La relativa regulación a la baja de la MEC es especialmente evidente en comparación con la RSC, lo cual indica que el TGF está significativamente aumentado en comparación con los controles⁽²⁶⁹⁾.

El TGF- β_1 es una potente citocina fibrógena que estimula la formación de matriz extracelular, ejerce una acción quimiotáctica sobre los fibroblastos, inhibe la síntesis de IL-5, y anula el efecto prolongador de la supervivencia que ejercen las hematopoyetinas (IL-5 y GM-CSF) sobre los eosinófilos⁽²²⁵⁾. Las enterotoxinas estafilocócicas pueden inducir una regulación a la baja adicional del TNF en poblaciones específicas de pacientes⁽³⁴⁶⁾.

Los PN se caracterizan por la formación de edema y de pseudoquistes, y por las escasas áreas de fibrosis presentes. Recientemente se ha observado que en los PN existe un desequilibrio de las metaloproteinasas con regulación al alza de la MMP-7 y la MMP-9, pero no del TIMP-1⁽⁴⁰⁸⁾; en consecuencia, se produce un aumento de la MMP-9 en los PN que puede ser responsable de la formación de edema con retención de albúmina. El efecto terapéutico de los macrólidos puede estar parcialmente relacionado con la supresión de las MMP en las vías respiratorias⁽⁴⁰⁹⁾.

5.4.2.6. Óxido nítrico

La expresión de la sintasa inducible del óxido nítrico (iNOS) está regulada al alza en el epitelio de los PN, especialmente en pacientes con asma y enfermedades respiratorias que se exacerban con la ingesta de AAS⁽⁴¹⁰⁾. En la actualidad se está evaluando el papel que tiene el óxido nítrico (ON) en la formación de los PN y su posible utilidad diagnóstica.

5.4.3. Impacto de las enterotoxinas de *Staphylococcus aureus* (SAE)

Según los resultados de estudios realizados ya hace tiempo, en los PN se puede observar un aumento de las concentraciones tisulares de IgE y del número de células con IgE positiva que sugiere que esta inmunoglobulina quizá se forma localmente⁽⁴¹¹⁾. La producción local de IgE es característica de los PN, ya que las células que la

producen son diez veces más abundantes en estas estructuras que en el tejido de control. El análisis de inmunoglobulinas específicas puso de manifiesto la existencia de una respuesta multiclonal de las IgE en el tejido de los PN, y la presencia de IgE contra enterotoxinas de *Staphylococcus aureus* (SAE) en alrededor de un 30-50% de los pacientes y de un 60-80% de los sujetos con PN y asma^(192,343,348,412-414). Según un estudio prospectivo reciente, la colonización del meato medio por *Staphylococcus aureus* es significativamente más frecuente en la PN (63,6%) que en la RSC (27,3%, $p < 0,05$), y esta diferencia está relacionada con la presencia de anticuerpos de tipo IgE contra las enterotoxinas clásicas (27,8% frente a 5,9%)⁽⁴¹⁵⁾. Cuando la PN se acompañó de intolerancia al AAS (con asma), la frecuencia de colonización por *Staphylococcus aureus* alcanzó valores del 87,5%, y se detectó la presencia de anticuerpos de tipo IgE frente a enterotoxinas en un 80% de los casos.

En estos pacientes, las concentraciones séricas de IgE totales y específicas y de PCE son sólo un reflejo parcial de las presentes en los homogeneizados de tejido polipoideo, aunque la propensión aumenta claramente en los pacientes con PN y asma. En las tinciones de tejido de los PN se han observado estructuras foliculares caracterizadas por la presencia de linfocitos B y T, y de aglomerados linfocitos con infiltrados difusos de células plasmáticas, lo cual indica que en los PN se organiza un tejido linfocitario secundario y, en consecuencia, se produce IgE localmente⁽⁴¹⁶⁾.

Las SAE clásicas, especialmente la toxina del síndrome del choque tóxico (TSST)-1 y la proteína estafilocócica A (SPA), son excelentes candidatas a inductoras de la síntesis de IgE multiclonales, ya que aumentan la liberación de IL-4 y la expresión del ligando del CD40 por parte de los linfocitos T y de B7.2 por parte de los linfocitos B^(417,418). Además, la SPA interacciona con la familia VH3 de productos de los genes variables de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, con lo que selecciona preferentemente a las células plasmáticas que presentan estos compuestos en su superficie y, en consecuencia, se produce un sesgo VH3⁽⁴¹⁹⁾. De hecho, en los PN se pueden encontrar agregados pseudofoliculares en los que se expresan linfocitos B CD20+, linfocitos T CD3+, y células plasmáticas productoras de IgE, pero que carecen de células dendríticas presentadoras de antígenos CD1a+, lo cual respalda el concepto de que existe una estimulación por superantígenos⁽⁴¹⁶⁾. Las SAE ejercen un efecto estimulador adicional sobre los linfocitos T porque se unen a la cadena beta variable del receptor de dichas células y, en consecuencia, inducen la producción de IL-4 e IL-5, activan directamente a los eosinófilos y prolongan su supervivencia, y activan directamente a las células epiteliales para que liberen quimiocinas⁽⁴²⁰⁾. Las SAE también activan a las células presentadoras de antígenos para que aumente la captación de éstos.

Los modelos *in vivo* con animales respaldan el papel fundamental que desempeñan las ESA en las enfermedades de las vías respiratorias⁽⁴²¹⁾, ya que la aplicación de éstas en cualquier porción de las vías aéreas de ratones sensibilizados induce respuestas inflamatorias eosinofílicas tanto en el tracto respiratorio superior como en el inferior⁽⁴²²⁾.

De hecho, el número de células con IgE positivas y de eosinófilos es mayor en los PN con IgE-SAE positivas que en los PN con IgE-SAE negativas. Las significativamente mayores concentraciones de IL-5, PCE, e IgE totales indican también que el proceso inflamatorio es más grave. Además, se ha propuesto que existe una posible asociación con la hipersensibilidad frente al AAS, ya que las SAE generan una grave respuesta inflamatoria que posiblemente sirve como base de los cambios específicos característicos de la

Tabla 5-7. Mediadores inflamatorios (citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión, eicosanoides, y metaloproteinasas de la matriz) en la rinosinusitis crónica sin poliposis nasal

Autor/año	Tejido/pacientes	Marcador	Técnica	Conclusión
Camilos, 1993 ⁽⁹⁹⁾	Pólipos nasales; mucosa nasosinusal (biopsias)	GM-CSF, IL-3	IHQ	Aún están por determinar las fuentes celulares del GM-CSF y de la IL-3 en la RSC con PN
Xaubet, 1994 ⁽³⁷⁰⁾	Pólipos nasales; mucosa nasosinusal	GM-CSF	IHQ	La infiltración por eosinófilos en la mucosa respiratoria (reacción alérgica, RSC con PN) está regulada por el GM-CSF de las células epiteliales
Mullol, 1995 ⁽⁴²⁷⁾	Pólipos nasales; mucosa nasosinusal	IL-8, GM-CSF, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α	ELISA, RT-PCR	Los PN pueden tener un tejido inflamatorio más activo (más citocinas) que la mucosa nasal sana)
Bartels, 1997 ⁽³⁷⁶⁾	Pólipos nasales; mucosa nasosinusal	Quimiocinas CC, eotaxina, RANTES, y MCP-3	ELISA	Mayor expresión de eotaxina y de RANTES, pero no de MCP-3, en los PN no atópicos en comparación con la mucosa normal
Bachert, 1997 ⁽²⁶⁾	Pólipos nasales; mucosa nasosinusal	IL-1 β , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , GM-CSF, IL-1RA, RANTES, GRO- α	ELISA	La IL-5 desempeña un papel fundamental en la fisiopatología eosinofílica de los PN, y puede ser un producto de los eosinófilos
Ming, 1997 ⁽³⁷²⁾	Pólipos nasales; mucosa nasosinusal sana; mucosa de pacientes con rinitis alérgica	IL-4, IL-5, ARNm del IFN- γ	RT-PCR, Southern blot	La RSC con PN y la rinitis alérgica pueden diferir en el mecanismo por el que se elevan las concentraciones de IL-4 y de IL-5
Simon, 1997 ⁽³⁷¹⁾	Pólipos nasales	IL-5	ELISA, RT-PCR	La IL-5 es una importante citocina que puede retrasar el proceso de la muerte de los eosinófilos en la RSC con PN
Bachert, 1998 ⁽²⁷⁸⁾	Pólipos nasales	Citocinas T _{H1} y T _{H2}	Elispot	Las citocinas de tipo T _{H1} y T _{H2} están reguladas al alza en la PN, con independencia de los resultados en las pruebas cutáneas con alérgenos
Bachert, 2001 ⁽⁴²⁸⁾	Pólipos nasales; mucosa nasosinusal	IL-5, IL-4, eotaxina, LTC ₄ /D ₄ /E ₄ , sCD23, histamina, PCE, triptasa, IgE totales y específicas para alérgenos y enterotoxinas de <i>S. aureus</i>	ELISA, InmunoCAP	Asociación entre el aumento de las concentraciones de IgE totales, de IgE específicas, y la inflamación eosinofílica en la RSC con PN
Gevaert, 2003 ⁽³⁷⁵⁾	Pólipos nasales; mucosa nasosinusal	IL-5R α soluble	RT-PCR	En los PN está regulada al alza la isoforma soluble antagonista, y regulada a la baja la isoforma transmembranaria transductora de señales, especialmente en el asma
Wallwork, 2004 ⁽³⁰⁴⁾	Mucosa nasal de pacientes con RSC (<i>in vivo e in vitro</i>)	TGF- β 1, NF κ B	IHQ	La claritromicina inhibe al TGF- β 1 y al NF κ B sólo <i>in vitro</i>
Watelet, 2004a ⁽³⁰⁵⁾	Mucosa nasosinusal (CENS)	MMP-9, TGF- β 1	IHQ, ELISA	Correlación con la calidad de la curación tisular
Watelet, 2004b ⁽⁴⁰⁸⁾	Mucosa nasosinusal (CENS)	TGF- β 1	IHQ, ELISA	RSC sin PN: mayor expresión del TGF- β 1 en comparación con la RSC con PN
Elhini, 2005 ⁽²⁹⁴⁾	Mucosa del seno etmoideo	CCR4+, CCR5+	IHQ, PCR a tiempo real	Pacientes con RSC sin PN: aumento de las CCR4+ en atópicos y descenso de las CCR5+ en no atópicos
Lu, 2005 ⁽³⁰²⁾	Mucosa nasosinusal (cirugía)	MMP-7, MMP-9, TIMP-1, TGF- β 1	ELISA	Diferentes perfiles de expresión en la RSC sin PN, la RSC con PN, y la mucosa sana
Pérez-Novo, 2005 ⁽²⁸⁸⁾	Mucosa nasosinusal	COX-2, PGE2	PCR a tiempo real, ELISA	RSC sin PN: mayor expresión de la COX-2 y la PGE2 que en la RSC con PN
Toppila-Salmi, 2005 ⁽²⁹⁶⁾	Mucosa del seno maxilar (cirugía)	Ligandos de la L-selectina	IHQ	Mayor expresión en las células endoteliales de la RSC sin PN
Lane, 2006 ⁽⁴²⁹⁾	Mucosa etmoidea (cirugía)	TLR2, RANTES, GM-CSF	PCR a tiempo real	RSC sin PN: aumento en comparación con los controles sanos
Lee, 2006 ⁽²⁹⁵⁾	Mucosa nasosinusal	CCL-20	IHQ, PCR a tiempo real	Mayor expresión del CCL-20 en la RSC sin PN
Olze, 2006 ⁽³⁷⁸⁾	Pólipos nasales; mucosa del cornete	Eotaxina, eotaxina-2, y eotaxina-3	ELISA	La eotaxina se expresa en la RSC sin PN
Pérez-Novo, 2006 ⁽²⁹⁷⁾	Mucosa nasal	Receptores de CysLT, receptores del EP	PCR a tiempo real	RSC sin PN: la expresión de los receptores de CysLT y del EP es mayor que en la RSC con PN
Rudack, 2006 ⁽²⁸⁶⁾	Mucosa nasosinusal	CRO- α , GCP-2, IL-8, ENA-78	HPLC + bioanálisis	Expresión del GRO- α y la CGP-2 en la RSC sin PN
Watelet, 2006 ⁽³⁰⁶⁾	Mucosa nasosinusal (CENS)	MMP-9	IHQ	Correlación entre la expresión de la MMP-9 y la calidad de curación del tejido

CCL, ligando de la quimiocina CC; CENS, cirugía endoscópica nasosinusal; COX, ciclooxigenasa; CysLT, cisteinil leucotrienos; ELISA, ensayo inmunoanalítico de adsorción; ENA, proteína activadora de los neutrófilos derivada de células epiteliales; EP, prostanoide E; GCP, proteína quimiotáctica de los granulocitos; GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; GRO, oncogén relacionado con el crecimiento; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; Ig, inmunoglobulina; IHQ, inmunohistoquímica; IFN, interferón; IL, interleucina; LT, leucotrieno; MCP, proteína quimiotáctica de los monocitos; MMP, metaloproteinasas de la matriz; NF, factor nuclear; PCE, proteína catiónica eosinofílica; PG, prostaglandina; PN, pólipos nasales/poliposis nasal; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RSC con PN, rinosinusitis crónica con PN; RSC sin PN, rinosinusitis crónica sin poliposis nasal; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; TGF, factor de crecimiento tumoral; TIMP, inhibidor tisular de las metaloproteinasas; TLR, receptores de peaje; TNF, factor de necrosis tumoral.

hipersensibilidad frente al AAS^(412,414). Recientemente se ha publicado una revisión sobre los datos que se tienen actualmente acerca del impacto de las SAE en las enfermedades que cursan con PN y en las patologías del tracto respiratorio inferior⁽²⁰⁶⁾. Puede haber formación de anticuerpos de tipo IgE dirigidos contra las SAE en el tejido de los PN, pero este fenómeno raramente se observa en la RSC sin PN.

En conclusión, las ESA pueden inducir un proceso inflamatorio eosinofílico más grave y una respuesta de síntesis de IgE multiclonales con aumento de las concentraciones totales de esta inmunoglobulina; esto indicaría que las citadas toxinas actúan por lo menos como modificadoras del proceso patológico en la RSC con PN^(206,420). Curiosamente, hace poco que se han comunicado observaciones similares en el caso del asma, que se sabe que se asocia a la PN⁽³⁴⁹⁾, y de la EPOC⁽⁴²³⁾, lo cual establece un vínculo entre el tracto respiratorio superior y el inferior.

5.4.4. Pólipos nasales en la fibrosis quística

Los PN y los PN-FQ comparten un mismo patrón de remodelación, y esto quiere decir que se pueden distinguir de la RSC sin PN y de los controles por la formación de edema. A diferencia de los PN, en los PN-FQ se observa una importante inflamación neutrofílica con concentraciones anormalmente elevadas de IL-1 β , IL-8, y MPO⁽²⁶⁹⁾ y una mayor actividad del NF κ B⁽⁴²⁴⁾, mientras que en la mucosa de control son los recuentos de macrófagos, y no los de eosinófilos, los que están significativamente aumentados. Asimismo, parece que existe un desequilibrio reactivo en los marcadores de la inmunidad innata, de modo que las expresiones de los ARNm de HBD2 y de TLR2 son significativamente mayores en los PN-FQ que en los PN no asociados a la FQ⁽⁴²⁵⁾.

Se cree que el canal de calcio activado por cloruro hCLCA1 regula la expresión de mucinas solubles formadoras de geles y se estimula por la acción de la IL-9. El que en el epitelio de los pacientes con FQ estén aumentadas las expresiones de IL-9 y de IL-9R y regulado al alza el hCLCA1 respalda la hipótesis de que la IL-9 contribuye a la producción excesiva de moco de dicha enfermedad⁽⁴²⁶⁾.

5.4.5. Rinosinusitis crónica con o sin poliposis nasal

Cuando se busca en la literatura es evidente que las definiciones son importantes; especialmente en las publicaciones más antiguas, el término RSC se confundía con los de "RSC hiperplásica" o de "RSC hiperplásica conformación de pólipos", que probablemente se corresponderían más con un cuadro de PN que con uno de RSC. No obstante, debido a la carencia de datos clínicos de que adolecían estos artículos, con frecuencia no se puede establecer una distinción entre dichas enfermedades, por lo que la interpretación de sus resultados se tiene que llevar a cabo con precaución. En este capítulo hemos utilizado poblaciones de pacientes claramente definidas.

Mientras que los PN se caracterizan por formación de edema con aumento del VPF/VEGF, regulación al alza de las MMP pero no del TIMP, y unas bajas concentraciones o un descenso del TGF- β ₁, en la RSC se observa un patrón de remodelación fibrótica con un sistema equilibrado de las MMP, y un significativo aumento del contenido en proteína del TGF- β ⁽²⁶⁹⁾. Esta diferencia fundamental se ha relacionado con el tipo predominante de inflamación: eosinofílica o neutrofílica. No obstante, esta noción se ha cuestionado en vista de los hechos de que (1) en los PN y los PN-FQ existe formación de edema pero contienen abundantes eosinófilos o neutrófilos y cantidades aumentadas de sus productos; y (2) los PN de diferentes par-

tes del mundo no muestran el mismo grado de patrón de inflamación eosinofílica (Zhang 2006). Es importante destacar que en los PN el número de neutrófilos también está aumentado en comparación con los controles, aunque debido a la frecuente impresión de que existe un proceso inflamatorio predominantemente "eosinofílico" se presta poca atención a éstas células.

En ambas enfermedades sinusales crónicas, RSC y PN, está aumentado el número y el grado de activación de los linfocitos T, aunque sólo en la PN son mayores los recuentos de células plasmáticas y, en consecuencia, la síntesis de inmunoglobulinas⁽²⁶⁹⁾. Aún no está clara la relevancia de esta observación, aunque puede reflejar la presencia de un factor desencadenante microbiano constante.

En sujetos de raza caucásica, las concentraciones de marcadores eosinofílicos (eosinófilos, eotaxina, y PCE) son significativamente mayores en los PN que en la RSC y los controles; en esta población, la RSC se caracteriza por la presencia de citocinas proinflamatorias (IL-1 β y TNF- α), una polarización T_{H1} con elevadas concentraciones de IFN- γ , y un aumento significativo en el TGF- β profibrótico, mientras que los PN cursan con una polarización T_{H2} con concentraciones elevadas de IL-5 e IgE y un descenso en el TGF- β ⁽²⁶⁹⁾. En estudios posteriores se tendrán que investigar las señales de transducción específicas de tipo T_{H1} y T_{H2} y el papel de los linfocitos T reguladores para que se pueda aclarar bien la estabilidad de estos patrones. La práctica de otros estudios en poblaciones de raza no caucásica puede ser útil para diferenciar los fenómenos primarios de los secundarios.

5.5. Intolerancia al ácido acetilsalicílico. Mecanismos inflamatorios en las rinosinusitis agudas y crónicas

5.5.1. Introducción

La presencia de intolerancia al AAS en un paciente con rinosinusitis con o sin PN se asocia a una forma particularmente persistente y resistente al tratamiento de la enfermedad, que normalmente coexiste con asma grave y se conoce con el nombre de "triada del AAS"⁽⁴³⁰⁾. La prevalencia de PN en los pacientes asmáticos hipersensibles al AAS puede llegar a valores del 60-70%, mientras que en la población de asmáticos que toleran dicho fármaco es inferior al 10%⁽³⁴⁾. La infrecuente gravedad de la afectación del tracto respiratorio superior en estos pacientes se refleja en la elevada recurrencia de los PN y la necesidad de intervenciones quirúrgicas endoscópicas sinusales con frecuencia^(25,431,432). En los pacientes con hipersensibilidad frente al AAS y PN las rinosinusitis se caracterizan por una afectación de todos los senos y conductos nasales, y un mayor grosor de la mucosa hipertrófica según los estudios mediante tomografía computarizada⁽⁴³³⁾.

5.5.2. Mecanismos de las reacciones agudas inducidas por ácido acetilsalicílico

En los pacientes hipersensibles al AAS, los síntomas nasales agudos (estornudos, rinorrea, y congestión) se pueden inducir mediante una provocación con dicho fármaco por vía oral o intranasal, pero también con otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que reaccionan de forma cruzada. El mecanismo de estas reacciones adversas agudas se ha relacionado con la inhibición de la ciclooxigenasa-1 por parte de los AINE, con la activación subsiguiente de células inflamatorias y la liberación de mediadores tanto lipídicos como los lipídicos^(434,435). La reacción nasal inducida por AAS se acompaña de un aumento en la cantidad de proteínas tanto glandulares (lactoferrina, lisozima) como plasmáticas (albúmina) en las secreciones nasales, lo cual indica que existe una respuesta mixta en la que están implicadas fuentes tanto glandulares como vasculares⁽³⁸⁸⁾. La

liberación concomitante de mediadores específicos procedentes tanto de los mastocitos (triptasa, histamina) como de los eosinófilos (PCE) en los lavados nasales indica claramente la activación de ambos tipos celulares⁽⁴³⁶⁻⁴³⁸⁾. También se ha observado que pocos minutos después de una provocación con AAS aumenta la concentración de cisteinil leucotrienos en las secreciones nasales, aunque aún no se ha identificado la fuente celular de estos compuestos⁽⁴³⁹⁾. En paralelo con la liberación de mediadores inflamatorios, en las secreciones nasales tiene lugar una entrada leucocitaria con alto contenido en eosinófilos⁽⁴³⁶⁾.

5.5.3. Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Aunque la patogenia de la inflamación eosinofílica crónica de la mucosa de las vías respiratorias y los PN en los pacientes hipersensibles al AAS no parece relacionada con la ingesta de AAS u otros AINE, se ha especulado que el mecanismo subyacente en la rinosinusitis con PN podría ser diferente en los pacientes hipersensibles al AAS y en los que toleran dicho fármaco⁽⁴⁴⁰⁾.

5.5.3.1. Perfil de células y citocinas

La presencia de un elevado grado de eosinofilia tisular es una característica prominente de la rinosinusitis con PN en las personas hipersensibles al AAS; en consecuencia, las células dispersadas procedentes de los PN de estos pacientes liberan una cantidad significativamente mayor de PCE^(350,441). La presencia de un mayor número de eosinófilos en el tejido se ha asociado a un perfil distintivo de expresión citocínica caracterizado por una regulación a la alza de diversos compuestos relacionados con la activación de dichas células (p. ej., IL-5, GMC-SF, RANTES, eotaxina)⁽⁴⁴²⁻⁴⁴⁴⁾. Se ha sugerido que el exceso de producción de IL-5 podría ser uno de los principales factores responsables de que los eosinófilos tengan una mayor supervivencia en los PN y, en consecuencia, la inflamación eosinofílica tenga una mayor intensidad, en particular en los pacientes hipersensibles al AAS. De hecho, se ha documentado que en los pacientes hipersensibles al AAS el grado de apoptosis es menor; además, la mayor infiltración por eosinófilos se ha asociado a una prominente expresión de linfocitos CD45RO+ activados/de memoria, y este patrón celular se ha relacionado con las características clínicas de la rinosinusitis⁽⁴⁴⁵⁾. Bachert *y cols.*⁽¹⁹²⁾ observaron que en el tejido de los PN estaban presentes anticuerpos de tipo IgE dirigidos contra ESA y que su concentración correlacionaba con las de PCE, eotaxina, e IL-5. Estas relaciones se hicieron particularmente evidentes en los pacientes hipersensibles al AAS, lo cual indicaría que la mayor expresión de IL-5 y de PCE en el tejido polipoideo de estos sujetos podría estar relacionada con la presencia de ESA y que estas últimas podrían ejercer efectos directos sobre la proliferación y la supervivencia de los eosinófilos o actuar como superantígenos que desencadenasen una reacción inflamatoria mediada por linfocitos T⁽⁴¹²⁾.

En el tejido de los PN de pacientes hipersensibles al AAS no sólo son abundantes los eosinófilos activados, sino también los mastocitos^(355,446). La densidad de mastocitos correlacionó con el número de polipectomías, lo cual implica que estas células desempeñan un importante papel en la patogenia de la RSC con PN. El SCF (*stem cell factor*), también denominado ligando de c-kit, es una citocina multipotencial generada por las células epiteliales de los PN imprescindible para la diferenciación, la supervivencia, la quimiotaxia, y la activación de los mastocitos humanos que, además, está implicada en la activación y la degranulación de los eosinófilos. La expresión del SCF en cultivos de células epiteliales de los PN correlacionó estrechamente con la densidad de mastocitos en el tejido de los PN y fue significativa-

mente mayor en pacientes asmáticos con hipersensibilidad frente al AAS que en los tolerantes a dicho fármaco⁽³⁵⁵⁾.

5.5.3.2. Metabolitos del ácido araquidónico

Desde que Szczeklik *y cols.*⁽⁴⁴⁷⁾ comunicaron que las células procedentes de PN de individuos hipersensibles al AAS eran más susceptibles a la acción inhibitoria de dicho fármaco, se ha considerado que las alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico constituyen una característica distintiva en esta subpoblación de pacientes. Se ha comunicado que en los PN de estos pacientes y las células epiteliales que los componen se genera una cantidad significativamente inferior de PGE₂ y la expresión de la COX-2 es menor^(398,448). A su vez, la baja expresión del ARNm de la COX-2 en los PN de pacientes hipersensibles al AAS se ha asociado a la presencia de un descenso de la actividad del NFκB y una regulación anormal de los mecanismos de expresión de la COX-2 a nivel de la transcripción^(449,450). Como la PGE₂ ejerce una actividad antiinflamatoria significativa, con efectos inhibitorios sobre la quimiotaxia y la activación de los eosinófilos, se ha especulado que la presencia de un defecto intrínseco en la generación local de ésta podría favorecer la generación de un proceso inflamatorio eosinofílico más grave en pacientes hipersensibles al AAS. Aunque se ha observado que en el tejido de los pólipos de pacientes hipersensibles al AAS existe un déficit significativo de PGE₂ en comparación con el de los tolerantes a dicho fármaco, parece que el descenso de la expresión del ARNm de la COX-2 y de la producción de PGE es característico de la RSC con PN, también en pacientes que no presentan hipersensibilidad frente al AAS, y que constituiría un mecanismo más general implicado en el crecimiento de los PN. Por otro lado, el grado de inflamación y los porcentajes de neutrófilos, mastocitos, eosinófilos, y linfocitos T que expresan prostaglandina EP₂, pero no EP₁ o EP₃, fueron significativamente menores en pacientes hipersensibles al AAS; asimismo, en algunos estudios observado que existe un aumento de la producción de cisteinil leucotrienos *in vitro* en los PN de pacientes asmáticos hipersensibles al AAS en comparación con los tolerantes a dicho fármaco^(400,451), aunque estas observaciones no se pudieron reproducir *in vivo* mediante el análisis del líquido de lavados nasales^(388,452). Igualmente, en células de PN dispersadas, la liberación basal y estimulada de LTC₄ fue similar en pacientes hipersensibles y tolerantes al AAS⁽³⁵⁵⁾. Las células de sangre completa no difirieron entre los pacientes hipersensibles y los tolerantes al AAS en cuanto a su capacidad para generar productos de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa⁽⁴⁵³⁾. Más recientemente, se ha descrito que en el tejido de PN de pacientes hipersensibles al AAS está aumentada la expresión de enzimas implicadas en la producción de leucotrienos (5-LO y sintasa del LTC₄) y la generación de LTC₄/D₄/E₄^(288,439,454). La producción de cisteinil leucotrienos correlacionó con la concentración de PCE tisular en los PN de pacientes tanto hipersensibles como tolerantes al AAS, lo cual sugiere que estos mediadores pueden estar más ligados a la eosinofilia tisular que a la hipersensibilidad frente al AAS. Por otro lado, se observó que en la mucosa nasal de los pacientes hipersensibles al AAS está aumentada la expresión de los receptores de leucotrienos LT₁, lo cual sugiere que en esta subpoblación existe una mayor capacidad de respuesta local frente a los leucotrienos^(389,392). Más recientemente se ha sugerido la participación de otros metabolitos del ácido araquidónico generados en la vía de la 15-LO en la RSC con PN en pacientes hipersensibles al AAS. En las células epiteliales de los PN de pacientes hipersensibles al AAS, pero no en las de los que toleran dicho fármaco, el AAS desencadena la generación de 15-HETE, lo cual sugiere que en estos pacientes existe una alteración específica de la vía

de la 15-LO⁽⁴⁴⁸⁾. La regulación al alza de la 15-LO y el descenso de la producción de la lipoxina A₄, un metabolito de dicha enzima con acción antiinflamatoria, que se han observado en el tejido de PN de pacientes hipersensibles al AAS ofrecen un respaldo adicional al concepto de que los metabolitos de la 15-LO desempeñan un papel específico, pero aún no aclarado, en los PN⁽²⁸⁸⁾.

5.6. Conclusión

Aunque aún falta mucho para que se aclaren completamente los mecanismos patológicos que están implicados en la RSA, la RSC, y los PN, hoy en día se conocen mejor y empiezan a permitirnos distinguir entre estos cuadros a partir del perfil de citocinas, del patrón inflamatorio, y de los procesos de remodelación observados.

6. Diagnósticos

6.1. Evaluación de los síntomas de la rinosinusitis

6.1.1. Síntomas de rinosinusitis

La evaluación subjetiva de las rinosinusitis se basa en la presencia de los siguientes síntomas:

- obstrucción, congestión, u oclusión nasal;
- rinorrea o secreción posnasal, con frecuencia mucopurulenta;
- dolor o sensación de presión facial, cefalea, y
- pérdida total o parcial del sentido del olfato.

Aparte de esta clínica local, también se observan síntomas a distancia y generales. Los síntomas a distancia se deben a la irritación faríngea, laríngea, y traqueal, y comprenden dolor de garganta, disfonía, y tos; los síntomas generales consisten en somnolencia, malestar general, y fiebre. Los patrones de estos últimos varían ampliamente de un individuo a otro^(24,455-459). Es interesante destacar que sólo una pequeña proporción de los pacientes afectados por un cuadro de rinosinusitis purulenta con patología torácica concomitante refieren tos⁽⁴⁶⁰⁾.

Los síntomas son esencialmente los mismos en la RSA, la RSC, y la RSC con PN, pero su patrón e intensidad pueden variar. Las infecciones agudas (tanto las formas agudas como las reagudizaciones de la RSC) suelen cursar con síntomas más diversos y graves.

Los PN simples pueden provocar una obstrucción nasal periódica constante y, si sólo permiten pasar el aire en una dirección, cursar con una sensación valvular. También pueden provocar congestión nasal y, en consecuencia, sensación de presión y de ocupación en las fosas nasales y las cavidades paranasales. Esta situación es típica de la poliposis etnoidea, que en los casos graves puede cursar con un ensanchamiento de las cavidades nasales y paranasales visible radiológicamente, y en los casos extremos con hipertelorismo. Los trastornos olfativos son más frecuentes en los pacientes con PN que en los que presentan otros tipos de RSC⁽²⁵⁾.

6.1.2. Evaluación subjetiva de los síntomas

En la evaluación subjetiva de los síntomas se deben tener en cuenta su intensidad o grado, y su duración. Durante la última década se ha prestado más atención no sólo a la clínica sino también a sus efectos sobre la calidad de vida (CdV) del paciente^(461,462).

Para evaluar los síntomas subjetivos se utilizan cuestionarios o se consulta la documentación de los estudios clínicos. La frecuencia de las evaluaciones (normalmente una o dos al día) depende de los objetivos del estudio. Se dispone de dispositivos para el registro continuo.

Se dispone de diversas herramientas para determinar el grado o la intensidad de los síntomas:

- tal cual: graves, moderados, leves, y ausentes;
- gradación numérica: de 0 a 4, o con tantos grados como se necesite;
- puntuación en una EVA, mediante una línea continua que permita su medición (0-10 cm).

Las expresiones *leve*, *moderado*, y *grave* pueden referirse a la intensidad de los síntomas y, además, a su duración (p. ej., la calificación "síntomas de intensidad moderada" puede indicar que el síntoma es intenso pero sólo afecta al paciente durante una etapa

corta, o que no es tan grave pero se mantiene durante la mayor parte del período de registro).

En un reciente estudio se ha evaluado la relación existente entre los instrumentos de evaluación subjetiva de la RSC y se ha observado que "leve" equivale a 3 ó menos puntos en una EVA, "moderado" a > 3-7, y "grave" a > 7-10. (Lim y cols. *Rhinology*. En prensa⁽¹¹⁰⁾).

La duración de los síntomas se evalúa a partir de los momentos en que están presentes o ausentes en el curso de períodos dados de tiempo (p. ej., horas durante el período de registro o días a la semana).

Se puede considerar que la calificación "ausencia de síntomas" es un dato consistente en la mayoría de los estudios. Permite registrar períodos de tiempo (p. ej., días) asintomáticos, que se pueden comparar fácilmente entre los distintos individuos y de un estudio a otro.

Estos criterios no son consistentes y no siempre son comparables en el contexto de la rinosinusitis⁽⁴⁵⁹⁾, en la que los síntomas pueden fluctuar a lo largo del tiempo. No obstante, en numerosos estudios controlados, con asignación al azar y prospectivos sobre intervenciones en la rinosinusitis, tanto alérgica como infecciosa, estos métodos de registro de los síntomas han dado resultados estadísticamente significativos.

En un estudio en el que se pretendía correlacionar los síntomas nasosinusales con la distribución topográfica de la RSC determinada según exploraciones mediante TC, los síntomas de obstrucción nasal, rinorrea anterior y posterior, estornudos, y congestión facial, no se pudo discriminar la localización de la patología. En contraste, la pérdida de los sentidos del olfato y del gusto correlacionó con lo que los autores denominaron "rinosinusitis difusa" (o sea, mayormente RSC con PN), mientras que la cacosmia y el dolor facial correlacionaron con la forma que definieron como "sinusitis localizada o anterior" (o sea, mayormente sinusitis odontógena o debida a un cuerpo extraño)⁽⁶⁴⁾.

6.1.3. Validación de la evaluación de los síntomas subjetivos

Se han llevado a cabo validaciones de la relevancia de los síntomas de la rinosinusitis a la hora de distinguir entre modalidades patológicas, y de la repetitividad de las puntuaciones en un mismo paciente (intraindividual, validez longitudinal) y entre pacientes diferentes (interindividual, validez transversal). Últimamente, el desarrollo de sistemas de evaluación de la CdV ha permitido que se diseñen instrumentos más específicos y validados para la clasificación subjetiva de los síntomas. Con ellos se puede determinar o bien el estado general de salud^(463,464) o bien la clínica específica de una enfermedad^(461,462,465).

6.1.3.1. Obstrucción nasal

La validación de la evaluación subjetiva de la obstrucción y la oclusión nasal se ha llevado a cabo a partir del estudio de la relación entre los métodos subjetivos y objetivos para la evaluación de la obstrucción funcional nasal. No obstante, en la interpretación del paciente del bloqueo nasal nos podemos encontrar desde una auténtica obstrucción mecánica al flujo aéreo hasta una sensación de plenitud en la parte media de la cara.

En general, la sensación subjetiva de obstrucción nasal y las evaluaciones rinomanométricas o del flujo nasal máximo han correlacionado bien para un mismo individuo en diversos estudios en los que han participado sujetos de control sanos y pacientes con alteraciones estructurales, hiperreactividad o rinitis infecciosa⁽⁴⁶⁶⁻⁴⁷⁰⁾. No obstante, también existen algunos estudios en los que esta correlación no se ha llegado a observar⁽⁴⁷¹⁾ o ha sido escasa^(472,473).

La variación interindividual en las puntuaciones subjetivas sugiere que cada nariz está "calibrada individualmente"; esto hace que las comparaciones entre pacientes sean menos fiables, aunque no dejan de ser significativas^(466,468).

La obstrucción nasal subjetiva correlaciona mejor con las determinaciones funcionales objetivas de la resistencia al flujo aéreo nasal (rinomanometría, flujo máximo) que con las mediciones de las dimensiones de la cavidad nasal (p. ej., rinometría acústica)^(470,474).

Para evaluar de forma objetiva la obstrucción nasal también se pueden utilizar instrumentos personales de medición del flujo máximo, tanto inspiratorio como espiratorio, con los que el paciente puede llevar a cabo determinaciones en cualquier momento deseado en su casa o en el trabajo.

La evaluación subjetiva de la obstrucción nasal es un criterio bien validado.

6.1.3.2. Rinorrea

Las técnicas para la evaluación objetiva de la rinorrea no son tan eficaces como las que se utilizan para la de la obstrucción nasal: en la rinitis infecciosa aguda⁽⁴⁷⁵⁾ y en la "rinitis neurovegetativa" (anteriormente denominada vasomotora)⁽⁴⁷⁶⁾ se han utilizado sistemas basados en el registro diario de las veces que el paciente se suena, o en el uso de un pañuelo desechable nuevo procedente cada vez de un reservorio y en la recogida de los pañuelos usados mediante bolsas de plástico para su posterior pesado.

No se han llevado a cabo estudios para validar la correlación entre las determinaciones "objetivas" del flujo (recogida y medición de la cantidad o el peso de las secreciones nasales obtenidas en forma de gotas, mediante succión, con el uso de tiras de papel higroscópicas, etc.) y las puntuaciones subjetivas de la rinorrea anterior o posterior.

6.1.3.3. Alteraciones olfativas

La RSC se asocia a fluctuaciones del sentido del olfato que pueden deberse a obstrucción mucosa del nicho olfativo (pérdida de conducción) y/o a alteraciones degenerativas de la mucosa olfativa secundarias a la enfermedad o a su tratamiento (p. ej., intervenciones quirúrgicas repetidas).

La puntuación subjetiva del olfato se utiliza con frecuencia como método de evaluación. En las validaciones llevadas a cabo en un contexto clínico, se ha observado que las puntuaciones subjetivas correlacionan significativamente con el umbral olfativo objetivo y con los resultados de las pruebas cualitativas en sujetos normales, y en pacientes con rinosinusitis y otras patologías⁽⁴⁷⁷⁻⁴⁸⁰⁾. También se ha llegado a las mismas conclusiones en numerosos estudios clínicos sobre enfermedades distintas a la rinosinusitis (Categoría Ib de pruebas científicas).

6.1.3.4. Dolor y sensación de presión facial

Se ha observado que el dolor facial o dentario, especialmente si es unilateral, indica la posible presencia de una rinosinusitis maxilar aguda con retención de líquido en pacientes en los que se sospecha que sufren una infección, y se ha validado mediante pruebas de aspiración del seno maxilar⁽⁴⁵⁵⁾ o radiografías de los senos paranasales⁽⁴⁸¹⁾. La importancia del dolor facial como signo cardinal de la RSC también se ha puesto en duda⁽⁴⁸²⁾, ya que su carácter difuso y fluctuante hace que no exista una correlación clínica convincente del dolor facial y de la puntuación de la sensación de presión en relación con las evaluaciones objetivas. En pacientes con presunta infección, tanto aguda como crónica, se ha descrito que la localización del dolor facial y la imagen patológica (TC) del seno paranasal afectado correlacionan débilmente⁽⁴⁸³⁾. Sin embargo, en los estudios acerca de la calidad de vida específica de la enfermedad, en pacientes con rinosinusitis, también se han utilizado parámetros validados relacionados con el dolor facial⁽⁴⁶⁵⁾.

6.1.3.5. Evaluación general de la gravedad de la rinosinusitis

La evaluación general de la gravedad de la rinosinusitis se puede obtener tal cual, o en forma de índices globales de los síntomas, que son la suma de las puntuaciones de cada síntoma individual. Ambos métodos se usan habitualmente pero, según un antiguo estudio de validación para determinar la gravedad de la rinitis, las puntuaciones que indican la evolución de cada uno de los síntomas no se tendrían que combinar en un índice global, sino que se debería utilizar la evaluación global de la enfermedad del paciente⁽⁴⁸⁴⁾. Los métodos basados en la CdV han proporcionado cuestionarios validados que miden el impacto de los síntomas globales de la rinosinusitis sobre la vida cotidiana⁽⁴⁶¹⁾.

6.1.3.6. Cuestionario para la sinusitis crónica

El *Chronic Sinusitis Survey* (CSS, Cuestionario para la Sinusitis Crónica), de 6 elementos, es un método de determinación de resultados clínicos específicos para la sinusitis basado en la duración; contiene una sección sistémica y otra basada en la medicación⁽⁴⁸⁵⁾. Al igual que otros cuestionarios, es bastante más eficaz para determinar el impacto relativo de la RSC, en comparación con otras enfermedades, que para evaluar la mejoría después de una intervención terapéutica, pero puede ser un instrumento útil^(462,486) (Categoría IIb de pruebas científicas). Las puntuaciones medias de los síntomas de dolor, congestión, y drenaje mejoraron significativamente y el uso de medicaciones disminuyó también significativamente al cabo de un año de haberse llevado a cabo una intervención quirúrgica endoscópica en el seno frontal⁽⁴⁸⁷⁾.

6.1.3.7. Cuestionario específico para la rinosinusitis crónica

El *Chronic Rhinosinusitis Type Specific Questionnaire* (Cuestionario Específico para la Rinosinusitis Crónica) consta de tres formularios: en el Formulario 1 se recogen los datos de los síntomas nasales y sinusales antes del tratamiento, en el Formulario 2 los de la clasificación clínica de la sinusitis, y en el Formulario 3 los de los síntomas nasales y sinusales después de la intervención quirúrgica. Hoffman y cols. utilizaron este cuestionario en combinación con el SF-36 para estudiar los resultados clínicos después del tratamiento quirúrgico en pacientes con RSC; no obstante, su aplicación requiere un cierto tiempo⁽⁴⁸⁸⁾.

6.2. Exploración

6.2.1. Rinoscopia anterior

La rinoscopia anterior por ella misma no resulta adecuada, pero sigue siendo el primer paso que se tiene que dar en la exploración de un paciente afectado por una de estas enfermedades.

Tabla 6.1. Puntuaciones según la apariencia endoscópica

Característica	Situación basal y seguimiento
Pólipos nasales en el lado izquierdo (0, 1, 2, 3)	
Pólipos nasales en el lado derecho (0, 1, 2, 3)	
Edema en el lado izquierdo (0, 1, 2)	
Edema en el lado derecho (0, 1, 2)	
Secreción en el lado izquierdo (0, 1, 2)	
Secreción en el lado derecho (0, 1, 2)	
<i>Puntuaciones postoperatorias usadas sólo para la valoración de resultados</i>	
Cicatrices en el lado izquierdo (0, 1, 2)	
Cicatrices en el lado derecho (0, 1, 2)	
Costras en el lado izquierdo (0, 1, 2)	
Costras en el lado derecho (0, 1, 2)	
Puntuación total	

0 – Ausencia de PN;
 1 – PN únicamente en el meato medio;
 2 – PN más allá del meato medio pero que no obstruyen completamente la cavidad nasal;
 3 – PN que obstruyen completamente la cavidad nasal.
 Edema: 0 – ausente, 1 – ligero, 2 – intenso.
 Secreción: 0 – ausente, 1 – poco densa y transparente, 2 – muy densa y purulenta.
 Cicatrices: 0 – ausentes, 1 – ligeras, 2 – intensas.
 Costras: 0 – ausentes, 1 – ligeras, 2 – intensas.^(457,493)
 PN, pólipos nasales.

6.2.2. Endoscopia

Se puede llevar a cabo con o sin la aplicación de vasoconstrictores nasales, y se pueden obtener puntuaciones semicuantitativas⁽⁴⁵⁷⁾ de los pólipos, el edema, la rinorrea, la formación de costras, y la cicatrización (postoperatoriamente) (Tabla 6.1) en situación basal y a intervalos regulares tras las intervenciones terapéuticas (p. ej., a los 3, 6, 9, y 12 meses). Tiene un elevado índice de concordancia entre los distintos evaluadores⁽⁴⁸⁹⁾. Se han propuesto numerosos sistemas de estadificación para los PN⁽⁴⁹⁰⁻⁴⁹²⁾. Johansson observó que su propio método, que se basaba en el cálculo de la proyección porcentual de los pólipos de la pared lateral y del porcentaje del volumen de la cavidad nasal ocupado por pólipos, correlacionaba bien con un sistema de puntuación de 0-3. Sin embargo, no observaron que el tamaño de los pólipos correlacionase con los síntomas (Categoría III de pruebas científicas).

6.2.3. Citología, biopsia y estudio bacteriológico nasales

En general, no se ha conseguido demostrar que las citologías sean útiles para el diagnóstico de las rinosinusitis, aunque para descartar afecciones más graves y de peor pronóstico, como las neoplasias y las vasculitis, puede estar indicada la práctica de una biopsia.

Diversos estudios microbiológicos⁽⁴⁹⁴⁻⁴⁹⁸⁾ (Categoría IIb de pruebas científicas) han demostrado que existe una correlación razonable entre las muestras tomadas del meato medio con control endoscópico y las obtenidas por punción, lo que permite la confirmación microbiológica tanto del agente patógeno como de su respuesta al tratamiento (Tabla 6.2). Según un metaanálisis en el que se comparó entre el cultivo del meato medio dirigido endoscópicamente y la punción del seno maxilar en las infecciones agudas de dicha estructura anatómica, la primera técnica tiene una precisión del 87% y un límite inferior del intervalo de confianza del 81,3%⁽⁴⁹⁹⁾.

6.2.4. Técnicas de imagen

La radiografía simple de los senos tiene poca sensibilidad y una utilidad limitada para el diagnóstico de la rinosinusitis debido al elevado número de resultados falsos positivos y falsos negativos⁽⁵⁰¹⁻⁵⁰³⁾. A pesar de ello, puede ser útil para documentar la existencia de RSA en los estudios.

En la década de los 70 del siglo XX se propugnó la transiluminación como método de cribado barato y eficaz para las afecciones sinusales⁽⁵⁰⁴⁾, pero su falta de sensibilidad y de especificidad hacen que sea poco fiable para el diagnóstico de la rinosinusitis⁽⁵⁰⁵⁾.

Las ecografías sinusales también son poco sensibles y de limitada utilidad para el diagnóstico de las rinosinusitis debido al elevado número de falsos positivos y negativos en sus resultados. No obstante, en manos de un observador experto su utilidad en el diagnóstico de la RSA es comparable a la de la radiografía simple^(41,506,507).

La TC es la técnica de obtención de imágenes de elección para confirmar la extensión y la localización anatómica de la afección. Sin embargo, no se ha de usar como primer paso en el diagnóstico de la enfermedad, excepto en el caso de que exista clínica unilateral u otros signos de alarma, sino para corroborar la evolución clínica y la exploración endoscópica después del fracaso del tratamiento médico. Se indicado que la visualización de la anatomía del complejo nasosinusal es como mínimo tan importante como la confirmación de la presencia de cambios inflamatorios⁽⁵⁰⁸⁻⁵¹⁰⁾. Se pueden encontrar considerables diferencias étnicas e interindividuales⁽⁵¹¹⁾. Se han descrito numerosos protocolos, y recientemente se ha intentado mejorar la definición a la vez que se reduce la dosis de radiación⁽⁵¹²⁾.

Tabla 6.2. Estudios bacteriológicos sobre la rinosinusitis; correlación entre el meato medio y el seno maxilar

Autor	Núm. de muestras	Tipo de rinosinusitis	Técnica	Concordancia
Gold y Tami, 1997 ⁽⁴⁹⁵⁾	21	Crónica	Comparación entre punción endoscópica (MM) y aspiración maxilar durante la CENS	85,7%
Klossek y cols., 1998 ⁽⁴⁹⁴⁾	65	Crónica	Comparación entre muestra endoscópica (MM) y aspiración maxilar durante la CENS	73,8%
Vogan y cols., 2000 ⁽⁴⁹⁶⁾	16	Aguda	Comparación entre muestra endoscópica (MM) y punción del seno maxilar	93%
Casiano y cols., 2001 ⁽⁴⁹⁷⁾	29	Aguda (cuidados intensivos)	Comparación entre cultivo tisular endoscópico (MM) y punción del seno maxilar	60%
Talbot y cols., 2001 ⁽⁵⁰⁰⁾	46	Aguda	Comparación entre muestra endoscópica (MM) y punción del seno maxilar	90,6%
Joniau y cols., 2005 ⁽⁴⁹⁸⁾	26	Aguda	Comparación entre muestra endoscópica (MM) y punción del seno maxilar	88,5%

CENS: cirugía endoscópica nasosinusal; MM: meato medio.

La RMN no es el método de obtención de imágenes principal para la evaluación de la RSC. Normalmente, se reserva junto con la TC para el estudio de afecciones más graves como las neoplasias.

Se ha descrito una variedad de sistemas basados en exploraciones mediante TC para la determinación del estadio de la enfermedad que utilizan graduaciones de 0 a 4 y son de diversa complejidad^(59,490,513-517).

El sistema de Lund-MacKay asigna una puntuación de 0 a 2 según la opacificación ausente, parcial o completa de cada sistema sinusal y del complejo ostiomeatal, con lo que se obtiene una puntuación máxima de 12 en cada lado (Tabla 6.3)⁽⁴⁹⁰⁾.

Tabla 6.3. Sistema de puntuación de la TC⁽⁴⁹⁰⁾

<i>Sistema sinusal</i>	<i>Izquierda</i>	<i>Derecha</i>
Maxilar (0, 1, 2)		
Etmoides anterior (0, 1, 2)		
Etmoides posterior (0, 1, 2)		
Esfenoideo (0, 1, 2)		
Frontal (0, 1, 2)		
Complejo ostiomeatal (sólo 0 ó 2)*		
Puntuación total		

0 - sin anomalías; 1 - opacificación parcial; 2 - opacificación total.

*0 - sin obstrucción; 2 - obstruido

Este sistema se ha validado en diversos estudios⁽⁵¹⁸⁾ (Categoría IIb de pruebas científicas) y el *Rhinosinusitis Task Force Committee of the American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery* (Comisión del Grupo de Trabajo sobre Rinosisinitis de la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello) lo adoptó en 1996⁽⁹⁾. Las puntuaciones obtenidas mediante TC y endoscopia correlacionan bien⁽⁵¹⁹⁾, pero la correlación entre los datos obtenidos con la TC y las puntuaciones sintomáticas es poco consistente, por lo que no es un buen indicador de los resultados clínicos^(133,520,521) (Categoría IIb de pruebas científicas). Sin embargo, Wabnitz y sus colegas sí que encontraron una correlación entre las puntuaciones obtenidas mediante EVA y las observaciones mediante TC, pero no entre estas últimas y las correspondientes a la CdV según la *Chronic Sinusitis Score* (Puntuación de Sinusitis Crónica)⁽⁵²²⁾. Bhattacharyya, al comparar tres sistemas de estadiificación con el *Rhinosinusitis Symptom Inventory* (Inventario de Síntomas de Rinosisinitis)⁽⁵²³⁾, observó que la puntuación Lund era la que mejor correlacionaba con las puntuaciones nasales, aunque el grado en que lo hacía era bajo.

Cabe indicar que se han encontrado de forma fortuita alteraciones en las exploraciones de hasta una quinta parte de la población "normal"⁽⁶⁴⁾. Se han obtenido puntuaciones LM medias de 4,26 en adultos⁽⁵²⁴⁾ y de 2,81 en niños de 1 a 18 años de edad⁽⁵²⁵⁾. Por otro lado, por motivos éticos, generalmente sólo se realiza una TC postoperatoriamente cuando existen problemas persistentes. Por ello, la estadiificación o la puntuación mediante TC sólo debe considerarse como un criterio de inclusión en los estudios y no como una valoración de resultados.

6.2.5. Función mucociliar

6.2.5.1. Aclaramiento nasomucociliar

Desde hace casi 30 años disponemos de técnicas basadas en el uso de sacarina, de colorantes, o de partículas radioactivas para determinar el tiempo de tránsito mucociliar⁽⁵²⁶⁻⁵²⁸⁾; estas técnicas permiten reconocer la presencia de alteraciones precoces de la homeostasis rinosinusal. Aunque se trata de una medida en bruto, tiene la ventaja de que implica a todo el sistema mucociliar y es útil si su resultado es normal (< 35 minutos). Sin embargo, si se prolonga más de lo normal, no establece ninguna diferencia entre las causas primarias o secundarias de disfunción ciliar.

El aclaramiento nasomucociliar también se ha determinado mediante el uso de una mezcla de polvo de carbón vegetal y sacarina al 3%, y así se ha observado que en los pacientes con RSC este parámetro está retrasado en comparación con los sujetos normales, los cornetes inferiores hipertróficos y las desviaciones septales⁽⁵²⁹⁾.

6.2.5.2. Frecuencia del batido ciliar.

En diversos estudios para evaluar el resultado terapéutico^(532,533), se han usado mediciones específicas de la actividad ciliar, mediante el uso de un microscopio de contraste de fases provisto de célula fotométrica^(530,531) (Categoría IIb de pruebas científicas). El intervalo normal para el cornete inferior es de más de 8 Hz. Estas técnicas, no obstante, sólo están disponibles en algunos centros, de modo que es a éstos a los que se deberán derivar los niños en los que se sospeche de un cuadro de discinesia ciliar primaria (DCP). El método de referencia final para la evaluación de la función ciliar son las técnicas de cultivo durante seis semanas⁽⁵³⁴⁾.

6.2.5.3. Microscopia electrónica

Se puede utilizar para confirmar la presencia de trastornos hereditarios específicos de los cilios, como la DCP.

6.2.5.4. Óxido nítrico

Este metabolito que se detecta en las vías respiratorias superiores e inferiores es un indicador sensible de la presencia de inflamación y de disfunción ciliar, ya que su cantidad aumenta en la primera y disminuye en la segunda. No necesita mucha cooperación por parte del paciente y se realiza de manera rápida y fácil mediante técnicas de quimioluminiscencia, pero por el momento, la posibilidad de disponer del equipo de medición restringe su uso. La mayor parte del óxido nítrico se forma en los senos paranasales (tórax < 20 partes por billón [ppb], cavidad nasal 400-900 ppb, senos paranasales 20-25 partes por millón [ppm], si se utiliza un analizador de óxido nítrico gaseoso Logan Sinclair LR 2000 [los valores pueden diferir con aparatos distintos]). Cantidades inferiores a 100 ppm en el tracto respiratorio superior y a 10 ppm en el inferior serían altamente sospechosas de la presencia de una DCP. No obstante, aunque la detección de cantidades muy bajas en las fosas nasales puede indicar la existencia de una DCP, también pueden ser consecuencia de una obstrucción sinusal significativa (p. ej., una RSC grave con PN). Por contra, el que las concentraciones sean elevadas sugiere que existe una inflamación nasal, pero con permeabilidad ostiomeatal⁽⁵³⁵⁾ (Categoría IIb de pruebas científicas). Se la podría usar como medida de los resultados clínicos después del tratamiento⁽⁵³⁶⁾ (Categoría IIa de pruebas científicas). No obstante, recientemente se han evaluado algunos resultados contradictorios sobre el papel del NO en la inflamación nasal⁽⁶¹¹⁾.

6.2.6. Evaluación de la vía aérea nasal

6.2.6.1. Flujo máximo inspiratorio nasal

Esta prueba barata, rápida y sencilla es una estimación útil del flujo aéreo, que se puede realizar a domicilio o en el medio hospitalario. Sin embargo, valora ambos lados a la vez y su utilidad para la valoración directa de la RSC es escasa. Se puede usar para evaluar la reducción global del flujo en la PN y sus resultados coinciden bien con los de la rinomanometría^(537,538) (Categoría IIB de pruebas científicas). En la actualidad se dispone de datos normativos correspondientes a una población de sujetos adultos de raza caucásica⁽⁵³⁹⁾. El flujo espiratorio máximo se usa con menor frecuencia, ya que se expulsa secreción mucosa a la mascarilla; además, la técnica se puede asociar a disfunción de la trompa de Eustaquio.

Por otro lado, en pacientes con rinitis perenne no infecciosa y no alérgica, al practicarse de forma repetida determinaciones del flujo inspiratorio nasal máximo (PNIF) se observó un aumento breve pero estadísticamente significativo en la resistencias al flujo aéreo en comparación con los sujetos de control, lo cual sugiere la participación de un mecanismo neuronal⁽⁵⁴⁰⁾.

6.2.6.2. Rinomanometría (anterior activa y posterior)

La determinación de la resistencia de la vía aérea nasal a través de la valoración del flujo nasal a presión constante también tiene una utilidad limitada en la RSC con o sin PN, pero puede ser útil para confirmar que la mejoría de la congestión nasal se debe a la reducción de la inflamación en el meato medio y no de la obstrucción mecánica⁽⁵³²⁾ (Categoría IIB de pruebas científicas).

6.2.6.3. Rinometría acústica

La distorsión de una onda sonora debida a la configuración nasal permite cuantificar la superficie en un punto determinado de la cavidad nasal y, a partir de estos datos, se puede calcular el volumen. Se puede usar para poner de manifiesto cambios sutiles en respuesta a intervenciones tanto médicas como quirúrgicas^(536,538,541,542) (Categoría IIA de pruebas científicas).

6.2.6.4. Rinoestereometría

Esta técnica también mide los cambios sutiles del edema de la mucosa, principalmente en el cornete inferior^(543,544) (Categoría IIB de pruebas científicas), por lo que no tiene una aplicación directa para valorar la RSC.

6.2.7. Sentido del olfato

6.2.7.1. Determinación del umbral

El umbral del sentido del olfato se ha determinado en diversos estudios^(533,541,545-547) mediante la presentación de diluciones seriadas de sustancias olorosas puras (p. ej., feniletil-metil-etil-carbinol) (Categoría IIB de pruebas científicas).

6.2.7.2. Otras pruebas cuantitativas del sentido del olfato

Las pruebas del tipo "rascar y oler", que utilizan tarjetas impregnadas con sustancias olorosas microencapsuladas⁽⁵⁴⁸⁾, se han aplicado en estudios de RSC tanto con como sin PN⁽⁵³⁸⁾. También se puede usar la *Zurich Smell Diskette Test* (Prueba del Olfato con Disquetes de Zurich), que es más burda pero tiene la ventaja de que sus elementos se representan gráficamente^(549,550). Otro método, también con fundamento nacional, es la *Barcelona Smell Test* (Prueba del Olfato de Barcelona), que se compone de 24 sustancias olorosas y se ha comparado con la *Zurich Smell Diskette Test*⁽⁴⁸⁰⁾. Existen otras pruebas más complejas⁽⁵⁵¹⁾, como por ej. las tiras de oler "*Sniff 'n' sticks*", que sólo se usan en investigación. Recientemente se ha ide-

ado una prueba combinada de detección e identificación por encima del umbral, para usarla como instrumento transcultural en la población europea. Los resultados de esta última se presentan en el Apéndice⁽⁵⁵²⁾ (Categoría III de pruebas científicas).

En el Apéndice también se mencionan algunas pruebas del sentido del olfato que están comercializadas y ya han sido validadas.

6.2.8. Ácido acetilsalicílico y otras pruebas de provocación

Se han llevado a cabo estudios objetivos para diferenciar grupos de pacientes según la gravedad o la etiología de la rinosinusitis, mediante el uso de pruebas de provocación nasal con histamina o metacolina^(553,554), que indican la hiperreactividad de la mucosa. Estas pruebas permiten diferenciar entre subpoblaciones de pacientes de un modo estadísticamente significativo pero, debido al solapamiento importante de los resultados, en la evaluación de la gravedad de las rinitis no han logrado alcanzar una posición equivalente a la que ocupan, por ejemplo, las pruebas de provocación bronquial en el diagnóstico del asma.

Es importante establecer el diagnóstico de hipersensibilidad frente al AAS, ya que ello implica la existencia de una larga lista de medicamentos que el paciente no debe tomar porque corre el riesgo de sufrir reacciones graves. Supone también el diagnóstico de un tipo particular de asma y de afectación nasosinusal y permite la aplicación de un tratamiento específico (desensibilización frente al AAS). La prueba de provocación con AAS por vía oral se introdujo en la práctica clínica a principios de los años 70 del siglo XX⁽⁵⁵⁵⁾. En 1977, S. Bianco presentó una prueba basada en la exposición por vía inhalatoria que era más rápida y segura que la oral (a diferencia de esta última, no inducía reacciones sistémicas), aunque también menos sensible^(559,561). A finales de los años 80 del siglo XX se empezó a utilizar la prueba de provocación por vía nasal^(562,563), que se recomienda especialmente para pacientes con síntomas predominantemente nasales o para aquéllos en los que están contraindicadas las pruebas orales o por vía inhalatoria por la gravedad de su afectación asmática. Si la prueba de provocación por vía nasal es negativa se tiene que llevar a cabo una por vía oral. El acetilsalicilato de lisina, la única forma realmente soluble del AAS es el fármaco que se debe utilizar para ambas vías respiratorias. Los protocolos para la práctica de las pruebas se han revisado recientemente de forma detallada⁽⁵⁶⁴⁾. La sensibilidad y la especificidad de las pruebas se muestran en la Tabla 6-4.

6.2.9. Determinaciones analíticas: la proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR), conocida desde 1930, pertenece al grupo de las proteínas de respuesta de fase aguda. Sus principales propiedades son su corta vida media (6-8 horas), su rápida respuesta (en el plazo de 6 horas), y la considerable elevación de sus concentraciones (500 veces por encima del valor normal) después de una lesión. Activa la vía clásica del complemento y, en consecuencia, induce la opsonización de las bacterias. Diversos estudios han demostrado que el valor de la PCR es útil en el diagnóstico de las infecciones bacterianas⁽⁵⁶⁵⁾. No obstante, en los pacientes supuestamente afectados por una enfermedad infecciosa, la

Tabla 6-4. Diagnóstico de hipersensibilidad frente al ácido acetilsalicílico

Anamnesis ±	Sensibilidad de la provocación (%)	Especificidad (%)
Oral	77	93
Bronquial	77	93
Nasal	73	94

observación de cifras de PCR de hasta 100 mg/l es compatible con la presencia de todo tipo de microorganismos (bacterias, virus, hongos, y protozoos)⁽⁵⁶⁶⁾.

Las determinaciones secuenciales de la PCR tienen más valor diagnóstico que una sola valoración y los cambios de esta proteína reflejan a menudo la evolución clínica. Cuando se la usó en la medicina general, se observó que el valor diagnóstico de la PCR fue elevado en los adultos con neumonía, sinusitis y amigdalitis. La determinación de las cifras de la PCR es una prueba diagnóstica importante, pero no debería emplearse sola, sino junto con los datos de la historia clínica y de la exploración del paciente⁽⁵⁶⁷⁾.

La aplicación más fiable de la PCR es para descartar una infección bacteriana: para ello, se tienen que obtener dos determinaciones inferiores a 10 mg/l separadas por un intervalo de 8-12 horas⁽⁵⁶⁸⁾.

6.3. Calidad de vida

Durante la última década, se ha prestado más atención no sólo a los síntomas sino también a la CdV del paciente⁽⁴⁶²⁾ o, mejor dicho, la calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS). Los cuestionarios de CdV pueden proporcionar una evaluación del estado de salud general (genéricos) o específico de una enfermedad. Sin embargo, es interesante señalar que la intensidad de los síntomas y signos nasales no siempre correlaciona con las escalas de CdV^(522,568) (Categoría IIB de pruebas científicas).

6.3.1. Métodos genéricos para evaluar el estado de salud general

Las determinaciones generales (genéricas) permiten comparar a las personas que padecen RSC con otros grupos de pacientes. El *Medical Outcomes Study Short Form 36* (SF36, Formulario Breve de 36 elementos para el Estudio de los Resultados Médicos⁽⁴⁶³⁾) es, con mucho, el método más usado y bien validado, y se ha aplicado en la RSC antes y después de una intervención quirúrgica^(536,569) (Categoría IIA, IIB de pruebas científicas). Consta de 8 grupos o dominios: actividad física, limitación física para las actividades habituales, dolor, estado de salud general, vitalidad, actividad social, limitación emocional para las actividades habituales, y salud mental. También se dispone de otras muchas determinaciones genéricas⁽⁴⁶⁴⁾. Por ejemplo, en los estudios sobre sinusitis se han utilizado el *EuroQoL*, el *Short Form-12* (Formulario Breve de 12 elementos), y la *Quality of Well-Being Scale* (Escala de Calidad del Bienestar)⁽⁵⁷⁰⁾.

El *Glasgow Benefit Inventory* (Inventario de beneficios de Glasgow) también se ha aplicado a la evaluación de la rinosinusitis crónica y su tratamiento⁽⁵⁷¹⁾, al igual que los cuestionarios *EuroQoL* y de dolor de McGill^(572,573).

6.3.2. Métodos específicos para evaluar el estado de salud (véase también el Apéndice)

Se han publicado diversos cuestionarios específicos para evaluar la calidad de vida en la RSC. En estos cuestionarios se incluye la evaluación de síntomas específicos de la rinosinusitis: cefalea, dolor/sensación de presión facial, rinorrea anterior/posterior, y congestión nasal. Los cuestionarios específicos para enfermedades concretas normalmente se utilizan para medir las respuestas a intervenciones en el contexto de aquella enfermedad. Normalmente son más sensibles que los instrumentos generales para la evaluación del estado de salud.

6.3.2.1. Determinación de resultados clínicos en la rinosinusitis

La *Rhinosinusitis Outcome Measure* (RSOM, Determinación de Resultados Clínicos en la Rinosinusitis) contiene 31 elementos distribuidos en siete grupos o dominios y se necesitan unos 20 minutos para completarla⁽⁵⁷⁴⁾. Este instrumento está bien validado y permite la medición de la gravedad de los síntomas y la importancia para el paciente. No obstante, las escalas de gravedad y de importancia hacen que el cuestionario sea relativamente difícil de cumplimentar para el paciente⁽⁵⁷⁵⁾. En algunos estudios médicos se ha utilizado la RSOM-31⁽⁵⁷⁶⁾.

6.3.2.2. Determinación de resultados clínicos nasosinusales de 20 elementos

El *Sinonasal Outcome Test 20* (SNOT-20, Determinación de Resultados Clínicos Nasosinusales de 20 elementos) es un instrumento modificado que se ha validado y es sencillo de aplicar⁽⁴⁶⁵⁾. Se lo ha utilizado en diversos estudios tanto médicos como quirúrgicos^(536,577) (Categoría Ib, IIB de pruebas científicas). No obstante, tiene el inconveniente de que carece de preguntas sobre la obstrucción nasal y la pérdida de los sentidos del olfato y del gusto. El SNOT-22 contiene estas preguntas, pero no está validado. Los resultados en este cuestionario fueron el criterio principal de valoración en la investigación más grande realizada hasta la fecha sobre el tratamiento quirúrgico de la RSC con o sin PN⁽⁵²⁰⁾.

6.3.2.3. Determinación de resultados clínicos nasosinusales de 16 elementos

El *Sinonasal Outcome Test 16* (SNOT-16, Determinación de Resultados Clínicos Nasosinusales de 16 elementos) es otro instrumento para evaluar la calidad de vida específica de la rinosinusitis⁽⁵⁷⁸⁾.

6.3.2.4. Índice de la incapacidad debida a la rinosinusitis

El *Rhinosinusitis Disability Index* (RSDI, Índice de la Incapacidad debida a la Rinosinusitis) es un cuestionario validado de 30 elementos, en el que se pide al paciente que relacione los síntomas nasales y sinusales con las limitaciones específicas para llevar a cabo actividades cotidianas^(461,579). Por el tipo de preguntas que contiene, se parece a la RSOM-31. Es sencillo y rápido de responder, pero no permite que el paciente indique sus síntomas más importantes. No obstante, contiene algunas preguntas generales similares a las del SF-36.

6.3.2.5. Cuestionario sobre la calidad de vida en la rinoconjuntivitis

El *Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire* (RQLQ, Cuestionario sobre la Calidad de vida en la Rinoconjuntivitis) está bien validado, pero se centra específicamente en la alergia y no se lo ha validado para la RSC con o sin PN⁽⁵⁸⁰⁾.

El RQLQ(s) es una versión estandarizada más moderna que se utilizó, por ejemplo, en un estudio de la RSC mediante lavados nasales⁽⁵⁸¹⁾.

6.3.2.6. RhinoQoL

El RhinoQoL es un instrumento específico para la sinusitis que mide la frecuencia de los síntomas, y las molestias y el impacto que causan. Se puede utilizar para las sinusitis tanto agudas como crónicas⁽⁵⁸²⁾.

6.3.2.7. Índice de utilidad aplicado a los síntomas de la rinitis

El *Rhinitis Symptom Utility Index* (RSUI, Índice de Utilidad aplicado a los Síntomas de la Rinitis) consiste en diez preguntas relativas a la intensidad y a la frecuencia de la congestión/obstrucción nasal, la rinorrea, los estornudos, el prurito ocular, el lagrimeo, y

el picor de nariz o garganta. Se lo ha diseñado para los estudios de coste-eficacia. Su escasa reproducibilidad a las dos semanas probablemente refleja la variabilidad diaria de la rinitis⁽⁵⁸³⁾.

6.3.2.8. SN-5

El SN-5 es un instrumento de CdVRS validado que se puede utilizar para medir la CdV de los niños en relación con los síntomas nasosinusales crónicos^(584,585). El SN-5 tiene cinco dominios: infección sinusal, obstrucción nasal, síntomas de alergia, malestar emocional, y limitación de las actividades. La información necesaria para responder el cuestionario la proporciona uno de los cuidadores del niño.

6.3.3. Resultados

6.3.3.1. Cuestionarios genéricos de enfermedad

En tres estudios llevados a cabo con el SF-36 genérico, se compararon las puntuaciones de los pacientes con RSC con las de una población sana. Los resultados pusieron de manifiesto la existencia de diferencias estadísticamente significativas en siete de los ocho dominios^(572,586,587). Según dos estudios, los pacientes con RSC presentan más dolor corporal y peor funcionamiento social que, por ejemplo, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca congestiva, o dolor dorsal^(572,588).

En un ensayo clínico con asignación al azar diseñado para investigar los efectos del filgastim se utilizaron el EuroQoL, el SF-36, y el cuestionario de dolor de McGill. Los resultados basales confirmaron que la CdV del paciente era inferior a la normal y sugirieron que el grupo tratado activamente experimentó una mejoría (aunque no fue significativa)⁽⁵⁷²⁾.

Los efectos del tratamiento quirúrgico se han estudiado mediante la aplicación de cuestionarios genéricos de forma preoperatoria y, normalmente, tres, seis, o 12 meses después de la intervención^(512,573,587). Según el cuestionario SF-36, seis meses después de la intervención endoscópica sinusal, se vuelve a la normalidad en los ocho dominios, y este estado se mantiene a los 12 meses⁽⁵⁶⁹⁾. En un estudio de Gliklich y Metson, la cirugía sinusal indujo mejorías significativas en forma de reducción de los síntomas y las medicaciones necesarias⁽⁴⁸⁶⁾. En seis categorías de un total de ocho se observaron mejorías significativas del estado de salud general, y en la mayoría de los casos se alcanzaron valores próximos a los normativos. El tratamiento con corticosteroides por vía oral también tuvo efectos similares sobre la CdVRS según los resultados del SF-36⁽⁵⁸⁷⁾.

Radene y cols. usaron un cuestionario genérico SF-36 para estudiar la CdV en pacientes con PN⁽⁵⁶⁸⁾. El impacto de la PN sobre la CdV fue mayor que el de otras afecciones (p. ej., la rinitis perenne). El tratamiento mejoró significativamente los síntomas y la CdV de los pacientes con PN. En pacientes asmáticos con PN masiva, la CENS mejoró la respiración nasal y la CdV, y redujo significativamente el uso de medicaciones antiasmáticas⁽⁵⁸⁹⁾.

En un estudio reciente, se utilizaron los cuestionarios SF-36 y de dolor de McGill para evaluar los efectos de la cirugía radical sobre la CdV en 23 pacientes sometidos a intervenciones de Denker. Se registraron mejorías significativas en la mayoría de los dominios de ambos cuestionarios en la fase postoperatoria y al cabo de uno y de dos años en comparación con la situación basal⁽⁵⁷³⁾.

6.3.3.2. Cuestionarios específicos de enfermedad

En el seguimiento de los pacientes tras una intervención quirúrgica del seno etmoideo, tiene más sensibilidad un cuestionario específico de la enfermedad que uno general⁽⁴⁸⁵⁾. El 76% de los pacientes experimentó un alivio de los síntomas por lo menos en dos de los dominios estudiados después de una intervención de CENS⁽⁴⁵⁹⁾.

A pesar de las similitudes en las determinaciones objetivas relativas a las enfermedades, las mujeres obtuvieron puntuaciones de CdV significativamente peores antes y después de la intervención de CENS según el cuestionario RSDI⁽⁵⁹⁰⁾.

El cuestionario RSOM se utilizó en un estudio para comparar los efectos de un tratamiento con 50 mg diarios de prednisona durante 14 días con los del placebo⁽⁵⁷⁶⁾. Se registraron mejoras significativas en la puntuación total de la RSOM tanto para el tratamiento activo como para el placebo (53% frente a 21%). No obstante, en el subconjunto de puntuaciones específicamente nasales de la RSOM (seis parámetros) sólo hubo mejoras significativas en el grupo de la prednisona.

En un estudio reciente, se distribuyó al azar a 90 pacientes con RSC/PN en dos grupos de tratamiento: cirugía endoscópica sinusal, o administración de un macrólido (p. ej., eritromicina) durante tres meses⁽⁵³⁶⁾. En las visitas de seguimiento de los pacientes a los 3, 6, 9, y 12 meses se evaluaron diversos parámetros (intensidad de los síntomas nasales según una escala visual analógica, SNOT-20, SF-36, mediciones del óxido nítrico en el aire espirado de las vías respiratorias superiores e inferiores, rinometría acústica, prueba de la eliminación de sacarina, y endoscopia nasal, entre otros). Se asignó al azar a 45 pacientes a cada una de las dos ramas del estudio; al cabo de un año, se pudieron analizar los datos correspondientes a 38 pacientes de la rama del tratamiento médico y a 40 pacientes de la del grupo quirúrgico. Todos los parámetros subjetivos y objetivos mejoraron ($p < 0,01$), pero no se observaron diferencias entre el grupo del tratamiento médico y el del quirúrgico, excepto en el volumen nasal total medido con rinometría acústica, que fue mayor en este último. Este estudio demuestra la utilidad de los parámetros de valoración objetivos para confirmar las impresiones subjetivas (Categoría Ib de pruebas científicas).

En un estudio de cohortes multicéntrico y prospectivo en el que participaron 3.128 pacientes adultos a los que se les iba a tratar quirúrgicamente su RSC/PN, se comparó la CdVRS a los 12 y a los 36 meses de la intervención mediante un cuestionario SNOT-22, que es una modificación no validada del SNOT-20 basada en la adición de dos preguntas sobre el bloqueo nasal y el sentido del gusto y del olfato. Según el SNOT-22, hubo una mejoría significativa tras la intervención que no cambió entre los 12 y los 36 meses⁽⁵²⁰⁾. No obstante, con este instrumento no se pudo demostrar que el vaciado sinusal ampliado fuera mejor que la polipectomía "simple".

Hoy en día, disponemos de numerosos cuestionarios de CdVRS genéricos y específicos para enfermedades para utilizar en los estudios sobre rinosinusitis. No obstante, la mayoría de estos instrumentos aún no están validados. La CdV es un parámetro que se utiliza hace relativamente poco tiempo en la evaluación del impacto de la enfermedad y de la eficacia del tratamiento. Cuando en los estudios sobre rinosinusitis se determinaron los efectos del tratamiento médico o quirúrgico, se consideró que la CdV era un criterio de valoración importante, ya que

difiere de los parámetros clásicos para evaluar los síntomas de dicha enfermedad. En diversos estudios, se ha demostrado que la RSC altera significativamente la CdV (Categoría Ib de pruebas científicas)^(465,572,584,591,592), y que este parámetro de evaluación mejora significativamente con el tratamiento (Categoría IIb de pruebas científicas)^(459,486,585,587,593,594).

7. Tratamiento

7.1. Tratamiento de la rinosinusitis con corticoides

Con la introducción de los glucocorticoides tópicos ha mejorado el tratamiento de las enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias superiores (rinitis, poliposis nasal [PN]) e inferiores (asma). La eficacia clínica de los glucocorticoides depende en parte de su capacidad para reducir la infiltración de las vías respiratorias por eosinófilos, evitando que aumente su viabilidad e impidiendo su activación. Los glucocorticoides, tanto tópicos como sistémicos, pueden afectar a la función eosinofílica al reducir directamente la viabilidad y la activación de estas células^(370,427,595,596), o reducir de forma indirecta la secreción de citocinas quimiotácticas por parte de la mucosa nasal y de las células epiteliales de los pólipos^(368,597-599). La potencia de estos efectos es menor en los PN que en la mucosa nasal, y este dato sugiere que en la rinosinusitis crónica (RSC) con PN existe una resistencia inflamatoria inducida frente al tratamiento con corticoides^(596,597).

La acción biológica de los glucocorticoides está mediada por la activación de receptores intracelulares para estos compuestos (RG)⁽⁶⁰⁰⁾, que se expresan en numerosos tejidos y células⁽⁶⁰¹⁾. Se han identificado dos isoformas humanas de RG (RG α y RG β), que se originan a partir del mismo gen mediante empalme alternativo del transcrito primario del RG⁽⁶⁰²⁾. Cuando se une a la hormona, el RG α estimula la transcripción de genes antiinflamatorios o inhibe la de genes proinflamatorios; la mayoría de los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides mediados por el RG dependen de interacciones proteína-proteína entre este último y factores de transcripción (p. ej., AP-1 y NF- κ B). La isoforma RG β no se une a los corticoides pero puede interferir con la función del RG*. Son diversos los mecanismos que explicarían la resistencia a los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides (p. ej., expresión excesiva del RG β o insuficiente del RG α). En pacientes con PN se ha observado que existe un aumento de la expresión del RG β ^(603,604), aunque también se ha establecido la hipótesis de que la regulación a la baja de las cifras RG* después del tratamiento con glucocorticoides^(605,606) sería una posible explicación para el fenómeno de la resistencia secundaria a estos compuestos.

Teóricamente, se puede esperar que los corticoides ejerzan su efecto antiinflamatorio tanto en la RS no alérgica (es decir, infecciosa) como en la alérgica. De esta manera, también se observa eosinofilia tisular en la RSC⁽²⁵⁹⁾.

Indicaciones de los corticoides en la rinosinusitis:

- Rinosinusitis aguda (RSA);
- Tratamiento preventivo en la RSA recurrente;
- RSC sin PN;
- RSC con PN;
- Tratamiento postoperatorio de la RSC con o sin PN;

7.1.1. Rinosinusitis aguda

En la mayoría de los estudios sobre el uso de corticoides en la RSA se han determinado los efectos de dichos fármacos por vía tópica como coadyuvantes al tratamiento con antibióticos. Hace muy poco que se ha publicado un estudio en el que se comparaba el tratamiento con corticoides tópicos en forma de monoterapia con la administración de antibióticos.

7.1.1.1. Corticoides tópicos en monoterapia en la rinosinusitis aguda Recientemente, se ha utilizado el furoato de mometasona (FM) en el tratamiento de la RSA y comparado con la amoxicilina y el placebo⁽⁶⁰⁷⁾. La administración de 200 μ g de FM dos veces al día mejoró las puntuaciones sintomáticas de un modo más eficaz que el tratamiento con placebo o con amoxicilina. Las pautas de FM administrada una sola vez al día también fueron superiores al placebo, pero no a la amoxicilina. En este estudio con asignación al azar y a doble ciego participaron 981 sujetos. Ha sido la primera investigación clínica en la que se ha demostrado que la administración de corticoides tópicos dos veces al día en forma de monoterapia es eficaz en el tratamiento de la RSA y obtiene mejores resultados que la de amoxicilina también dos veces al día.

7.1.1.2. Corticoides tópicos como coadyuvantes en la rinosinusitis aguda

En un estudio a doble ciego y con asignación al azar en el que participaron pacientes derivados para la práctica de cirugía sinusal porque presentaban una sinusitis maxilar crónica o aguda recurrente, Qvarnberg y cols.⁽⁶⁰⁸⁾ evaluaron los efectos clínicos de la budesonida (BUD)/placebo como complemento de la eritromicina y del lavado sinusal. Se administró tratamiento durante 3 meses a 20 pacientes sin PN distribuidos en dos grupos. La administración de BUD mejoró significativamente los síntomas nasales, y el dolor y la sensibilidad faciales. En la exploración radiológica, no se observaron mejoras significativas del engrosamiento nasal. Los resultados clínicos finales no difirieron entre los grupos. No se apreciaron efectos colaterales debidos al tratamiento. En este estudio no es posible distinguir entre la RSC y la RSA, pero todos los pacientes habían presentado de forma intermitente "episodios de sinusitis durante los dos últimos años".

En un estudio multicéntrico, Metzger y cols.⁽⁶⁰⁹⁾ administraron flunisolida como coadyuvante al tratamiento con amoxicilina más clavulanato potásico en pacientes con RSA o RSC durante tres semanas, y luego durante cuatro semanas adicionales en forma de monoterapia. La puntuación con la que se evaluaba la eficacia global fue mayor en los pacientes tratados con flunisolida que en los que recibieron placebo ($p = 0,007$) después de las tres semanas y después de las cuatro semanas adicionales ($p = 0,08$). No se observaron diferencias en las radiografías simples, pero los recuentos de células inflamatorias fueron significativamente menores en el grupo de la flunisolida que en el placebo.

Barlan y cols.⁽⁶¹⁰⁾ utilizaron BUD como coadyuvante al tratamiento con amoxicilina más clavulanato potásico durante tres semanas en un estudio con asignación al azar y controlado con placebo en el que participaron niños con RSA. Al final de la segunda semana mejoró la tos y la secreción nasal en el grupo tratado con BUD ($p < 0,05$ para ambos síntomas en comparación con el placebo). Al final de la tercera semana no se registraron diferencias entre los grupos.

Meltzer y cols.⁽⁶¹¹⁾ administraron 400 μ g de furoato de mometasona (FM) a 200 pacientes con RSA y placebo a otros 207, como pautas coadyuvantes a un tratamiento con amoxicilina/clavulanato potásico durante 21 días. La puntuación total de los síntomas y las de cada uno de ellos por separado (congestión, dolor facial, cefalea, y rinorrea) mejoraron significativamente, pero no en el caso de la secreción posnasal en el grupo tratado con FM. El efecto fue más

notorio después de 16 días de tratamiento. Según la exploración mediante TC, los pacientes tratados con FM mejoraron, aunque este efecto no fue estadísticamente significativo. No aparecieron efectos secundarios debidos al tratamiento.

En un ensayo multicéntrico a doble ciego y controlado con placebo, Dolor *y cols.*⁽⁶¹²⁾ administraron propionato de fluticasona (PF) a dosis de 200 µg una vez al día como coadyuvante al tratamiento con cefuroxima durante 10 días y con xilometazolina durante tres días en pacientes con RSA ($n = 47$ en el grupo del FM, y $n = 48$ en el del placebo), y midieron el tiempo transcurrido hasta alcanzar el éxito clínico. Al cabo de dos semanas se había alcanzado el éxito clínico en un 73,9% y un 93,5% de los pacientes tratados con placebo y con PF, respectivamente ($p = 0,009$). Los tiempos transcurridos hasta alcanzar el éxito clínico fueron de 9,5 y de 6,0 días, respectivamente ($p = 0,01$).

Nayak *y cols.*⁽⁶¹³⁾ compararon entre la administración de 200 y de 400 µg de FM y la de placebo en, respectivamente, 325, 318, y 324 pacientes con RSA (sin PN), como coadyuvantes a un tratamiento con amoxicilina más clavulanato potásico durante 21 días. La puntuación total de los síntomas mejoró a partir del cuarto día y hasta el final del estudio (21 días) en los dos grupos tratados con FM en comparación con el del placebo. En los dos grupos que recibieron FM, las mejoras en relación con la situación previa al tratamiento fueron del 50% y del 51%, respectivamente, mientras que en el grupo que recibió placebo fue del 44% ($p < 0,017$). Las puntuaciones de los síntomas por separado (congestión nasal, dolor facial, rinorrea y secreción posnasal) mejoraron en ambos grupos tratados con FM en comparación con el placebo. En los grupos tratados con FM mejoró la imagen de la TC en comparación con el

placebo, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. No se apreciaron efectos secundarios debidos al tratamiento.

En todos estos estudios se administraron corticoides por vía intranasal como tratamiento adicional a los antibióticos. Sólo en el trabajo de Meltzer se comparó entre la administración de corticoides tópicos en forma de monoterapia y la de antibióticos. Los resultados de Meltzer *y cols.*⁽⁶⁰⁷⁾ tienen un gran interés, pero se podría argumentar que les faltan datos objetivos sobre la presencia de infecciones bacterianas (aspirados sinasales para su cultivo) y exploraciones mediante TC o radiografías simples. Puede haber un elevado número de infecciones víricas, pero los resultados respaldarían la adopción de actitudes más restrictivas en cuanto al uso de antibióticos en la RSA. La Categoría de las pruebas científicas que respaldan su administración en forma de monoterapia o como tratamiento coadyuvante a los antibióticos sistémicos es I.

7.1.1.3. Corticoides por vía oral como coadyuvantes en el tratamiento de la rinosinusitis aguda

Gehanno *y cols.*⁽⁶¹⁴⁾ investigaron los efectos de la administración de 8 mg de metilprednisolona tres veces al día durante cinco días como coadyuvante al tratamiento con amoxicilina más clavulanato potásico en pacientes con RSA (criterios: síntomas de más de 10 días de duración, dolor craneofacial, rinorrea purulenta con secreción purulenta en el meato medio, opacificación de los senos en la radiografía simple o en las exploraciones mediante TC) en un estudio controlado con placebo. No se observaron diferencias en cuanto a los resultados terapéuticos al cabo de 14 días entre los grupos ($n = 417$), pero en el día 4 se pudo apreciar una reducción significativa de la cefalea y el dolor facial en el grupo que recibió tratamiento con corticoides.

Tabla 7.1. Tratamiento con corticoides nasales en la rinosinusitis aguda

Estudio	Fármaco	Antibiótico	Número de participantes	Efecto	Radiología	Categoría de las pruebas científicas
Qvamberg, 1992 ⁽⁶⁰⁸⁾	BUD	Eritromicina	20	Efectos significativos sobre los síntomas nasales, el dolor y la sensibilidad facial; los resultados clínicos finales no fueron diferentes	Engrosamiento de la mucosa = Sin efectos	Ib
Meltzer, 1993 ⁽⁶⁰⁹⁾	FLU	Amoxicilina/clavulanato	180	Efectos significativos: la puntuación media de la evaluación global de eficacia fue mayor en el grupo tratado con FLU	Sin efectos radiológicos	Ib
Barlan, 1997 ⁽⁶¹⁰⁾	BUD	Amoxicilina/clavulanato	89(niños)	Mejoría en la tos y las secreciones nasales observada al final de la segunda semana de tratamiento en el grupo que recibió BUD	No realizada	Ib
Meltzer, 2000 ⁽⁶¹¹⁾	FM	Amoxicilina/clavulanato	407	Efectos significativos sobre la congestión, el dolor facial, la cefalea, y la rinorrea. Sin efectos significativos en cuanto a la secreción posnasal	Sin diferencias estadísticas en los resultados de la TC	Ib
Dolor, 2001 ⁽⁶¹²⁾	PF	Cefuroxima axetilo	95	Efectos significativos Efecto valorado como éxito clínico según el criterio del propio paciente en relación con la mejoría sintomática	No realizada	Ib
Nayak, 2002 ⁽⁶¹³⁾	FM	Amoxicilina/clavulanato	967	La puntuación total de los síntomas mejoró (congestión nasal, dolor facial, rinorrea, y secreción posnasal)	Sin diferencias estadísticas en los resultados de la TC	Ib
Meltzer, 2005 ⁽⁶⁰⁷⁾	FM		981	Efectos significativos sobre la puntuación sintomática total, la congestión nasal, el dolor facial, y la cefalea sinusal. Significativamente superior al placebo y a la amoxicilina	No realizada	Ib

BUD, budesonida; FLU, flunisolida; FM, furoato de mometasona; PF, propionato de fluticasona.

Tabla 7.2. Tratamiento con corticoides orales en la rinosinusitis aguda

Estudio	Fármaco	Antibiótico	Número de participantes	Efecto	Efecto al final del tratamiento	Categoría de las pruebas científicas
Gehanno, 2000 ⁽⁶¹⁴⁾	8 mg de metilprednisolona tres veces al día	Amoxicilina/clavulanato	417	Reducción significativa de la cefalea y el dolor facial	Sin diferencias estadísticamente significativas a los 14 días	Ib
Klossek, 2004 ⁽⁶¹⁵⁾	Prednisona por vía oral	Cefpodoxima	289	Mejora del dolor, la obstrucción nasal, y el consumo de paracetamol durante los tres primeros días	Sin diferencias estadísticamente significativas al final del estudio	Ib

En un estudio multicéntrico a doble ciego con asignación al azar y de grupos paralelos, Klossek y cols.⁽⁶¹⁵⁾ investigaron la eficacia y la tolerabilidad de la administración de prednisona durante tres días además del tratamiento con cefpodoxima en pacientes adultos que presentaban un cuadro de rinosinusitis bacteriana aguda (demostrado mediante cultivo) con dolor intenso. Según las evaluaciones llevadas a cabo durante los tres primeros días de tratamiento, hubo una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo tratado con prednisona en cuanto a los síntomas de dolor y obstrucción nasal y al consumo de paracetamol. No hubo diferencias entre ambos grupos al final del periodo de tratamiento con el antibiótico. La tolerabilidad medida en el curso de todo el estudio fue comparable para los dos grupos.

El dolor mejora significativamente mientras se administra prednisona, pero al cabo de 10 días de tratamiento con antibióticos no se registran diferencias entre ambos grupos. La Categoría de las pruebas científicas que respaldan el uso de corticoides como analgésicos es I, pero ningún dato indica que a largo plazo consigan unos resultados clínicos más positivos que el placebo.

7.1.2. Tratamiento preventivo de los episodios recurrentes de rinosinusitis aguda

Puhakka y cols.⁽⁶¹⁶⁾ administraron PF (200 µg cuatro veces al día) o placebo durante seis días a 199 sujetos con un resfriado común, iniciando las pautas entre 24 y 48 horas después del inicio de los síntomas, para estudiar los efectos preventivos de dicho fármaco sobre el riesgo de aparición de RSA. En los sujetos en que las determinaciones de la presencia de rinovirus fueron positivas, las frecuencias de aparición de sinusitis (demostrada radiológicamente) al cabo de siete días fueron del 18,4% y el 34,9% en los grupos tratados con PF y con placebo, respectivamente, pero este efecto no fue estadísticamente significativo ($p = 0,07$).

En un estudio a doble ciego y controlado con placebo, Cook y cols. distribuyeron al azar a 227 pacientes que habían sufrido como mínimo dos episodios de rinosinusitis en los seis meses anteriores o tres episodios en los 12 meses anteriores para que recibieran, después de un episodio agudo de rinosinusitis, 200 µg al día de PF o placebo. También se administraron 250 mg de cefuroxima axetilo cada 12 horas durante los primeros 20 días. En el transcurso del periodo de seguimiento de siete semanas hubo un 39% de recurrencias en el grupo del placebo y un 25% en el del PF ($p = 0,016$). Los números medios de días transcurridos hasta la primera recurrencia fueron de 96,5 y 116,6 respectivamente ($p = 0,011$)⁽⁶¹⁷⁾.

Tabla 7.3. Tratamiento con corticoides nasales en la profilaxis de la rinosinusitis aguda

Estudio	Fármaco	Número de participantes	Tiempo (semanas)	Efecto	Comentarios	Categoría de las pruebas científicas
Puhakka, 1998 ⁽⁶¹⁶⁾	PF	199	1	No significativo	Resfriado común	Ib
Cook, 2002 ⁽⁶¹⁷⁾	PF	227	7	Más tiempo hasta la primera recurrencia. Menor frecuencia de RSA		Ib

PF, propionato de fluticasona; RSA, rinosinusitis aguda.

La posibilidad de que los corticoides ejerzan un efecto preventivo en las recurrencias de los episodios de RSA goza de muy poco respaldo.

7.1.3. Rinosinusitis crónica sin poliposis nasal

7.1.3.1. Corticoides tópicos en la rinosinusitis crónica sin poliposis nasal Parikh y cols.⁽⁶¹⁸⁾ llevaron a cabo un ensayo controlado con placebo, a doble ciego y con asignación al azar, en el que definieron dos grupos de pacientes con RSC, uno compuesto por nueve individuos y el otro por trece (dos pacientes de cada grupo presentaban PN), para evaluar los efectos del PF durante 16 semanas. No se observaron mejorías significativas, ni en las puntuaciones de los síntomas, ni en el registro diario efectuado por los pacientes, ni en los resultados de la rinometría acústica o de la endoscopia. No aparecieron efectos secundarios en ninguno de los grupos.

En otro estudio a doble ciego y controlado con placebo, en el que participaron pacientes con RSC (sin PN) y alergia a los ácaros del polvo doméstico, a los que se había operado recientemente pero que aún presentaban signos de RSC, se instilaron 256 µg de BUD o placebo en el seno maxilar mediante un catéter una vez al día durante tres semanas⁽⁶¹⁹⁾. La disminución de la puntuación total de los síntomas nasales fue superior al 50% en 11 de los 13 pacientes del grupo de la BUD y en cuatro de los 13 pacientes del grupo del placebo. Los efectos fueron más prolongados en el grupo tratado con BUD, ya que se mantuvieron entre dos y doce meses en comparación con los menos de dos meses observados en el caso de los que recibieron placebo (que habían experimentado algún efecto durante el periodo de inserción del catéter). Después de tres semanas de tratamiento, en el grupo que recibió BUD también se observaron descensos significativos de los recuentos de CD-3, de eosinófilos, y de células que expresan IL-4 e IL-5.

En un estudio a doble ciego y controlado con placebo, Cuenant y cols.⁽⁶²⁰⁾ administraron pivalato de tixocortol en forma de irrigación endonasal junto con neomicina durante 11 días en pacientes con RSC. La permeabilidad del orificio de drenaje maxilar y la obstrucción nasal mejoraron significativamente en el grupo tratado con tixocortol en comparación con el del placebo. Los pacientes con RSC y sin afectación alérgica respondieron mejor a los corticoides tópicos que los pacientes alérgicos.

Sykes y cols.⁽⁶²¹⁾ estudiaron a 50 pacientes con RSC mucopolulenta, a los que distribuyeron en tres grupos para que recibieran

tratamiento tópico con aerosoles de dexametasona más tramazolina más neomicina, de dexametasona más tramazolina, o de placebo, cuatro veces al día durante cuatro semanas; la evaluación se llevó a cabo en condiciones de doble ciego. La eficacia fue mayor en los dos grupos que recibieron tratamiento activo que en el del placebo (en relación con la secreción, la obstrucción, el dolor facial, y la observación radiológica) pero no se observaron diferencias al añadir neomicina a la dexametasona.

En un reciente ensayo multicéntrico a doble ciego, controlado con placebo y con asignación al azar, se estudió a 134 pacientes con RSC sin PN; el tratamiento con BUD tópica durante 20 semanas mejoró significativamente diversos parámetros (p. ej., la puntuación de los síntomas y el flujo inspiratorio nasal máximo [FINM])⁽⁶²²⁾. No obstante, la valoración de la calidad de vida no se modificó.

Se dispone de algunas pruebas científicas que respaldan que los corticoides tópicos intranasales ejercen efectos en la RSC, en particular cuando se los instila por vía intramaxilar. No se registraron efectos colaterales, ni siquiera en forma de un aumento de los signos de infección, con la administración de corticoides intranasales.

7.1.3.2. Corticoides por vía oral en la rinosinusitis crónica sin poliposis nasal

No se dispone de datos que demuestren la eficacia de los corticoides orales en la RSC sin PN.

7.1.4. Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

En los estudios sobre el tratamiento de las PN, es interesante fijarse por separado en los efectos sobre los síntomas de la rinitis asociada a PN y los efectos sobre el tamaño de los PN en concreto. Sólo se comentarán los estudios controlados con placebo.

7.1.4.1. Corticoides tópicos en la rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Según Mygind y cols.⁽⁶²³⁾, la administración de 400 µg/día de dipropionato de beclometasona (BDP) durante tres semanas disminuyó los síntomas nasales en 19 pacientes con PN, en comparación con un grupo de control compuesto por 16 pacientes que recibieron un placebo en forma de aerosol. La reducción del tamaño de los pólipos no difirió en este estudio de tratamiento corto.

En otro estudio (a doble ciego, y cruzado con 9 y 11 pacientes en cada grupo) en el que se administraron 400 µg/día de BDP durante cuatro semanas, Deuschl y Drettner⁽⁶²⁴⁾ observaron una mejoría significativa de los síntomas de obstrucción nasal y de la permeabilidad nasal determinada mediante rinomanometría. No obstante, no hubo diferencias en el tamaño de los pólipos.

En un estudio a doble ciego, controlado con placebo, con asignación al azar, y de grupos paralelos, Holopainen y cols.⁽⁶²⁵⁾ observaron que el tratamiento con 400 µg de BUD ($n = 19$) durante cuatro meses consiguió mejores resultados en relación con la puntuación media total y con el flujo nasal máximo. El tamaño de los pólipos también disminuyó en el grupo tratado con BUD.

Tos y cols.⁽⁶²⁶⁾ también observaron que la BUD, tanto en aerosol (128 µg) como en polvo (140 µg), fue significativamente más eficaz que el placebo (multicéntrico) en cuanto a la disminución del tamaño de los pólipos, la mejora del olfato, la reducción de la puntuación de los síntomas, y la impresión global.

En un estudio multicéntrico, a doble ciego y con asignación al azar, Vendelo Johansen⁽⁶²⁷⁾ comparó entre la administración de 400 µg/día de BUD y la de placebo durante tres meses en pacientes con PN eosinofílicos de tamaño pequeño y mediano (grado 1-2). Los pólipos disminuyeron en el grupo de la BUD y aumentaron en el del placebo. La diferencia de la puntuación de los pólipos entre ambos grupos fue significativa ($p < 0,01$). Los síntomas nasales (obstrucción, rinorrea, estornudos) y el FINM mejoraron significativamente en el grupo de los pacientes tratados con BUD.

Lildholt y cols.⁽⁴⁹¹⁾ compararon entre la administración de BUD a dosis de 400 µg/día o de 800 µg/día y la de placebo durante cuatro semanas ($n = 40, 34$ y 42 respectivamente). En los dos grupos tratados con BUD, los síntomas mejoraron significativamente en comparación con el del placebo, pero no se observaron diferencias significativas en relación con el tamaño de los pólipos medido por los investigadores. El flujo espiratorio nasal máximo mejoró significativamente en los grupos tratados con BUD y aumentó en el transcurso del estudio. No se detectaron diferencias en cuanto al sentido del olfato. No hubo ninguna correlación entre la dosis y la respuesta.

Tabla 7.4. Tratamiento con corticoides nasales en la rinosinusitis crónica sin poliposis nasal

Estudio	Fármaco	Número de participantes	Duración	Síntomas	Otros efectos	Categoría de las pruebas científicas
Cuenant, 1986 ⁽⁶²⁰⁾	Irrigación con tixocortol	60	11 días	Mejoría significativa de la obstrucción nasal	Mejora significativa de la permeabilidad de los orificios de drenaje maxilares	Ib
Sykes, 1986 ⁽⁶²¹⁾	Dexametasona + tramazolina	50	4 semanas	Mejoría significativa de la rinorrea, la obstrucción y el dolor facial	Mejoras significativas en la radiografía simple, la resistencia de las vías respiratorias nasales, y el aclaramiento mucociliar	IIa
Parikh, 2001 ⁽⁶¹⁸⁾	PF	22	16 semanas	No significativo	Rinometría acústica no significativa	Ib
Lavigne, 2002 ⁽⁶¹⁹⁾	BUD intranasal	26	3 semanas	Mejoría en la puntuación total de los síntomas	Mejoría significativa en los linfocitos T, los eosinófilos, y los ARNm de IL-4 y de IL-5	Ib
Lund et al 2004 ⁽⁶²²⁾	BUD	134	20 semanas	Mejoría significativa de los síntomas	Mejoría significativa en las vías aéreas según el FINM	Ib

BUD, budesonida; FINM, flujo inspiratorio nasal máximo; PF, propionato de fluticasona.

Holmberg *y cols.*⁽⁶²⁸⁾ administraron PF (400 µg), BUD (400 µg), y placebo durante 26 semanas, en un estudio monocéntrico, a doble ciego y con grupos paralelos. Se estudió a pacientes con PN bilateral de grado 1-2 ($n = 19, 18, y 18$, respectivamente para cada grupo). Los síntomas y el FINM mejoraron significativamente en los dos grupos de pacientes tratados con corticoides en comparación con el del placebo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en los que se administró tratamiento activo.

En un estudio multicéntrico, con grupos paralelos, y con asignación al azar, Keith *y cols.*⁽⁶²⁹⁾ compararon entre la administración de 400 µg/día de PF en forma de gotas nasales y la de placebo ($n = 52$ en ambos grupos) durante 12 semanas. La disminución de los pólipos no fue significativa pero la obstrucción nasal y el FINM mejoraron significativamente en el grupo tratado con PF. Los casos de epistaxis fueron ligeramente más numerosos en el grupo del tratamiento activo. No se comunicaron otros efectos secundarios.

En un estudio multicéntrico a doble ciego y con asignación al azar, Penttila *y cols.*⁽⁶³⁰⁾ compararon entre la administración de PF a dosis de 400 µg/día y de 800 µg/día en forma de gotas nasales y la de placebo durante 12 días, para analizar la relación entre dosis y respuesta. Los síntomas nasales y el FINM disminuyeron significativamente en los dos grupos de pacientes que recibieron tratamiento activo. Este último parámetro mejoró más con la dosis de 800 µg de PF que con la de 400 µg; el tamaño de los pólipos sólo disminuyó significativamente con la dosis más elevada ($p < 0,01$).

En un estudio realizado en un único centro, a doble ciego, con asignación al azar, y de grupos paralelos, Lund *y cols.*⁽⁵³⁸⁾ compararon entre la administración de 400 µg de PF, la de 400 µg de dipropionato de beclometasona (BDP), y la de placebo ($n = 10, 10, 9$) durante 12 semanas. La puntuación de los pólipos mejoró significativamente en el grupo tratado con PF. El volumen de la cavidad nasal medido por técnicas de rinometría acústica mejoró en los dos grupos que recibieron tratamiento activo. El FINM determinado por la mañana mejoró en los dos grupos de pacientes a los que se les administró tratamiento activo pero este efecto fue más rápido con el PF. En general, los síntomas de rinitis no difirieron significativamente entre los grupos al cabo de 12 semanas de tratamiento.

Hadfield *y cols.*⁽⁶³¹⁾ investigaron los efectos del tratamiento de la PN en pacientes con fibrosis quística (FQ) en un estudio a doble ciego, controlado con placebo, y con asignación al azar. De los 46 pacientes tratados durante 6 semanas con gotas de betametasona, 22 finalizaron el periodo de tratamiento. El tamaño de los pólipos disminuyó significativamente en el grupo en el que se pautó betametasona, pero no se observaron diferencias significativas en el del placebo.

Según Small *y cols.*, el FM se ha probado en diversos estudios⁽⁶³²⁾. Una población de 354 sujetos se dividió en tres grupos para administrarles respectivamente placebo o 200 µg de FM una o bien dos veces al día. En los dos grupos que recibieron FM se observó una reducción significativa de los pólipos y una mejoría en la pérdida del sentido del olfato, la rinorrea, y la congestión. La pauta con dos administraciones diarias obtuvo mejores resultados en los síntomas de congestión/obstrucción, pero el FINM aumentó significativamente con ambas dosis.

En un estudio comparable, Stjärne *y cols.*⁽⁶³³⁾ observaron que la administración de 200 µg dos veces al día ejercía un efecto significativo de reducción del tamaño de los pólipos, mientras que con una sola dosis al día no se obtenían resultados estadísticamente sig-

nificativos en comparación con el placebo. Ambas dosis de FM mejoraron significativamente la congestión/obstrucción y el FINM, pero no hubo mejoría en el sentido del olfato tras cuatro meses de tratamiento.

En un tercer estudio, también de Stjärne *y cols.*⁽⁶³⁴⁾, en el que participaron 298 sujetos con PN leve o moderada se comparó entre el tratamiento con FM en aerosol por vía nasal (200 µg una vez al día por la mañana) durante 16 semanas y la administración de placebo. La congestión nasal y el tamaño de los pólipos disminuyeron, y el sentido del olfato, el FINM, y la calidad de vida, mejoraron de un modo significativo.

En un estudio controlado con placebo y a doble ciego de 12 semanas de duración, Aukema *y cols.*⁽⁶³⁵⁾ se plantearon averiguar si la administración de PF en forma de gotas nasales (PFGN) podía, en función de la mejora clínica experimentada, disminuir la necesidad de tratamiento quirúrgico en 54 pacientes con PN/RSC grave que se encontraban en lista de espera para que se les practicara una intervención de cirugía sinusal endoscópica funcional (CENS). La intervención mediante CENS dejó de ser necesaria en 13 de los 27 pacientes tratados con PFGN y en seis de los 27 del grupo del placebo ($p < 0,05$). Abandonaron seis pacientes del grupo del placebo y uno del grupo del PFGN. En el grupo del PFGN mejoraron los síntomas de obstrucción nasal, rinorrea, secreción posnasal, y pérdida del sentido del olfato ($p < 0,05$). Los valores del FINM aumentaron significativamente ($p < 0,01$).

Se ha comprobado que los corticoides tópicos en aerosol ejercen unos efectos claros sobre la PN bilateral y sobre los síntomas asociados a los PN (obstrucción nasal, rinorrea y estornudos), pero su efecto sobre el sentido del olfato es escaso. La categoría de las pruebas científicas que respaldan los efectos sobre el tamaño de los pólipos y sobre los síntomas nasales asociados con la PN es elevada (Categoría Ia). En cuanto a los síntomas por separado, la obstrucción es el que responde en mayor grado a la administración de corticoides, pero la mejoría del sentido del olfato no es tan patente. Las gotas nasales son más eficaces que los aerosoles administrados mediante pulverizadores y ejercen un efecto positivo significativo sobre el sentido del olfato (Categoría Ib).

7.1.4.2. Efectos colaterales del tratamiento de la rinosinusitis crónica con poliposis nasal mediante corticoides tópicos

La administración intranasal de corticoides se asocia a hemorragias nasales leves en una pequeña proporción de los pacientes. Este efecto se ha atribuido a la actividad vasoconstrictora de las moléculas de los corticoides, y se considera que es el responsable en los muy raros casos de perforación del tabique nasal⁽⁶³⁶⁾. No obstante, se debe recordar que las epistaxis leves son frecuentes en la población: en un estudio de un año de duración afectaron a un 16,5% de 2.197 mujeres de 50 a 64 años de edad⁽⁶³⁷⁾. En los estudios llevados a cabo mediante biopsias nasales no sea demostrado que tras la administración a largo plazo de corticoides por vía intranasal aparezcan efectos estructurales perjudiciales en la mucosa nasal⁽⁶³⁸⁾. La seguridad sistémica de la aplicación intranasal ha sido objeto de gran atención. La biodisponibilidad sistémica de los corticoides administrados por vía intranasal varía desde menos de un 1% hasta un 40-50% e influye en el riesgo de aparición de efectos adversos sistémicos⁽⁶³⁶⁾. Entre los posibles efectos adversos relacionados con el tratamiento con corticoides por vía intranasal se pueden citar alteraciones del crecimiento, oculares, óseas, y del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal⁽⁶³⁹⁾. Como la dosis administrada tópicamente es reducida, no suponen un problema importante; además, en estudios de gran envergadura no se han identificado efectos significativos

Tabla 7.5. Tratamiento con corticoides nasales en la rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Estudio	Fármaco	Número de participantes	Periodo de tratamiento (semanas)	Efecto sobre los síntomas nasales*	Determinaciones objetivas*	Efecto sobre los pólipos	Categoría de las pruebas científicas
Mygind, 1975 ⁽⁶²³⁾	DPB	35	3	Puntuación total de los síntomas* Obstrucción*		No observado	Ib
Deuschl, 1977 ⁽⁶²⁴⁾	DPB	20	2 x 4 semanas	Obstrucción*	Rinomanometría*	No observado	Ib
Holopainen, 1982 ⁽⁶²⁵⁾	BUD	19	16	Puntuación total de los síntomas*	Flujo nasal máximo* Eosinofilia*	Sí	Ib
Vendelo Johansen, 1993 ⁽⁶²⁷⁾	BUD	91	12	Obstrucción* Estornudos* Secreción* Olfato (N.S.)	FINM*	Sí	Ib
Lildholt, 1995 ⁽⁴⁹¹⁾	BUD	116	4	Obstrucción* Estornudos* Secreción* Olfato (N.S.)	FENM*	Sí	Ib
Holmberg, 1997 ⁽⁶²⁸⁾	PF/DPB	55	26	Valoración global*	FINM*	Sí en DPB	Ib
Tos, 1998 ⁽⁶²⁶⁾	BUD	138	6	Puntuación total de los síntomas* Olfato*		Sí	Ib
Lund, 1998 ⁽⁵³⁸⁾	PF/DPB	29	12	Obstrucción* Rinitis (N.S.)	FINM* Rinometría acústica*	Sí PF	Ib
Keith, 2000 ⁽⁶²⁹⁾	PF, gotas nasales	104	12	Obstrucción* Rinitis* Olfato (N.S.)	FINM* Prueba de olfato N.S.	No observado	Ib
Penttilä, 2000 ⁽⁶³⁰⁾	PF	142	12	Obstrucción* Rinitis* Olfato (N.S.)	FINM* Prueba de olfato*	Sí	Ib
Hadfield, 2000 ⁽⁶³¹⁾	Betametasona	46 FQ (niños)	6	N.S.		Sí	Ib
Aukema 2005 ⁽⁶³⁵⁾	PF, gotas nasales	54	12	Obstrucción nasal* Rinorrea* Secreción posnasal* Pérdida de olfato*	FINM* TC	Sí	Ib
Small y cols. 2005 ⁽⁶³²⁾	Mometasona	354	16	Obstrucción* Pérdida de olfato* Rinorrea*	FINM*	Sí	Ib
Stjärne y cols. 2006 ⁽⁶³³⁾	Mometasona	310	16	Obstrucción* Pérdida de olfato (N.S.) Rinorrea*	FINM*	200 µg/24 h no 200 µg/12 h sí	Ib
Stjärne y cols. 2006 ⁽⁶³⁴⁾	Mometasona	298	16	Obstrucción* Pérdida de olfato* Rinorrea* CdV	FINM*	Sí	Ib

*, estadísticamente significativo; BUD, budesonida; CdV, calidad de vida; DPB, dipropionato de beclometasona; FENM, flujo espiratorio nasal máximo; FINM, flujo inspiratorio nasal máximo; FQ, fibrosis quística; N.S., no significativo; PF, propionato de fluticasona; TC, tomografía computarizada.

sobre el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal relacionados con el tratamiento continuado. En un estudio con niños que habían recibido una dosis estándar durante un año se detectó un pequeño efecto sobre el crecimiento. No obstante, estas observaciones nos han llegado reproducir en estudios prospectivos con corticoides intranasales que tienen una baja biodisponibilidad sistémica, por lo que es prudente que se elija cuidadosamente la formulación intranasal, en particular si ya se administran corticoides por vía inhalada porque el paciente presenta asma⁽⁶⁴⁰⁾. En resumen, los corticoides administrados por vía intranasal son altamente eficaces, pero no carecen totalmente de efectos sistémicos. Por ello, se debe ir con cuidado, especialmente en niños, cuando se pauten tratamientos a largo plazo.

7.1.4.3. Corticoides sistémicos en la rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Tradicionalmente se han administrado corticoides por vía sistémica en pacientes con PN, aunque no existen estudios controlados con placebo o de dosis y efecto que respalden el concepto. La aceptación clínica de que los corticoides sistémicos ejercen un efecto significativo sobre los PN se respalda en estudios abiertos en los que se comparaba entre la administración de una inyección única de 14 mg de betametasona y la polipectomía mediante lazo^(493,641). En estos estudios, se han observado efectos sobre el tamaño de los pólipos, las puntuaciones de los síntomas nasales, y el flujo espiratorio nasal máximo, pero es difícil distinguir entre los efectos de los corticoides sistémicos y los de los tópicos, ya

que se utilizaron a la vez ambos tratamientos. A los grupos de control se los trató quirúrgicamente.

En otro estudio abierto se administraron 60 mg al día de prednisolona por vía oral a 25 pacientes con una PN grave durante cuatro días y luego se redujo la dosis a 5 mg al día durante 12 días más. También se pautaron antibióticos y antiácidos. En 72% de los pacientes mejoraron claramente debido a la involución de los pólipos⁽⁶⁴²⁾, y en un 52% de los casos se observó una franca mejoría en las exploraciones mediante TC. En particular, los síntomas que mejoraron fueron los de obstrucción nasal y de alteraciones en el sentido del olfato. De los 22 sujetos que recibieron medicación, 10 no presentaron pólipos en una rinoscopia anterior llevada a cabo entre dos semanas y dos meses después del tratamiento.

Damm y cols.⁽⁶⁴³⁾ obtuvieron unos buenos resultados con la administración de un tratamiento combinado con corticoides tópicos (BUD, dosis desconocidas) más flucortolona por vía oral a dosis de 560 mg ó 715 mg a dos grupos de 10 pacientes con RSC con PN grave. Este estudio no fue controlado. Se observó un alivio importante de los síntomas (80%) y hubo mejoría en la RMN (reducción de la imagen patológica > 30%) en un 50% de los casos.

Sin embargo, recientemente en dos estudios bien diseñados se observado que los corticoides sistémicos ejercen efectos sobre los PN. Benítez y cols.⁽⁶⁴⁴⁾ llevaron a cabo un estudio controlado con placebo y con asignación al azar en el que trataron a un grupo con prednisona durante dos semanas (30 mg al día durante cuatro días para luego reducir la dosis en 5 mg al día cada dos días) y a otro con placebo. Después, el grupo que recibió la prednisona continuó con una pauta de BUD por vía intranasal durante 10 semanas. Después de dos semanas de tratamiento hubo una disminución significativa del tamaño de los pólipos, se aliviaron diversos síntomas, y mejoraron los resultados de la rinomanometría anterior en comparación con el grupo del placebo. Al cabo de 12 semanas de tratamiento con corticoides se observó una reducción significativa de las lesiones en las exploraciones mediante TC.

En un estudio controlado con placebo, con asignación al azar, y a doble ciego, Hissaria y cols. compararon entre el tratamiento con 50 mg al día de prednisolona durante 14 días y la administración del placebo⁽⁵⁷⁶⁾. La significativa mejoría observada en los síntomas nasales (obstrucción, secreción, estornudos, alteraciones en el sentido del olfato), el tamaño de los pólipos según la endoscopia nasal, y las imágenes obtenidas mediante RMN respalda la afirmación de que los corticoides sistémicos ejercen efectos en la PN.

No se ha publicado ningún estudio en el que se investigaran los efectos de la inyección de preparaciones de corticoides de liberación sostenida o de la inyección local en los pólipos o el cornete inferior. De hecho, estos tratamientos están obsoletos debido al

riesgo de aparición de necrosis grasa en el sitio de la inyección o de ceguera tras la inyección endonasal.

Recientemente se han publicado estudios sobre el tratamiento de la PN con corticoides sistémicos que respaldan la impresión clínica de que su administración durante dos semanas a dosis aceptables para la mayoría de los pacientes es eficaz. Se observado que ejercen efectos sobre los síntomas, el tamaño de los pólipos, y los cambios observados en las exploraciones mediante RMN (Categoría Ib).

7.1.4.4. Efectos colaterales del tratamiento de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales mediante corticoides sistémicos
Los efectos antiinflamatorios de los corticoides no se pueden separar de sus acciones metabólicas, ya que todas las células utilizan el mismo receptor de glucocorticoides; en consecuencia, cuando se prescriben fármacos de este tipo se deben tomar medidas para minimizar sus efectos colaterales. Claramente, las probabilidades de aparición de efectos colaterales significativos aumentan con la dosis y con la duración de los tratamientos, por lo que se debe administrar la cantidad mínima necesaria para controlar la enfermedad.

Como guía para el tratamiento por vía oral, más adelante se ofrece una relación de las dosis equivalentes aproximadas de los principales corticoides en relación con sus propiedades glucocorticoideas (o antiinflamatorias)⁽⁶⁴⁵⁾.

7.1.5. Tratamiento postoperatorio con corticoides tópicos en la rinosinusitis crónica con poliposis nasal para la prevención de las recurrencias de los pólipos

Se han publicado dos estudios sobre el uso de corticoides nasales tras la resección quirúrgica de los PN.

Drettner y cols.⁽⁶⁴⁶⁾ administraron 200 µg/día de flunisolida durante 3 meses en un estudio a doble ciego y controlado con placebo en el que participaron 11 sujetos en cada grupo. Se observó un efecto estadísticamente significativo sobre los síntomas nasales pero no sobre la puntuación de los pólipos.

Virolainen y Puhakka⁽⁶⁴⁷⁾ compararon entre la administración de 400 µg de BDP en 22 pacientes y la de placebo en otros 18 en un estudio a doble ciego y con asignación al azar. Al cabo de un año de tratamiento, los pólipos habían desaparecido en un 54% de los pacientes tratados con BDP, y sólo en el 13% de los sujetos del grupo del placebo. No se ofrecieron datos estadísticos. Los síntomas nasales desaparecieron en un 86% de los pacientes tratados con BDP y en un 60% de los del grupo del placebo.

Durante un periodo de 2,5 años, Karlsson y Rundkrantz⁽⁶⁴⁸⁾ trataron a 20 pacientes con BDP y siguieron a otros 20 sin administrar

Tabla 7.6. Tratamiento con corticoides sistémicos en la rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Estudio	Fármaco	Número	Dosis/tiempo	Efecto sobre los síntomas	Efecto sobre los pólipos	Categoría de las pruebas científicas
Lildholt, 1988 ⁽⁶⁴¹⁾	Betametasona/DPB	53	?/52 semanas	Sí	Sí	III
Lildholt, 1997 ⁽⁴⁹³⁾	Betametasona/BUD	16	14 mg/52 semanas	Sí	Sí	III
van Camp, 1994 ⁽⁶⁴²⁾	Prednisona, 60 mg	25	2 semanas	72%	Sí (10/22)	III
Lildholt, 1997 ⁽⁴⁹³⁾	Betametasona/BUD	16	14 mg/52 semanas	Sí	Sí	III
Damm, 1999 ⁽⁶⁴³⁾	BUD + flucortolona	20	?	Sí	?	III
Benitez, 2006 ⁽⁶⁴⁴⁾	Prednisona + BUD	84	2 semanas/10 semanas	Sí	Sí	Ib
Hissaria, 2006 ⁽⁵⁷⁶⁾	Prednisolona	41	50 mg/2 semanas	Sí	Sí	Ib

BUD, budesonida; DPB, dipropionato de beclometasona.

Tabla 7.7. Tabla de equivalencias de los corticoides orales

Fármaco	Dosis
Betametasona	0,75 mg
Acetato de cortisona	25 mg
Dexametasona	25 mg
Hidrocortisona	20 mg
Metilprednisolona	4 mg
Prednisolona	5 mg
Prednisona	5 mg
Triamcinolona	4 mg

tratamiento para los PN (no se usó placebo). Se administraron 400 µg/día de DPB durante el primer mes y luego 200 µg/día. Al cabo de 6 meses se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor del BDP, que aumentó a lo largo del periodo de 30 meses del estudio.

En un estudio controlado con placebo de 12 meses de duración ($n = 41$), Dingsor *y cols.*⁽⁶⁴⁹⁾ administraron 2 x 25 µg de flunisolida en ambas fosas nasales dos veces al día (200 µg) después de intervenir quirúrgicamente a los sujetos. En relación con el número y con el tamaño de los pólipos recurrentes, la flunisolida fue significativamente mejor que el placebo tanto a los seis como a los doce meses.

Hartwig *y cols.*⁽⁶⁵⁰⁾ administraron BUD seis meses después de la polipectomía, en un estudio a doble ciego con grupos paralelos en el que intervinieron 73 pacientes. Al cabo de tres y de seis meses, las puntuaciones de los pólipos fueron significativamente inferiores en los pacientes tratados con BUD que en los controles. Esta diferencia sólo fue significativa en el caso de los pacientes con poliposis recurrente y no en el de los que se operaron por primera vez.

Dijkstra *y cols.*⁽⁶⁵¹⁾ llevaron a cabo un estudio controlado con placebo, a doble ciego y con asignación al azar, en el que participaron 162 pacientes afectados por RSC con o sin PN después de una intervención mediante CENS y en los que había fracasado el tratamiento con corticoides nasales. Se distribuyó al azar a los pacientes en tres grupos para que recibieran 400 µg ó 800 µg dos veces al día de PF en forma de gotas nasales, o bien placebo duran-

te un año después de la CENS; el tratamiento se complementó con la administración de corticoides sistémicos en el periodo perioperatorio. No se observaron diferencias entre los pacientes tratados con PF en forma de gotas nasales y los tratados con placebo en relación con el número de retiradas del estudio debidas a la recurrencia o a la persistencia de la enfermedad. Tampoco se pudo apreciar que el PF en forma de gotas nasales ejerciera algún efecto positivo en comparación con el placebo en diversos subgrupos (p. ej., en los pacientes con PN, en los que presentaban una puntuación elevada en el momento de la CENS, o en aquéllos a los que no se había sometido a una intervención quirúrgica previamente).

Rowe Jones *y cols.*⁽⁶⁵²⁾ estudiaron de forma prospectiva durante cinco años a un grupo similar de 109 pacientes a los que se había intervenido quirúrgicamente; de todos ellos, 72 acudieron a la visita final de seguimiento. Los pacientes entraron en un estudio controlado con placebo, a doble ciego, prospectivo, estratificado, y con asignación al azar en el que se investigaban los efectos de una pauta con 200 µg de PF en forma de aerosol acuoso por vía intranasal (PFAAN) dos veces al día, que se inició seis semanas después de la intervención mediante CENS. El cambio observado a los cinco años en la puntuación global obtenida mediante una EVA fue significativamente mejor en el grupo del PFAAN. Los cambios en las puntuaciones relativas a los pólipos y el edema según las exploraciones endoscópicas y en los volúmenes nasales totales fueron significativamente mejores en el grupo del PFAAN a los cuatro años, pero no a los cinco años. El análisis mediante arrastre de la última observación llevada a cabo indicó que los cambios en el volumen nasal total y las puntuaciones relativas a los pólipos según las exploraciones endoscópicas fueron significativamente mejores en el grupo del PFAAN a los cinco años. En el grupo del placebo se prescribió un número significativamente mayor de pautas de medicación de rescate con prednisolona.

Los efectos postoperatorios de la administración de corticoides por vía intranasal sobre las recurrencias de los PN después de una polipectomía están bien documentados, y las pruebas científicas que los respaldan pertenecen a la Categoría Ib. En dos estudios se han descrito los efectos después de la CENS en un grupo de pacientes sometidos a esta intervención después de haber respondido de forma inadecuada a una pauta con corticoides tópicos de por lo menos tres meses de duración. Los resultados de los estudios discrepan, pero no se conocen los motivos.

Tabla 7.8. Corticoides nasales en el tratamiento postoperatorio de la rinosinusitis persistente para prevenir las recurrencias de los pólipos nasales

Estudio	Fármaco	Número de participantes	Periodo de tratamiento (semanas)	Efecto sobre los síntomas nasales*	Efecto sobre la recurrencia de los pólipos (método de análisis)	Categoría de las pruebas científicas
Viirolainen, 1980 ⁽⁶⁴⁷⁾	DPB	40	52	Obstrucción	Rinoscopia anterior: sí	IV
Drettner, 1982 ⁽⁶⁴⁶⁾	FLU	22	12	Puntuación nasal total (obstrucción, secreción, estornudos)*	Rinoscopia anterior (no observado)	Ib
Karlsson, 1982 ⁽⁶⁴⁸⁾	DPB	40	120	No descrito	Rinoscopia anterior: sí	IIa
Dingsor, 1985 ⁽⁶⁴⁹⁾	FLU	41	52	Obstrucción* Estornudos*	Rinoscopia anterior: sí	Ib
Hartwig, 1988 ⁽⁶⁵⁰⁾	BUD	73	26	Obstrucción (no observado)	Rinoscopia anterior: sí	Ib
Dijkstra 2004 ⁽⁶⁵¹⁾	PF	162	52	No observado	Endoscopia nasal (no observado)	Ib
Rowe-Jones 2005 ⁽⁶⁵²⁾	PF	109	5 años	EVA global	Puntuación endoscópica de los pólipos y volumen nasal total	Ib

*, estadísticamente significativo; BUD, budesonida; DPB, dipropionato de beclometasona; EVA, escala visual analógica; FLU, flunisolida; PF, propionato de fluticasona.

7.1.6. Efectos colaterales de los corticoides

La seguridad de los corticoides administrados por vía intranasal y oral ha sido objeto de atención en la literatura médica, ya que en muchos pacientes afectados por patología sinusal crónica se han prescrito pautas con estos fármacos debido a su elevada eficacia. Los principales efectos adversos del tratamiento con corticoides que se han descrito son supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, osteoporosis o cambios en la densidad mineral ósea, retraso del crecimiento en niños, cataratas, y glaucoma⁽⁶⁵³⁾. Es obvio que en el estudio de los efectos adversos de los corticoides se tiene que distinguir claramente entre las vías intranasal y oral.

La administración de corticoides por vía intranasal es una de las modalidades terapéuticas a largo plazo que se prescriben en pacientes con patología sinusal crónica. Está bien establecido que con la administración de corticoides por vía intranasal existe absorción del fármaco a la circulación sistémica. No obstante, el grado de absorción sistémica depende de diversos factores, como las características moleculares del corticosteroide, la dosis prescrita, el modo de administración, y la gravedad de la enfermedad subyacente⁽⁶⁵³⁾. Los datos de la literatura no son suficientes como para relacionar el uso de corticoides por vía intranasal a las dosis aprobadas por las autoridades sanitarias con la aparición de cambios en la biología mineral ósea, o de cataratas y glaucoma. Algunos corticoides administrados por vía intranasal a las dosis aprobadas por las autoridades sanitarias pueden suprimir las glándulas suprarrenales, pero la relevancia clínica de este dato no está clara. El uso excesivo de corticoides por vía intranasal puede provocar insuficiencia suprarrenal y disminuir la densidad mineral ósea⁽⁶⁵⁴⁾. Cabe destacar que los corticoides inhalados son la piedra angular del tratamiento del asma en niños y adultos, y que esta vía se asocia a más efectos colaterales sistémicos que la intranasal utilizada en el caso de la rinosinusitis⁽⁶⁵⁵⁾.

Los casos de perforación septal inducida por corticoides intranasales son raros en la literatura⁽⁶⁵⁶⁾. Por otro lado, no está claro si las perforaciones septales se deben a traumatismos repetitivos de la mucosa nasal y el cartilago del tabique provocados por el dispositivo de aplicación, a los trastornos nasales subyacentes que constituyen el motivo de la prescripción del fármaco, o a efectos adversos directos de los corticoides utilizados.

Las pautas cortas de tratamiento con corticoides por vía oral son eficaces en la RSC con PN. Es evidente que el uso repetido o prolongado de corticoides por vía oral se asocia a un riesgo significativamente mayor de los efectos colaterales arriba mencionados⁽⁶⁵⁷⁾.

7.2. Tratamiento de la rinosinusitis con antibióticos

7.2.1. Rinosinusitis aguda adquirida en la comunidad

Aunque ya se han publicado más de 2.000 estudios sobre el tratamiento de la RSA con antibióticos, únicamente en 49 de ellos, en los que participaron 13.660 pacientes en total, se cumplió con los criterios del *Cochrane Board* (Comité Cochrane) sobre el control con placebo, el análisis estadístico, el tamaño suficiente de la muestra, y la descripción de la mejoría clínica o de las tasas de éxito⁽⁴⁰⁾.

Los criterios principales de valoración fueron:

- a. curación clínica;
- b. curación o mejoría clínica.

Los criterios secundarios de valoración fueron:

- a. mejoría radiológica;
- b. frecuencia de recidivas;
- c. abandonos debidos a efectos adversos.

Las principales comparaciones fueron entre el tratamiento con antibióticos y los pacientes de control ($n = 3$)⁽⁶⁵⁸⁻⁶⁶⁰⁾; entre la administración de nuevos antibióticos no penicilínicos y la de antibióticos del grupo de la penicilina ($n = 10$); y entre la administración de amoxicilina/clavulanato y la de otros antibióticos de amplio espectro ($n = 17$) (n indica el número de ensayos). La mayoría de los ensayos se llevaron a cabo en servicios de ORL. Sólo en ocho ensayos se describió el uso de una asignación y unos procedimientos de ocultación adecuados; 20 fueron a doble ciego.

En comparación con el grupo de control, la penicilina mejoró las curaciones clínicas (riesgo relativo [RR] 1,72; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,00-2,96). Un 77,2% de los pacientes tratados con penicilina y un 61,5% de los controles cumplieron con el criterio de valoración de curación o mejoría. La probabilidad de curación (RR 1,72; IC 95%, 1,00-2,96) o de curación/mejoría (RR 1,24; IC 95%, 1,00-1,53) fue mayor en los pacientes tratados con penicilina. El porcentaje de curación o mejoría fue del 82,3% con la amoxicilina y del 68,6% con el placebo. En los pacientes tratados con amoxicilina, la probabilidad de curación (RR 2,06; IC 95%, 0,65-6,53) o de curación/mejoría (RR 1,26; IC 95%, 0,91-7,94) no fue mayor que con placebo, pero la variación entre los estudios fue importante. El tratamiento con antibióticos mejoró los resultados radiológicos⁽⁴⁰⁾.

Las comparaciones entre los nuevos antibióticos no penicilínicos (cefalosporinas, macrólidos, minociclina) y las penicilinas (amoxicilina, penicilina V) no pusieron de manifiesto diferencias significativas (RR de curación 1,07; IC 95%, 0,99-1,17); los porcentajes de curación o mejoría fueron del 84% con las dos clases de antibióticos. Los abandonos debidos a acontecimientos adversos fueron poco frecuentes, y no difirieron significativamente (RR 0,61; IC 95%, 0,33-1,11). En un metaanálisis acumulativo de los estudios ordenados según el año de publicación (un indicador de la prevalencia de microorganismos productores de beta lactamasas) no se observó ninguna tendencia hacia una reducción de la eficacia de la amoxicilina en comparación con la de los nuevos antibióticos no penicilínicos.

Como los macrólidos son bacteriostáticos y las cefalosporinas bactericidas, se llevaron a cabo análisis por subgrupos para determinar si alguna de estas dos clases de antibióticos era mejor que la de las penicilinas. En los análisis por subgrupos, los índices de respuesta para las cefalosporinas y los macrólidos fueron similares a los de las penicilinas.

En 16 ensayos en los que participaron 4.818 pacientes en total, se comparó entre un nuevo antibiótico no penicilínico (macrólido o cefalosporina) y la amoxicilina/clavulanato. Tres de los estudios fueron a doble ciego. Los índices de curación o mejoría fueron del 72,7% con los nuevos antibióticos no penicilínicos y del 72,9% con la amoxicilina/clavulanato. Ni los índices de curación (RR 1,03; IC 95%, 0,96-1,11) ni los de curación/mejoría (RR 0,98; IC 95%, 0,95-1,01), difirieron entre los grupos. El número de abandonos debidos a efectos adversos fue significativamente menor con las cefalosporinas que con la amoxicilina/clavulanato (RR 0,47; IC 95%, 0,30-0,73). Los porcentajes de recidivas en el mes siguiente al tratamiento satisfactorio fueron del 7,7% y no difirieron entre los grupos.

En seis ensayos (tres de ellos a doble ciego) en los que participaron 1.067 pacientes en total, se comparó entre la administración de una tetraciclina (doxiciclina, tetraciclina, minociclina) y el tratamiento con una mezcla heterogénea de antibióticos (inhibidor de folatos, cefalosporina, macrólido, amoxicilina). No se observaron diferencias relevantes.

Los revisores concluyeron que, en la sinusitis maxilar aguda confirmada radiológicamente o mediante aspiración, las pruebas científicas de que se dispone son limitadas, pero avalan el tratamiento con penicilina o amoxicilina durante 7-14 días. Los médicos han de sopesar los moderados beneficios que aporta el tratamiento con antibióticos frente a la posibilidad de aparición de efectos adversos⁽⁴⁰⁾.

Es interesante observar que en esta revisión no se hace mención de las diferencias locales en cuanto a la sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos utilizados, aunque en el metaanálisis acumulativo total de los estudios ordenados según el año de publicación no se observó que la eficacia de la amoxicilina tendiera a disminuir en comparación con los nuevos antibióticos no penicilínicos. Los patrones de resistencia de los principales agentes patógenos (p. ej., *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*) varían considerablemente^(47,48). La prevalencia y el grado de las resistencias de los agentes patógenos respiratorios habituales frente a los antibacterianos están aumentando en todo el mundo. Se acepta de forma generalizada que existe una asociación entre el consumo de antibióticos y la prevalencia de las resistencias⁽⁵⁰⁾. Por lo tanto, puede que el fármaco de elección no sea el mismo en todas las regiones, ya que su selección dependerá de los patrones locales de resistencia y de la etiología de la enfermedad según el ámbito local^(50,661). Por otra parte, se podría preguntar si los escasos beneficios que aporta el tratamiento con antibióticos compensan el considerable riesgo de aparición de resistencias frente a estos fármacos. En 1995, las infecciones del tracto respiratorio superior fueron el motivo de consulta más habitual en la atención ambulatoria en EE.UU., y fueron responsables de más de 37 millones de visitas a los médicos y a los servicios de urgencias⁽⁶⁶²⁾.

Desde la publicación de la revisión *Cochrane*⁽⁴⁰⁾ han aparecido diversos trabajos nuevos en la literatura. En la mayoría de los casos se trata de estudios de ausencia de inferioridad en los que se ha comparado entre dos o tres antibióticos⁽⁶⁶³⁻⁶⁶⁸⁾. Los estudios del citado tipo también indican que las pautas cortas de antibióticos son tan eficaces como las largas^(665,669-671).

Según dos estudios en los que se comparaba el tratamiento en "condiciones reales" de la RSA, diagnosticada según los síntomas pero no bacteriológicamente^(607,672), la administración de antibióticos no aporta ninguna ventaja a los pacientes. Aunque cada vez hay más datos que indican que los antibióticos ejercen efectos muy limitados en la RSA, existe un grupo reducido de pacientes (p. ej., los que presentan inmunodeficiencias) que sí obtienen beneficios con este tipo de fármacos. Son necesarias pruebas simples en el contexto de la medicina general que puedan discriminar entre el pequeño grupo que podría beneficiarse del tratamiento con antibióticos y la gran población que no obtiene ventajas terapéuticas pero empeora el problema de las resistencias.

En esta discusión sobre la eficacia de los antibióticos en la RSA es relevante el artículo *Rhinosinusitis: Developing guidance for Clinical Trials* (Rinosinusitis: Diseño de directrices para los ensayos clínicos) que la *Rhinosinusitis Initiative* (Iniciativa para la Rinosinusitis), predominantemente estadounidense, ha publicado recientemente^(6,673). Este grupo de expertos ofrecía consejos para determinar los efectos de una intervención terapéutica en el curso clínico de la RSA, según el tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas. En la mayoría de los ensayos sobre fármacos antimicrobianos se han obtenido índices de curación de entre el 80% y el 90% a los 14 días, por lo que el comité de la *Rhinosinusitis Initiative* creyó que era importante investigar si había diferencias significativas en cuanto al tiempo transcurrido hasta la resolución

clínica o hasta alcanzar una mejoría significativa según las escalas de evaluación de los síntomas para, con ello, determinar si algún tratamiento era superior a los ya existentes.

7.2.2. Antibióticos en la rinosinusitis crónica

7.2.2.1. Introducción

Es mucho más difícil evaluar la eficacia del tratamiento con antibióticos en la RSC que en la RSA, debido a los conflictos acerca de la terminología y la definición del cuadro clínico de la primera en la literatura. En la mayoría de los estudios, no se ha llevado a cabo una exploración radiológica (p. ej., mediante TC) para confirmar el diagnóstico de RSC. Los datos que respaldan el uso de antibióticos en esta afección son escasos y, en general, no proceden de ensayos clínicos controlados con placebo y con asignación al azar.

7.2.2.2. Tratamientos de corta duración con antibióticos en la rinosinusitis crónica

En un estudio retrospectivo, McNally y cols.⁽⁶⁷⁴⁾ describieron los síntomas y los datos de la exploración física de una cohorte de 200 pacientes con RSC que habían recibido tratamiento con una asociación de antibióticos orales, corticoides tópicos y otros medicamentos complementarios durante cuatro semanas. Todos los pacientes mejoraron subjetivamente al cabo de un mes de tratamiento.

Subramanian y cols.⁽⁶⁷⁵⁾ estudiaron de forma retrospectiva a un grupo de 40 pacientes con RSC que habían recibido antibióticos durante 4-6 semanas combinados con una pauta de corticoides sistémicos de 10 días de duración. Los parámetros de evaluación (comparación de la imagen de la TC y de la puntuación de los síntomas de los pacientes, antes y después del tratamiento) mejoraron en 36 de los 40 pacientes. En este trabajo, 24 de los 40 participantes expe-

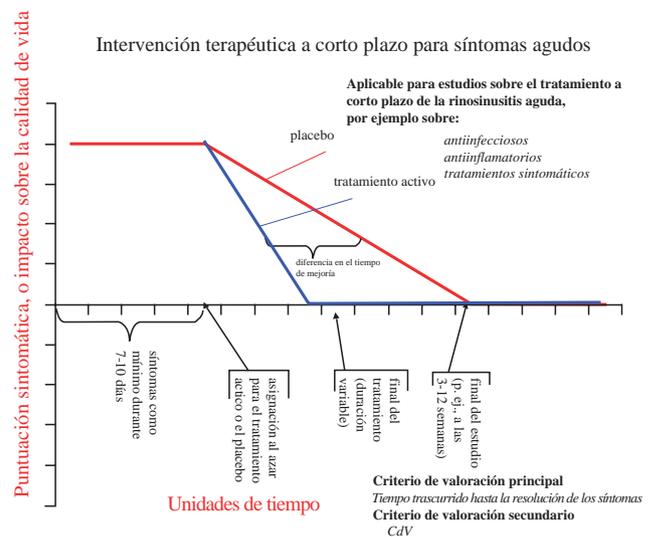


Figura 7.1. El estudio que se ilustra está diseñado para determinar los efectos de una intervención terapéutica en el curso clínico de la rinosinusitis aguda, según el tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas. En el eje Y están representados los síntomas del paciente, la calidad de vida (CdV) o ambos, y en el eje X se mide el tiempo. La intervención terapéutica que se desea poner a prueba se puede comparar o bien con placebo o bien con una intervención de referencia. El éxito con la intervención terapéutica se basa en la obtención de una diferencia estadísticamente significativa en la puntuación de resolución de los síntomas (o de la CdV) entre las intervenciones que se comparan. Con esta gráfica se pretenden dar a conocer los aspectos conceptuales del diseño del tipo de estudio. En consecuencia, las variables como el momento de la intervención, la duración del tratamiento, el tipo de intervención, y el final del estudio se pueden modificar en función de las características específicas del estudio propuesto. Adaptado de Meltzer et al. *Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials*.^(6,673)

rimentaron una mejoría sostenida durante un mínimo de 8 semanas, lo cual parecería implicar que en estos sujetos se consiguió erradicar completamente cualquier infección que estuviera presente.

En un estudio prospectivo llevado a cabo por Legent y cols.⁽⁶⁷⁶⁾, se comparó a doble ciego entre la administración de ciprofloxacino y la de amoxicilina/ácido clavulánico, en ambos casos durante nueve días, en 251 pacientes adultos con RSC. Sólo en 141 de los 251 participantes, el cultivo bacteriano de una muestra procedente del meato medio fue positivo al comienzo del estudio. Al final del periodo de tratamiento, la rinorrea había desaparecido en un 60% de los pacientes tratados con ciprofloxacino y en un 56% de los tratados con amoxicilina/ácido clavulánico. Las frecuencias de curación clínica y de erradicación bacteriológica fueron, respectivamente, del 59% y el 89% con el ciprofloxacino, y del 51% y el 91% con la amoxicilina/ácido clavulánico. Estas diferencias no fueron significativas. No obstante, entre los pacientes en los que el cultivo inicial fue positivo y a los que se evaluó 40 días después del tratamiento, los tratados con ciprofloxacino presentaron un índice de curación significativamente más elevado que los que recibieron amoxicilina/ácido clavulánico (83,3% frente a 67,6%, $p = 0,043$). La tolerabilidad clínica fue significativamente mayor con el ciprofloxacino ($p = 0,012$), debido en buena parte al elevado número de reacciones colaterales gastrointestinales observadas en el grupo tratado con amoxicilina/ácido clavulánico ($n = 35$). El ciprofloxacino fue, como mínimo, tan eficaz como la amoxicilina/ácido clavulánico.

Un grupo polaco comparó la eficacia y la seguridad de una pauta con amoxicilina/ácido clavulánico (875/125 mg dos veces al día durante 14 días) con las de una con cefuroxima axetilo (500 mg dos veces al día durante 14 días), en un ensayo multicéntrico, abierto, de grupos paralelos, y con asignación al azar, en el que participaron 206 pacientes adultos con RSC o con una exacerbación

aguda de la RSC. La respuesta clínica fue similar, ya que se curó un 95% de los pacientes clínicamente evaluables del grupo de la amoxicilina/ácido clavulánico, y un 88% de los del de la cefuroxima. En los pacientes evaluables desde el punto de vista bacteriológico, los índices de curación (definida como la erradicación del agente patógeno original con o sin recolonización por microorganismos no patógenos), también fueron similares: de un 65% en el grupo de la amoxicilina/ácido clavulánico, y de un 68% en el de la cefuroxima. No obstante, las recidivas clínicas fueron significativamente más frecuentes en el grupo de la cefuroxima que en el de la amoxicilina/ácido clavulánico: 8% (7/89) y 0% (0/98) de los pacientes clínicamente evaluables, respectivamente ($p = 0,0049$)⁽⁶⁷⁷⁾.

Huck y cols. compararon entre la administración de cefaclor y la de amoxicilina en un ensayo a doble ciego y con asignación al azar, en el que trataron a 56 pacientes con sinusitis aguda, a 25 con sinusitis recurrente, y a 15 con sinusitis maxilar crónica. Con ambos antibióticos se observó una mejoría clínica en el 86% de los pacientes con RSA y en el 56% de los pacientes con RS recurrente. El escaso número de pacientes con RSC impidió el análisis estadístico. La sensibilidad de los microorganismos aislados a los fármacos del estudio no tuvo relación con los resultados clínicos⁽⁶⁷⁸⁾.

En resumen, por el momento no se dispone de estudios controlados con placebo sobre los efectos del tratamiento con antibióticos. Los estudios en los que se comparan los efectos de los antibióticos ofrecen pruebas científicas de la Categoría II, y no indican que existan diferencias significativas entre el ciprofloxacino y la amoxicilina/ácido clavulánico o la cefuroxima axetilo. En los pocos estudios prospectivos disponibles se observan efectos sobre los síntomas en el 56-95% de los pacientes. No está claro en qué medida este efecto se debe a un fenómeno de regresión a la media, ya que no se han llevado a cabo estudios controlados con placebo.

Tabla 7.9. Pautas cortas de antibióticos en la rinosinusitis crónica

Estudio	Fármaco	Número de participantes	Duración/Dosis	Efecto sobre los síntomas	Categoría de las pruebas científicas
Huck y cols. 1993 ⁽⁶⁷⁸⁾	cefaclor frente a amoxicilina	56 RSA 25 rinosinusitis recurrente 15 sinusitis maxilar crónica	2 x 500 mg 3 x 500 mg durante 10 días	Mejoría clínica: RSA 86% RSC recurrente 56% Sin cálculos estadísticos	Ib (-) = estudio con resultados clínicos negativos
Legent y cols. 1994 ⁽⁶⁷⁶⁾	Ciprofloxacino frente a amoxicilina/clavulanato	251	9 días	Desaparición de la rinorrea: ciprofloxacino 60% amoxicilina/ clavulanato 56% Curación clínica: ciprofloxacino 59% amoxicilina/ clavulanato 51% Erradicación bacteriana: ciprofloxacino 91% amoxicilina/ clavulanato 89%	Ib (-) = estudio con resultados clínicos negativos
McNally y cols. 1997 ⁽⁶⁷⁴⁾	Antibióticos por vía oral	200	4 semanas	Sí, subjetivamente después de 4 semanas	III
Subramanian y cols. 2002 ⁽⁶⁷⁵⁾	Antibióticos corticoides 10 días	40	4-6 semanas	Sí, la TC pre-/postoperatoria en 24 pacientes también mejoró después de 8 semanas	III
Namyslowski y cols. 2002 ⁽⁶⁷⁷⁾	Amoxicilina/clavulanato frente a cefuroxima axetilo	206	875/125 mg durante 14 días 500 mg durante 14 días	Curación clínica: amoxicilina/ clavulanato 95% cefuroxima axetilo 88% Erradicación bacteriana: amoxicilina/ clavulanato 65% cefuroxima axetilo 68% Recidiva clínica: amoxicilina/ clavulanato 0/98 cefuroxima axetilo 7/89	Ib (-) = estudio con resultados clínicos negativos

RSA, rinosinusitis aguda; RSC, rinosinusitis crónica.

Se necesitan con urgencia ensayos controlados con placebo y con asignación al azar para estudiar los efectos de los antibióticos en la RSC y en las reagudizaciones de la RSC.

7.2.2.3. Tratamiento a largo plazo con antibióticos en la rinosinusitis crónica

La eficacia de los tratamientos a largo plazo con antibióticos en la panbronquiolitis difusa, una enfermedad de etiología poco clara que se caracteriza por una inflamación progresiva crónica de los bronquiolos respiratorios, inspiró a los investigadores asiáticos a tratar la RSC de la misma manera en la década pasada^(679,680). Posteriormente, en diversos estudios clínicos se ha establecido que la administración prolongada de macrólidos a dosis bajas es eficaz en el tratamiento de la RSC incurable mediante cirugía o corticoides; la mejoría de los síntomas varía entre el 60% y el 80% en los distintos estudios^(23,679,681,682). Los efectos del tratamiento con macrólidos tardan en aparecer y las mejorías no se observan hasta pasados 4 meses. En estudios con animales se ha observado que los macrólidos aumentan el transporte mucociliar, reducen la secreción de las células calcificiformes, y aceleran la apoptosis de los neutrófilos, factores todos ellos que pueden aliviar los síntomas de la inflamación crónica. También hay cada vez más pruebas *in vitro* a favor de los efectos antiinflamatorios de los macrólidos. Según diversos estudios, los macrólidos inhiben la expresión de los genes de las interleucinas IL-6 e IL-8, y la de moléculas de adhesión intercelular esenciales para la migración de las células inflamatorias. Sin embargo, todavía no se ha establecido si se trata de un mecanismo clínicamente relevante⁽⁶⁸³⁻⁶⁸⁹⁾.

Asimismo, existen datos tanto *in vitro* como procedentes de la experiencia clínica, que indican que los macrólidos disminuyen la virulencia y el daño tisular causado por la colonización bacteriana crónica sin erradicar a los microorganismos. Asimismo, se ha observado que el tratamiento a largo plazo con antibióticos también

aumenta la frecuencia del batido ciliar⁽⁶⁹⁰⁾. En un ensayo controlado, prospectivo, y con asignación al azar del mismo grupo de investigadores⁽⁵³⁶⁾, se distribuyó a 90 pacientes con RSC, con y sin PN, para que recibieran tratamiento médico con un macrólido (eritromicina) por vía oral durante 3 meses o para que se los sometiera a una intervención de CENS; la duración del seguimiento fue de un año. Los resultados clínicos se evaluaron a partir de los síntomas (mediante una escala visual analógica [EVA]), el cuestionario de resultados nasosinuales SNOT-20 (*SinoNasal Outcome Test*), la encuesta abreviada de salud SF-36 (*Short Form 36 Health Survey*), las cifras de óxido nítrico, una rinometría acústica, el tiempo de depuración de la sacarina, y una exploración endoscópica nasal. El tratamiento tanto médico como quirúrgico de la RSC indujo mejoras importantes en casi todos los parámetros subjetivos y objetivos, sin que se observaran diferencias significativas ni entre los dos grupos ni en relación con la presencia o no de PN, excepto en el caso del volumen nasal total, que fue mayor después de la cirugía y en los pacientes con PN.

Wallwork *y cols.*⁽⁶⁹¹⁾ llevaron a cabo un ensayo clínico controlado con placebo, con asignación al azar, y a doble ciego en el que participaron 64 pacientes con RSC. Los sujetos recibieron 150 mg al día de roxitromicina durante tres meses o bien placebo. La descripción de las poblaciones de pacientes es limitada, pero se excluyó a los que presentaban PN (comunicación personal del autor). Hubo una mejoría significativa en las puntuaciones globales del paciente en comparación con el placebo. El resto de comparaciones se establecieron entre las situaciones previa y posterior al tratamiento. Los individuos del grupo tratado con el macrólido experimentaron mejoras estadísticamente significativas en la puntuación del SNOT-20, la endoscopia nasal, el tiempo de tránsito de sacarina, y las concentraciones de IL-8 en el líquido de lavado ($p < 0,05$). La mejoría en los criterios de valoración correlacionó con un descenso en las concentraciones de IgE.

Tabla 7.10. Tratamiento con pautas largas de antibióticos en la rinosinusitis crónica

Estudio	Fármaco	Número de participantes	Duración/Dosis	Efecto sobre los síntomas	Categoría de las pruebas científicas
Gahdhi <i>et al</i> , 1993 ⁽⁶⁸²⁾	Tratamiento profiláctico con antibióticos No se describen los detalles	26	No descrito	En 19/26 pacientes, disminución de las reagudizaciones en un 50% En 7/26 pacientes, disminución de las reagudizaciones en menos de un 50%	III
Nishi <i>et al</i> , 1995 ⁽⁶⁸¹⁾	Claritromicina	32	400 mg/día	Determinación del aclaramiento nasal antes y después del tratamiento	III
Scadding <i>et al</i> , 1995 ⁽⁶⁹⁰⁾	Antibióticos por vía oral	10	3 meses	Aumento del batido ciliar	III
Ichimura <i>et al</i> , 1996 ⁽²³⁾	Roxitromicina	20	150 mg/día durante 8 semanas o más 1 mg/día	Mejoría clínica y disminución del tamaño de los pólipos en un 52%	III
	Roxitromicina y azelastina	20		Mejoría clínica y disminución del tamaño de los pólipos en un 68%	
Hashiba <i>et al</i> , 1996 ⁽⁶⁷⁹⁾	Antibióticos por vía oral	45	400 mg/día durante 8-12 semanas	Mejoría clínica en el 71%	III
Suzuki <i>et al</i> , 1997 ⁽⁶⁸⁰⁾	Roxitromicina	12	150 mg/día	TC antes y después del tratamiento: mejoría en la ventilación de los senos paranasales	III
Ragab <i>et al</i> , 2004 ⁽⁵³⁶⁾	Eritromicina frente a CENS	45 en cada grupo	3 meses	Mejoras en los síntomas del TR superior e inferior, SF-36, SNOT-22, NO, rinometría acústica, TAS, y endoscopia nasal a los 6 y 12 meses	Ib
Wallwork 2006 ⁽⁶⁹¹⁾	Roxitromicina	64	3 meses	Mejoras en la puntuación global de los pacientes	Ib

CENS, cirugía sinusal endoscópica; NO: óxido nítrico espirado; SF-36, *Short Form 36* (Encuesta abreviada de 36 elementos); SNOT-22, *SinoNasal Outcome Test* (Cuestionario de resultados nasosinuales); TAS: tiempo de aclaramiento de sacarina; TR: tracto respiratorio.

Parece que el tratamiento a largo plazo con dosis bajas de macrólidos es eficaz en casos seleccionados, cuando fallan los corticoides tópicos y las pautas cortas de antibióticos. Aunque no se conoce el mecanismo de acción exacto, probablemente se produce un descenso de la respuesta inmunitaria del huésped y una disminución de la virulencia de las bacterias colonizadoras. Si se pretende aceptar este tratamiento según los criterios de la medicina basada en pruebas científicas, es necesario que se lleven a cabo estudios controlados con placebo para establecer la eficacia de los macrólidos.

7.2.3. Exacerbaciones de la rinosinusitis crónica

7.2.3.1. Tratamientos de corta duración con antibióticos por vía oral en las reagudizaciones de la rinosinusitis crónica

Según los resultados de ensayos abiertos, los antibióticos tomados por vía oral ejercen algún efecto sobre los síntomas de las exacerbaciones agudas de la RSC^(677,692). En algunos de estos estudios, han participado pacientes con RSA o RSC y pacientes con reagudizaciones de una RSC^(693,694). Ningún estudio a doble ciego controlado con placebo ha demostrado que los antibióticos sean eficaces en el tratamiento de las reagudizaciones de la RSC.

En conclusión, la mayoría de las pruebas científicas relativas al tratamiento de las reagudizaciones de la RSC (que comprende la administración de antibióticos por vía oral y tópica) pertenecen a la Categoría IV. Según los resultados de estudios a doble ciego, la adición de corticoides al tratamiento con antibióticos por vía oral ejerce efectos positivos en las reagudizaciones de la RSC.

7.2.3.2. Tratamientos de corta duración con antibióticos por vía tópica en las reagudizaciones de la rinosinusitis crónica

Algunos estudios han comparado los efectos de los antibióticos tópicos en la RSC y en las reagudizaciones de la RSC^(620,695-697).

En un ensayo a doble ciego y con asignación al azar en el que participaron 20 pacientes con RSC refractaria al tratamiento médico y quirúrgico, Desrosiers comparó entre la administración de solución de tobramicina en suero fisiológico o de sólo suero fisiológico en las fosas nasales mediante un aparato nebulizador de partículas de gran tamaño, tres veces al día durante 4 semanas. El autor no observó diferencias significativas entre los grupos y concluyó que el tratamiento con un nebulizador de partículas de gran tamaño puede constituir una alternativa terapéutica segura y eficaz para los pacientes con rinosinusitis refractaria, con independencia de si se añade tobramicina o no⁽⁶⁹⁸⁾.

Sykes no observó que la adición de neomicina a un aerosol de dexametasona y tramazolina ejerciera algún efecto adicional; las soluciones se administraron cuatro veces al día en cada fosa nasal durante 2 semanas⁽⁶²¹⁾.

Sin embargo, Mosges y Leonard observaron diferencias entre la administración de antibióticos tópicos y la de placebo^(695,697). Según Mosges, el tratamiento con un aerosol de fusafungina ejerce un efecto positivo ya en las primeras 24 horas, que no aparece en el grupo del placebo. No está claro cuál es el efecto antimicrobiano de este preparado.

Schienberg y cols. estudiaron la eficacia del tratamiento con antibióticos aplicados mediante un nebulizador, en 41 pacientes con RSC recurrente que persistía a pesar de haberlos sometido a una intervención de CENS y que no había respondido a múltiples pautas de antibióticos por vía oral. Después de 3-6 semanas de tratamiento, 34 de los pacientes (82,9%) experimentaron una respu-

ta terapéutica excelente o buena. Los efectos secundarios fueron poco frecuentes, leves y transitorios. La conclusión de los autores es que se tiene que plantear la administración de antibióticos nebulizados en todos los pacientes con RSC que hayan sido sometidos a una intervención de CENS y que no hayan respondido a los antibióticos orales o no los hayan tolerado⁽⁶⁹⁹⁾.

Se necesitan más estudios con poblaciones de pacientes mejor caracterizadas.

7.2.4. Efectos colaterales de los antibióticos

Entre los efectos colaterales más frecuentes de los antibióticos se cuentan mareos, diarreas, y, en mujeres, infecciones vaginales por levaduras. Algunas reacciones son más graves y, según el antibiótico, pueden repercutir en las funciones hepática y renal. Aunque no sucede con frecuencia, puede aparecer afectación de la médula ósea o de otros órganos. Estas reacciones adversas se pueden detectar y controlar mediante la práctica de análisis de sangre.

Algunas de las personas que reciben tratamiento con antibióticos sufren un cuadro de colitis (inflamación del intestino grueso). La colitis se debe a los efectos de una toxina producida por *Clostridium difficile*, una bacteria que prolifera sin encontrar competencia cuando las otras mueren por la acción de los antibióticos.

Los antibióticos pueden provocar reacciones alérgicas. En la mayoría de los casos son leves y consisten en la aparición de un exantema pruriginoso o de sibilantes leves. En ocasiones, los pacientes refieren que son alérgicos a algún antibiótico cuando lo que en realidad ha pasado es que han sufrido una reacción adversa. Es importante distinguir bien entre ambas situaciones, porque por un lado las reacciones alérgicas graves (anafilácticas) son potencialmente mortales y por el otro cuando un paciente dice que es alérgico a muchas clases distintas de antibióticos el tratamiento se dificulta. La mayoría de los efectos adversos relacionados con los antimicrobianos son rápidamente reversibles cuando se deja de tomar el fármaco. Entre las reacciones colaterales irreversibles se cuentan la ototoxicidad inducida por aminoglucósidos, el síndrome de Stevens-Johnson, y la toxicidad provocada por la nitrofurantoína.

Otra consecuencia importante del tratamiento con antibióticos es la aparición de resistencias. Las resistencias frente a los antibióticos son un importante problema de salud pública, y cada vez se está más de acuerdo en el hecho de que el uso de antibióticos es el principal factor que establece la presión selectiva responsable de estas resistencias. En Europa, la prescripción de antibióticos es muy variable: los mayores índices se registran en Francia y los menores en Holanda⁽⁷⁰⁰⁾. Está teniendo lugar un cambio de los viejos antibióticos de espectro restringido por nuevos compuestos de amplio espectro. Los mayores índices de resistencias frente a los antibióticos se observan en los países en los que existe un mayor consumo de estos fármacos, que probablemente actúa como causa de ello.

7.3. Otros tratamientos médicos para la rinosinusitis

El tratamiento conservador habitual para la RSA y la RSC se basa en la administración breve o prolongada de antibióticos y corticoides tópicos, y en la adición de descongestionantes nasales (generalmente en un ciclo corto y para la propia crisis aguda). Se han investigado muchos otros tipos de preparados, pero no existen indicios claros a favor de sus efectos beneficiosos. Estas medicaciones comprenden lavados sinusales, irrigaciones nasales con solución salina isotónica o hipertónica, antihistamínicos, antimicóticos, mucolíticos

y preparaciones fitoterápicas, inmunomoduladores e inmunoestimulantes, y preparados de lisados de bacterias. En pacientes seleccionados con RSC y reflujo gastroesofágico, se han estudiado los efectos del tratamiento contra el reflujo sobre los síntomas sinusales. Para el tratamiento de la PN y la profilaxis de las recurrencias, también se ha planteado la aplicación tópica nasal de furosemida y de capsaicina.

7.3.1. Descongestionantes nasales

7.3.1.1. Rinosinusitis aguda

En el tratamiento de la RSA se suelen usar descongestionantes nasales para disminuir la congestión nasal y conseguir un mejor grado de ventilación y de drenaje de los senos. Diversos ensayos experimentales acerca de los efectos de los descongestionantes nasales sobre la permeabilidad del meato y del complejo ostiomeatal, determinados mediante TC⁽⁷⁰¹⁾ y RMN⁽⁷⁰²⁾, han confirmado que estos fármacos actúan de forma notable sobre la congestión de los cornetes inferior y medio, y de la mucosa infundibular, pero no sobre la mucosa etmoidea ni la del seno maxilar. En estudios experimentales se ha sugerido que la xilometazolina y la oximetazolina, ejercen un efecto antiinflamatorio beneficioso porque disminuyen la sintasa del óxido nítrico⁽⁷⁰³⁾ y tienen una acción antioxidante⁽⁷⁰⁴⁾. En contraste con los resultados de investigaciones *in vitro* previas sobre los efectos de los descongestionantes nasales sobre el transporte mucociliar, en un ensayo clínico controlado (Categoría II) llevado a cabo por Inanli y cols. se ha sugerido que, después de dos semanas de aplicación de oximetazolina en pacientes con RSA bacteriana, el aclaramiento mucociliar *in vivo* mejora en comparación con la administración de fluticasona o de suero fisiológico o solución salina hipertónica, pero no en comparación con el grupo en el que no se aplicó tratamiento tópico nasal; la evolución clínica de la enfermedad no difirió significativamente entre los grupos⁽⁷⁰⁵⁾. Estos resultados concuerdan con los de un ensayo anterior, controlado, y con asignación al azar en el que participaron adultos con sinusitis maxilar aguda (Categoría Ib), y en el que no se observó que la adición de un vasoconstrictor nasal al tratamiento con antibióticos ejerciera efectos significativos sobre la puntuación diaria de los síntomas de cefalea y obstrucción y la puntuación radiológica sinusal, a pesar de que la aplicación del vasoconstrictor y del placebo se llevó a cabo mediante un envase dotado de fuelle que debería permitir una mejor dispersión de la solución en la fosa nasal⁽⁷⁰⁶⁾. En un ensayo a doble ciego, controlado con placebo y con asignación al azar, sobre la RSA en niños (Categoría Ib), la adición de descongestionantes al tratamiento con antibióticos y antihistamínicos no obtuvo mejores resultados que la de suero fisiológico⁽⁷⁰⁷⁾. Sin embargo, en un ensayo a doble ciego, con asignación al azar, y controlado con placebo la administración de descongestionantes nasales durante 14 días (combinados con BUD tópica tras siete días) ejerció un efecto preventivo sobre la aparición de sinusitis maxilar nosocomial en pacientes sometidos a ventilación mecánica en una unidad de cuidados intensivos⁽⁷⁰⁸⁾. Se confirmó radiológicamente la presencia de sinusitis maxilar en un 54% de los pacientes del grupo que recibió tratamiento activo y un 82% de los controles, mientras que se observó la presencia de sinusitis maxilar infecciosa en un 8% y un 20% de los pacientes, respectivamente⁽⁷⁰⁸⁾.

Sin embargo, la experiencia clínica respalda la aplicación tópica de descongestionantes nasales en el meato medio para el tratamiento de la RSA, pero no en forma de aerosol o de gotas (categoría IV).

7.3.1.2. Rinosinusitis crónica sin poliposis nasal

El uso de descongestionantes nasales para el tratamiento de la RSC

en adultos no se ha evaluado en ensayos controlados con asignación al azar. No se ha demostrado que, en niños con sinusitis maxilar crónica, el tratamiento con descongestionantes y con drenaje sinusal obtenga mejores resultados (determinados a partir de las puntuaciones subjetivas y radiológicas) que la aplicación de suero fisiológico⁽⁷⁰⁹⁾.

7.3.1.3. Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

En estudios basados en la exploración mediante TC antes y después de la aplicación de descongestionantes nasales en pacientes con PN, no se observaron cambios densitométricos en los senos o pólipos (únicamente descongestión del cornete inferior)⁽⁷¹⁰⁾. En un ensayo controlado con placebo, a doble ciego, y con asignación al azar no se observó ninguna diferencia entre el placebo, la adrenalina, y la nafazolina en cuanto al tamaño de los pólipos según la endoscopia y las imágenes radiológicas laterales⁽⁷¹¹⁾.

7.3.1.4. Efectos colaterales de los descongestionantes nasales

El efecto adverso más frecuente relacionado con la administración tópica de descongestionantes nasales es la reaparición de la congestión nasal (rebote) en los pacientes que los han usado durante periodos prolongados o que han abusado de ellos. Este efecto se debe a un fenómeno de taquifilaxia que tiene lugar al cabo de entre cinco y siete días de uso de la medicación. La duración más corta de la descongestión y los efectos de rebote hacen que el paciente aumente la dosis diaria, lo cual puede conducir a un cuadro de rinitis medicamentosa⁽⁷¹²⁾. Se ha observado que tras unas pocas semanas de tratamiento con descongestionantes nasales la reactividad nasal es significativamente mayor en comparación con la que se observa al administrar placebo.

Los efectos adversos principales se relacionan más bien con el uso de descongestionantes por vía sistémica, y van desde temblores y cefaleas hasta episodios aislados de accidente vascular cerebral (AVC), infarto de miocardio, dolor torácico, convulsiones, insomnio, náuseas y vómitos, cansancio, y vértigos. Se han comunicado incluso algunos casos clínicos en los que han aparecido efectos colaterales similares con la administración de descongestionantes por vía tópica, especialmente en pacientes con un riesgo cardiovascular elevado⁽⁷¹³⁻⁷¹⁶⁾.

7.3.2. Mucolíticos

7.3.2.1. Rinosinusitis aguda

En la RSA se han administrado mucolíticos para disminuir la viscosidad de la secreción sinusal, como complemento del tratamiento con antibióticos y con descongestionantes nasales. Las ventajas que aporta este tipo de tratamiento se han evaluado en pocos ensayos. En un ensayo controlado con asignación al azar (Categoría Ib) en el que participaron niños con RSC no se pudo demostrar que la inhalación de bromhexina fuera mejor que la de suero fisiológico⁽⁷¹⁷⁾. En un segundo ensayo del mismo tipo (Categoría Ib), la bromhexina fue mejor que el placebo⁽⁷¹⁸⁾.

7.3.2.2. Rinosinusitis crónica

En un estudio de cohortes con un grupo mixto de 45 pacientes con RSA o RSC, la adición de un mucolítico al tratamiento convencional de la RS ejerció un efecto beneficioso en forma de un acortamiento de la duración del tratamiento⁽⁷¹⁹⁾ (Categoría III de las pruebas científicas).

7.3.2.3. Poliposis nasal

No se ha llevado a cabo ningún ensayo clínico para investigar los efectos de los mucolíticos en el tratamiento de la PN.

7.3.3. Antihistamínicos, cromonas

7.3.3.1. Rinosinusitis aguda

Un ensayo multicéntrico a doble ciego, controlado con placebo y con asignación al azar confirmó que la loratadina mejora los síntomas de la RSA en pacientes con rinitis alérgica⁽⁷²⁰⁾ (Categoría Ib). Los sujetos que recibieron loratadina como coadyuvante al tratamiento con antibióticos presentaron menos estornudos y obstrucción según las puntuaciones diarias de las EVA; además, sus médicos confirmaron que habían experimentado una mejoría global. En un ensayo controlado con asignación al azar (Categoría Ib), el cromoglicato disódico no fue mejor que el suero fisiológico para el tratamiento de la sinusitis aguda intermitente hiperreactiva, ya que, según la evaluación subjetiva y la exploración ecográfica de los pacientes, la mejoría fue del 50% en ambos grupos⁽⁷²¹⁾. Otro ensayo controlado y con asignación al azar (Categoría Ib) en niños con RSA no confirmó que el tratamiento con antihistamínicos orales y descongestionantes nasales ejerciera un efecto beneficioso⁽⁷⁰⁷⁾.

7.3.3.2. Rinosinusitis crónica

Aunque, en general, no se recomienda la administración de antihistamínicos para el tratamiento de la RS, según un estudio de evaluación del tratamiento de la RSC en EE.UU., se los receta con bastante frecuencia en pacientes que presentan RSC (un promedio de 2,7 tandas de antibiótico; corticoides nasales y antihistamínicos durante 18,3 y 16,3 semanas, respectivamente, en un periodo de 12 meses)⁽⁷²²⁾. No obstante, no se encontraron pruebas científicas que respaldaran que el tratamiento con antihistamínicos ejerza efectos beneficiosos en la RSC, ya que esta opción no se ha evaluado en ensayos controlados.

7.3.3.3. Poliposis nasal

La administración de cetirizina en dosis de 20 mg/día durante tres meses disminuyó significativamente los estornudos, la rinorrea, y la obstrucción, en comparación con el placebo, en el tratamiento postoperatorio de la poliposis recurrente, pero no ejerció ningún efecto sobre el tamaño de los pólipos (Categoría Ib)⁽⁷²³⁾.

7.3.3.4. Antihistamínicos

A diferencia de los antihistamínicos de primera generación, que provocaban unos efectos colaterales significativos de tipo muscarínico sobre el sistema nervioso central y periférico, la frecuencia de efectos secundarios con los de segunda generación, más modernos, es baja. Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia durante el tratamiento con antihistamínicos de segunda generación son infecciones del tracto respiratorio superior, sibilantes, vulvitis, tos, cefaleas, migrañas, mareos, sedación, y lesiones traumáticas; en la mayoría de los casos han afectado al 1-5% de la población tratada, pero no necesariamente estaban relacionados con la medicación. Con los antihistamínicos más antiguos que no ejercían efectos sedantes (como la terfenadina o el astemizol) se tenía que con precaución por su cardiotoxicidad y por la posible interacción con fármacos metabolizados por el sistema del citocromo P450 hepático, pero con los compuestos más modernos (desloratadina, levocetirizina, fexofenadina) este riesgo parece haber desaparecido, por lo menos a las dosis recomendadas.

7.3.4. Antimicóticos

En las formas fúngica alérgica y fúngica invasiva de la RS se administran antimicóticos por vía tópica y sistémica como coadyuvantes de la cirugía sinusal, especialmente en pacientes inmunodeprimidos⁽⁷²⁴⁾. Se considera que la cirugía es el tratamiento de primera elección para la RS fúngica alérgica⁽⁷²⁵⁾ y para la RS fúngica invasiva⁽⁷²⁶⁾. Aunque el uso de antimicóticos en el tratamiento de la RS fúngica

alérgica no se ha investigado en ensayos controlados, la administración postoperatoria de dosis elevadas de itraconazol, junto con corticoides orales y tópicos, en una cohorte de 139 pacientes con esta afección, redujo en un 20,5% la necesidad de llevar a cabo una revisión quirúrgica⁽⁷²⁷⁾. Las estrategias actuales para el tratamiento de la sinusitis fúngica invasiva se fundamentan en series reducidas de pacientes y en comunicaciones de casos clínicos, que no cumplen con los criterios para la realización de metaanálisis y que puede considerarse que aportan pruebas científicas de la Categoría IV.

7.3.4.1. Rinosinusitis aguda

En una búsqueda realizada en Medline, no se han identificado ensayos controlados sobre la administración de antimicóticos para el tratamiento de la RSA.

7.3.4.2. Rinosinusitis crónica

La hipótesis fúngica, basada en la premisa de que existe una alteración en la respuesta inmunitaria (no alérgica) local frente a la presencia de hongos en las secreciones nasales/sinusales que determina la aparición de RS eosinofílica crónica y de PN⁽¹⁴⁸⁾, ha hecho plantear la idea de tratar con un antimicótico tópico la RSC con o sin PN. Aunque algunos grupos^(148,149) detectaron la presencia de hongos en las secreciones sinusales de una proporción elevada (< 90%) de los pacientes con RSC, y de una población de sujetos de control que no presentaban la enfermedad, esta circunstancia no puede aceptarse como prueba de la etiología. Hasta hace poco, se habían llevado a cabo unos pocos estudios de casos (Categoría IV)^(728,729). Ponikau y cols. trataron a un grupo de 51 pacientes con RSC, algunos de los cuales presentaban PN, con anfotericina B tópica mediante lavado nasal/sinusal, sin controlar con placebo ni con ningún otro tratamiento. Hubo mejorías subjetivas en el 75% de los casos y endoscópicas en el 74%⁽⁷²⁸⁾. Tal como afirman los autores, el tratamiento con antifúngicos debería evaluarse en un ensayo controlado.

En un reciente ensayo a pequeña escala, a doble ciego, controlado con placebo y con asignación al azar, en el que se usó anfotericina B para tratar a 30 pacientes con RSC con o sin PN, Ponikau y cols.⁽⁷³⁰⁾ tampoco pudieron observar efectos significativos sobre los síntomas, pero sí una reducción en el engrosamiento inflamatorio de la mucosa según la TC y la endoscopia nasal, y un descenso en las concentraciones de marcadores intranasales de la presencia de una inflamación eosinofílica (diferencia significativa en la reducción de la neurotoxina derivada de los eosinófilos [EDN], pero no en la de la IL-5). En un estudio de Weschta y cols.⁽⁷³¹⁾ no se observaron diferencias entre los tratamientos con anfotericina B y con placebo en cuanto a la reducción de las cifras de proteína catiónica eosinofílica y de triptasa; tampoco se apreciaron cambios en los marcadores de la actividad celular en función de si se habían conseguido eliminar los hongos o no (en los pacientes en que se detectaron elementos fúngicos), lo cual respalda la hipótesis de que estos microorganismos sólo son espectadores inocentes y no desencadenan la activación de las células inflamatorias (presumiblemente eosinófilos)⁽⁷³¹⁾. En ambos ensayos, la cantidad del antimicótico presente en las soluciones utilizadas fue muy superior a la concentración inhibitoria mínima necesaria para eliminar a los hongos. Sin embargo, mientras que en el ensayo de Ponikau y cols. se llevaron a cabo lavados nasales dos veces al día durante seis meses (y se obtuvo una mejoría endoscópica significativa al cabo de entre tres y seis meses), en el de Weschta y cols. se aplicaron aerosoles por vía intranasal cuatro veces al día durante tres meses. Aunque las diferencias en la aplicación del fármaco y los pequeños tamaños de las muestras plantean dudas sobre el éxito terapéutico y los distintos criterios de valoración objetivos, en un ensayo multicéntrico, con asignación al azar, controlado con placebo, y a doble ciego, 156

en el que se trató a 120 pacientes (en un 80% de los casos con PN) mediante lavados nasales durante tres meses se confirmó que la adición de anfotericina B al líquido de lavado no aportaba ventajas en relación con el placebo en el tratamiento de la RSC con o sin PN. No se observaron diferencias entre los tratamientos con anfotericina B y con placebo en relación con los parámetros subjetivos y objetivos para la determinación de la mejoría (puntuación media en la EVA, SF-36, RSOM-31, resultados endoscópicos, FNIM, y puntuaciones de los pólipos). Los pacientes tratados con placebo experimentaron mejoras en la EVA total, la EVA de secreción posnasal, y la EVA de rinorrea (en el subgrupo de sujetos no asmáticos); el FNIM se deterioró significativamente en el grupo que recibió anfotericina B, pero no cuando se administró placebo⁽¹⁵⁶⁾.

En un ensayo multicéntrico, con asignación al azar, controlado con placebo, y a doble ciego, el tratamiento antifúngico por vía oral con terbinafina a dosis elevadas durante seis semanas tampoco aportó ventajas subjetivas u objetivas en 53 pacientes adultos con RSC.732 No se observaron diferencias en cuanto a la mejoría en las puntuaciones obtenidas mediante TC, las puntuaciones de síntomas sinusales, y la evaluación terapéutica, y se confirmaron las observaciones previas de Weschta y cols. de que la presencia de hongos en el moco nasal (que fue positiva en 41 pacientes de un total de 53) no influía en los resultados terapéuticos⁽⁷³²⁾.

7.3.4.3. Poliposis nasal

En otro estudio de casos (en el que, como en los anteriores ensayos, participaron pacientes con PN) se administró una combinación de corticoides tópicos más anfotericina B durante cuatro semanas a 74 pacientes con PN⁽⁷³³⁾; en la endoscopia, se observó un índice de desaparición de los pólipos del 48% en los pacientes operados previamente por vía endoscópica.

En un ensayo a doble ciego, controlado con placebo y con asignación al azar, en el que participaron 60 pacientes con RSC con PN, la administración de anfotericina B por vía tópica no obtuvo mejores resultados que la de suero fisiológico, ni según la evaluación realizada con TC ($p = 0,2$) ni según la puntuación subjetiva, que fue significativamente peor en el grupo del tratamiento activo⁽⁷³¹⁾.

Un reciente ensayo abierto con asignación al azar, en el que se compararon los efectos protectores del acetilsalicilato de lisina

(ASL) con los de una combinación de ASL más anfotericina B sobre las recurrencias de los PN en pacientes sometidos a una polipsectomía médica (formulaciones de liberación sostenida de corticoides por vía IM) o quirúrgica, sugirió que la adición de anfotericina B al ASL en un tratamiento tópico a largo plazo podía aportar ventajas en cuanto a la protección frente a las recurrencias⁽⁷³⁴⁾. A los 20 meses se habían registrado recurrencias en 13/25 pacientes tratados quirúrgicamente y en 15/25 pacientes sometidos a una polipsectomía médica cuando sólo se administró ASL, y en 5/16 pacientes tratados quirúrgicamente y 7/23 sometidos a una polipsectomía médica cuando se prescribió la combinación de ASL más anfotericina B. Se detectó la presencia de hongos en 8/39 pacientes de los grupos que recibieron ASL más anfotericina B, pero en ninguno de los 50 pacientes tratados sólo con ASL. El bajo índice de detección de microorganismos fúngicos indica que posiblemente el supuesto efecto protector de la anfotericina B añadida al tratamiento con ASL no se debe a sus efectos antimicóticos, pero las complejidades de este estudio dificultan la formulación de conclusiones⁽⁷³⁴⁾.

7.3.4.4. Efectos colaterales de los antimicóticos

Los efectos adversos referidos con mayor frecuencia tras un tratamiento antimicótico a largo plazo por vía oral son náuseas, cefaleas, erupciones cutáneas, vómitos, dolor abdominal, y diarreas. Los efectos adversos graves (p. ej., disfunción hepática grave) son raros y se observan principalmente en pacientes de riesgo y como consecuencia de interacciones medicamentosas.

En tres ensayos clínicos controlados con placebo y con asignación al azar, la frecuencia de episodios adversos durante un periodo de tratamiento de entre tres y seis meses con anfotericina B tópica fue similar a la observada con el placebo. No obstante, los efectos adversos graves fueron más frecuentes en el grupo que recibió tratamiento activo (un 9% frente a un 0% en el grupo del placebo), aunque sólo en un caso (una crisis asmática) se consideró que había una relación con el fármaco. El tratamiento por vía oral con terbinafina durante seis semanas no indujo más episodios adversos que el placebo; además, ninguno estuvo relacionado con la medicación y no se registraron diferencias en la función hepática entre el grupo del tratamiento activo y el del placebo.

El efecto de la anfotericina B sobre la mucosa sinusal se puede explicar por otros mecanismos de acción. Al igual que otros

Tabla 7.11. Tratamiento con antimicóticos en la rinosinusitis crónica

Estudio	Fármaco	Tratamiento	Número de participantes	Duración	Síntomas	Objetivo	Categoría de las pruebas científicas
Weschta, 2004 ⁽⁷³¹⁾	PN	Anfotericina B en aerosol frente a placebo, 4 veces al día	60	8 semanas	Significativamente peores con anfotericina B	Sin diferencias en la TC, la endoscopia, y la PCE y la triptasa en el lavado	Ib (-)
Ponikau, 2005 ⁽⁷³⁰⁾	RSC + PN	Lavados con anfotericina B frente a placebo, dos veces al día	30	6 semanas	Sin diferencias	Menor engrosamiento de la mucosa en la TC y descenso de las concentraciones de EDN, pero no de IL-5 en el lavado, con el tratamiento activo	Ib (+) (sólo en la TC)
Kennedy, 2005 ⁽⁷³²⁾	RSC	Terbinafina 625 mg/día frente a placebo	53	6 semanas + 9 semanas de seguimiento	Sin diferencias en los síntomas y el RSDI según el paciente y el médico	Sin diferencias en la TC, la RMN, y la endoscopia	Ib (-)
Ebbens, 2006 ⁽¹⁵⁶⁾	RSC + PN	Lavados con anfotericina B frente a placebo	116	3 meses	Sin diferencias	Sin diferencias en las puntuaciones de los PN, el FINM, la RSOM-31, y la SF-36 entre grupos	Ib (-)

EDN, proteína derivada de los eosinófilos; FINM, flujo inspiratorio nasal máximo; IL-5, interleucina 5; PCE, proteína catiónica eosinófila; PN, pólipos nasales/poliposis nasal; RSC, rinosinusitis crónica; RSDI, *Rhinosinusitis Disability Index* (Índice de incapacitación de la rinosinusitis); RMN, resonancia magnética nuclear; RSOM, *Rhinosinusitis Outcome Measure* (Determinación de resultados clínicos en la rinosinusitis); SF-36, *Short Form 36* (Encuesta abreviada de 36 elementos); TC, tomografía computarizada.

antibióticos y antimicóticos poliénicos, la anfotericina B actúa sobre la permeabilidad de la membrana celular, por lo que puede reducir el edema y, en consecuencia, el tamaño de los PN, y lograr una mejoría subjetiva⁽⁷³⁵⁾. En estos estudios no se controló con placebo y los periodos de observación fueron cortos. La anfotericina B es un fármaco citotóxico y su aplicación tópica durante un periodo prolongado puede ejercer efectos sistémicos. Por otro lado, con los lavados nasales con solución hipertónica (sin medicación antifúngica añadida) se consiguen unos índices de mejoría de hasta el 60% (véase la sección 7.3.7. Irrigación nasal y sinusal: suero fisiológico y solución salina hipertónica).

Otra cuestión en relación con la aplicación de anfotericina B por vía tópica en el tratamiento de la RSC y la PN es la posibilidad que con su uso generalizado aparezcan resistencias. La anfotericina B es un valioso antimicótico que se puede administrar por vía sistémica para tratar micosis invasivas potencialmente mortales, pero la mayor presión selectiva generada con el tratamiento tópico puede aumentar las resistencias en agentes patógenos fúngicos (p. ej., microorganismos del género *Candida*)⁽⁷³⁶⁻⁷³⁸⁾. Como el patrón de distribución del fármaco en las cavidades sinusales es irregular (en algunos espacios se alcanzan concentraciones subterapéuticas), estamos hablando de una posibilidad real de que, con el tiempo, perdamos un valioso antimicótico sistémico para el que aún existen pocas resistencias.

7.3.5. Preparados con lisados de bacterias

Las alteraciones de la respuesta inmunitaria local (y sistémica) frente a las infecciones bacterianas (antígenos) pueden ser responsables de la aparición frecuente de recurrencias de las RS. El efecto beneficioso del tratamiento con antibióticos disminuye a medida que aumentan las resistencias microbianas después de la administración repetida de tratamientos. Con frecuencia se considera que estos pacientes son difíciles de tratar y, en general, no responden al tratamiento médico o quirúrgico a largo plazo. Como se cree que las alteraciones de la respuesta inmunitaria son responsables de las frecuentes recurrencias, se han probado tratamientos con diversos inmunomoduladores o inmunoestimulantes en estos pacientes. Los medicamentos que se han utilizado con mayor frecuencia son los lisados bacterianos. En ensayos multicéntricos, controlados con placebo y con asignación al azar (Categoría Ib)⁽⁷³⁹⁻⁷⁴¹⁾, se ha estudiado la eficacia de diversos preparados de lisados de bacterias (autolisado de *Enterococcus faecalis*⁽⁷³⁹⁾, fracciones ribosómicas de *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, y la fracción de membranas de *Klebsiella pneumoniae*⁽⁷⁴⁰⁾, así como lisados bacterianos mixtos⁽⁷⁴¹⁾), en cuanto a la reducción del número de reagudizaciones de la RSC, al periodo transcurrido entre las recidivas, y a la necesidad de administrar tratamiento con antibióticos.

7.3.5.1. Rinosinusitis aguda

Se han llevado a cabo pruebas con lisados bacterianos para el tratamiento de la RSA recurrente; los criterios de valoración utilizados fueron la reducción de la frecuencia de los episodios agudos y del tratamiento con antibióticos. Con la administración de autolisado de *Enterococcus faecalis* durante seis meses en 78 pacientes (30 gotas, tres veces al día) se observaron 50 recidivas en el transcurso de los seis meses de tratamiento y los ocho meses de seguimiento, mientras que en los 79 pacientes tratados con placebo aparecieron 90 recurrencias. El periodo transcurrido hasta la primera recidiva fue claramente más prolongado en el grupo tratado con el producto activo (513 días) que en el del placebo (311 días)⁽⁷³⁹⁾. En un ensayo controlado y con asignación al azar en el que participaron 327 pacientes adultos con rinitis infecciosa aguda recurrente (los criterios para el diagnóstico de la RS recurrente se basaron en los síntomas) (4,3 episodios al año), se estudiaron los efectos de un tratamiento de seis meses de duración con fracciones ribosómicas de *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, y *Haemophilus influenzae*, y con la fracción de membranas de *Klebsiella pneumoniae*, (n = 168) y se compararon con los del placebo (n = 159); durante los seis meses que se administró la medicación del estudio, las pautas con antibióticos disminuyeron en un 39% y los días de tratamiento con antibióticos en un 32%⁽⁷⁴⁰⁾.

7.3.5.2. Rinosinusitis crónica

En un ensayo multicéntrico, a doble ciego, controlado con placebo y con asignación al azar, se estudiaron los efectos de un tratamiento de seis meses de duración con lisado bacteriano mixto, en 284 pacientes con RSC (el diagnóstico se basó en la presencia de rino-rrea persistente y de cefalea, y en criterios radiológicos). Hubo un descenso significativo de las puntuaciones de los síntomas (incluidas la tos y la expectoración) y de la gravedad global durante el periodo de tratamiento⁽⁷⁴¹⁾.

7.3.5.3. Poliposis nasal

No han podido obtener datos sobre el tratamiento de la PN con lisados bacterianos.

7.3.6. Inmunomoduladores/inmunoestimulantes

En un ensayo controlado y con asignación al azar (Categoría Ib) se investigaron los efectos del tratamiento con filgastrim (factor estimulante de las colonias de granulocitos humanos recombinante) en un grupo de pacientes con RSC refractaria al tratamiento convencional; no se produjo una mejoría significativa después de un tratamiento prolongado con este fármaco tan caro⁽⁵⁷²⁾. Según un estudio piloto (Categoría III), el interferón-γ puede ser útil para el tratamiento de la RSC resistente, pero, como el número de pacientes no fue el adecuado, no se pudieron obtener pruebas científicas que justificasen la administración de este fármaco⁽⁷⁴²⁾. Algunos grupos de

Tabla 7.12. Tratamiento con lisados bacterianos en la rinosinusitis crónica

Estudio	Indicación	Tratamiento	Número de participantes	Duración	Síntomas	Objetivo	Categoría de las pruebas científicas
Habermann, 2002 ⁽⁷³⁹⁾	RSA recurrente	<i>Enterococcus faecalis</i>	157	6 + 8 meses	Disminución de los episodios agudos	50 recurrencias frente a 90; 513 días hasta la primera recidiva frente a 311	Ib
Serrano, 1997 ⁽⁷⁴⁰⁾	RSA recurrente	Ribomunyl®	327	6 meses	Disminución de los episodios agudos	Reducción del 39% en las pautas con antibióticos y del 32% en el número de días en tratamiento con antibióticos	Ib
Heintz, 1989 ⁽⁷⁴¹⁾	RSC	Bronchovaxom®	284	6 meses	Mejoría en el tracto respiratorio superior e inferior	El número de pacientes con opacificación total en la radiografía simple disminuyó de 54 a 9 con el tratamiento activo y de 46 a 25 con el placebo	Ib

RSA, rinosinusitis aguda; RSC, rinosinusitis crónica.

antibióticos (p. ej., las quinolonas⁽⁷⁴³⁾ y los macrólidos⁽⁷⁴⁴⁾) se pueden considerar inmunomoduladores.

7.3.7. Irrigación nasal y sinusal: suero fisiológico y solución salina hipertónica

En diversos ensayos controlados y con asignación al azar se han estudiado los efectos de la irrigación nasal y sinusal con solución salina isotónica (suero fisiológico) o hipertónica en el tratamiento de la RSA y la RSC. Aunque se considera que el suero fisiológico constituye por sí mismo un tratamiento de control, a los pacientes que participaron en estos ensayos se les asignaron aleatoriamente diferentes modalidades de aplicación de suero fisiológico o de solución salina hipertónica, o se los distribuyó al azar para comparar entre el uso de uno u otro producto. Los resultados de las comparaciones entre los grupos constituyen, en su mayoría, pruebas a favor de que los lavados o las irrigaciones nasales con solución salina isotónica o hipertónica son útiles para aliviar los síntomas, y para mejorar la imagen endoscópica y la calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS) en pacientes con RSC. Algunos autores de EE.UU. prefieren la solución salina hipertónica al suero fisiológico para el tratamiento de la RS, en gran medida porque se basan en un artículo donde se indica que con la primera mejora significativamente el aclaramiento mucociliar (según la prueba con sacarina) en voluntarios sanos⁽⁷⁴⁵⁾.

7.3.7.1. Rinosinusitis aguda

Adam y cols.⁽⁷⁴⁶⁾, en un ensayo con asignación al azar (Categoría Ib) y dos controles, compararon la solución salina hipertónica con el suero fisiológico y con la ausencia de tratamiento, en 119 pacientes con catarro común y RSA (que fueron la mayoría). Los criterios de valoración fueron la evaluación subjetiva de los síntomas nasales (congestión nasal, rinorrea, cefalea) en los días 3, 8, y 10, y en el día de la resolución de los síntomas. Los pacientes con RS (98%) también recibieron tratamiento con antibióticos. No se observaron diferencias entre los grupos, y únicamente un 44% de los pacientes tuvo que volver a usar el nebulizador de solución salina hipertónica. La salina hipertónica provocó escozor en un 32% de los casos, y el suero fisiológico sólo en un 13%.

La irrigación sinusal (Categoría Ib) no aportó ventajas significativas cuando se la añadió a una pauta estándar de 10 días de duración con antibióticos en pacientes con RSA (cuatro antibióticos más descongestionantes nasales frente a lavados sinusales; 50 pacientes en cada grupo): el índice de curaciones fue aproximadamente un 5% más elevado en los grupos que usaron lavados que en los que se aplicaron descongestionantes, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa⁽⁷⁴⁷⁾.

7.3.7.2. Rinosinusitis crónica

En un ensayo a doble ciego, controlado y con asignación al azar (Categoría Ib), Bachmann⁽⁷⁴⁸⁾ comparó entre la aplicación de suero fisiológico y la de solución EMS (un tipo de agua mineromedicinal), para el tratamiento de la RSC; hubo mejoría en ambos grupos, sin que se apreciaran diferencias entre ellos. Durante los siete días que duró el seguimiento, el flujo aéreo nasal no mejoró significativamente. Los síntomas subjetivos, y los resultados radiológicos y de la endoscopia nasal mejoraron significativamente en los dos grupos ($p = 0,0001$). En un ensayo controlado y con asignación al azar (Categoría Ib) parecido con un periodo de seguimiento más prolongado, Taccariello y cols.⁽⁷⁴⁹⁾ confirmaron que el lavado nasal con agua de mar y la irrigación nasal alcalina fueron más eficaces que los tratamientos habituales. La irrigación, por ella misma, mejoró el aspecto endoscópico ($p = 0,009$) y las puntuaciones de la calidad de vida ($p = 0,008$)⁽⁷⁴⁹⁾. Estos parámetros no se modificaron en un grupo de control ($n = 22$) que recibió el tratamiento habitual de la RSC, pero

no la irrigación nasal. Se observaron diferencias significativas entre los dos tipos de irrigación: la irrigación nasal alcalina mejoró el aspecto endoscópico pero no aumentó la calidad de vida, mientras que con el nebulizador sucedió lo contrario. Rabago y cols. determinaron los efectos de los lavados diarios con solución salina hipertónica y los compararon con los del tratamiento convencional de la RSC (control) durante seis meses en un ensayo controlado y con asignación al azar (Categoría Ib) en el que usaron instrumentos de evaluación subjetiva: la *Medical Outcomes Survey Short Form* (SF-12, Encuesta Abreviada de Resultados Médicos), el *Rhinosinusitis Disability Index* (RSDI, Índice de Incapacitación de la RS), y una *Single-Item Sinus-Symptom Severity Assessment* (SIA, Valoración de la Gravedad de los Síntomas Sinusales con un Solo Elemento). Los sujetos que participaron en el estudio refirieron que habían presentado menos periodos de dos semanas con síntomas sinusales ($p < 0,05$), tomaron menos antibióticos ($p < 0,05$), y usaron con menor frecuencia los nebulizadores nasales ($p = 0,06$)⁽⁷⁵⁰⁾. Según los resultados del cuestionario final, la calidad de vida relacionada con la afección sinusal había mejorado globalmente en un 93% de los sujetos, y en ningún caso había empeorado ($p < 0,001$); en promedio, los sujetos refirieron que habían experimentado una mejoría del $57\% \pm 4,5\%$, según las tres escalas de evaluación citadas arriba. En un ensayo controlado, con asignación al azar, y a doble ciego (Categoría Ib) se compararon los resultados obtenidos al llevar a cabo lavados nasales con solución salina hipertónica (3,5%) o con suero fisiológico (concentración del 0,9%) durante 4 semanas, en el contexto del tratamiento de la RSC en niños; los criterios de valoración subjetivos fueron la tos y la secreción nasal/rinorrea posterior, y los objetivos las imágenes radiológicas.⁷⁵¹ Con la solución salina hipertónica mejoraron significativamente todos los parámetros (tos: 13/15; rinorrea posterior: 13/15; radiología: 14/15), mientras que con el suero fisiológico sólo lo hizo la rinorrea posterior.

En un reciente ensayo controlado, con asignación al azar, y a doble ciego en el que participaron 57 pacientes con RSC en los que se había mantenido los síntomas durante un periodo mínimo de un año y a los que se había tratado sin éxito con las opciones médicas convencionales, se observó una mejora significativamente mayor en las puntuaciones correspondientes a los síntomas de rinosinusitis y a la calidad de vida relacionada con la rinoconjuntivitis tras la aplicación de lavados nasales durante 60 días con solución hipertónica de sal del Mar Muerto (SMM), que se atribuyó a la presencia de magnesio y de otros oligoelementos con efectos demostrados sobre el estado de la piel⁽⁵⁸¹⁾. En un estudio de casos clínicos en el que participaron 31 pacientes con RSC resistente se obtuvieron resultados similares⁽⁷⁵²⁾.

Un estudio controlado y con asignación al azar en el que se comparó entre la aplicación de lavados nasales con suero fisiológico, con solución salina hipertónica tamponada, o no llevar a cabo ningún tratamiento en 60 pacientes que habían sido sometidos a cirugía sinusal endoscópica, no se pudo demostrar que ninguno de los tratamientos fuera mejor. La solución salina hipertónica provocó más rinorrea durante los cinco primeros días del postoperatorio y aumentó las puntuaciones de dolor en comparación con el suero fisiológico y con la ausencia de tratamiento; sin embargo, en este ensayo no se llevó a cabo ninguna evaluación objetiva⁽⁷⁵³⁾.

En las comparaciones del tratamiento de la RSC con lavados sinusales en adultos⁽⁷⁵⁴⁾ y en niños⁽⁷⁵⁵⁾ no se ha demostrado que ejerzan ningún efecto beneficioso. En un ensayo controlado y con asignación al azar, Pang y cols. trataron a sus pacientes con lavados sinusales seguidos de corticoides tópicos nasales y antibióticos, o únicamente con corticoides tópicos nasales y antibióticos. En cada

grupo, un 51,6% y un 50% de los pacientes respectivamente mejoraron con el tratamiento⁽⁷⁵⁴⁾.

En algunos estudios piloto en los que han participado números reducidos de pacientes, en lugar de utilizar suero fisiológico o solución salina hipertónica, se han analizado los efectos del uso intranasal de medicación activa. En un ensayo se trató con N-clorotaurina (un oxidante endógeno con propiedades antimicrobianas frente a bacterias y hongos) a 12 pacientes. Tras la aplicación de N-clorotaurina con la ayuda de un catéter Yamik por vía intranasal tres veces a la semana durante cuatro semanas (12 aplicaciones), mejoraron los síntomas en un 75-90% de los pacientes; no obstante, no se observaron mejoras en las imágenes obtenidas mediante TC entre antes y después del tratamiento⁽⁷⁵⁶⁾.

Aunque con frecuencia se recomienda la aplicación postoperatoria de lavados con solución salina, no se dispone de pruebas de la Categoría I que respalden esta práctica.

7.3.7.3. Poliposis nasal

La aplicación de solución salina por vía nasal se utiliza como tratamiento de control en las investigaciones sobre la administración de corticoides tópicos en la PN, pero no se han llevado a cabo ensayos controlados sobre el tratamiento de esta patología con solución salina fisiológica o hipertónica sola.

7.3.7.4. Efectos colaterales

Se han publicado pocos trabajos en los que se describan los efectos colaterales de los lavados nasales con suero fisiológico o solución salina hipertónica. Sin embargo, según un ensayo clínico controlado y con asignación al azar en el que se comparaba entre la aplicación de suero fisiológico y la de solución salina hipertónica en el tratamiento de la RSA y del resfriado común, la frecuencia de aparición de irritación nasal es significativamente mayor con la solución salina hipertónica (32% frente al 13% con el suero fisiológico), y la de sequedad nasal con el suero fisiológico (36% frente al 21% con la solución salina hipertónica)⁽⁷⁴⁶⁾.

Otros efectos colaterales que se observan con poca frecuencia son náuseas secundarias al vaciado, quemazón, tos, mareos, y lagrimeo. Curiosamente, las reacciones adversas de la solución salina hipertónica fueron más frecuentes cuando se la usó para el tratamiento de la RSC (seis meses): el 23% de los sujetos refirieron irritación nasal, quemazón nasal, lagrimeo, epistaxis, cefaleas, o rino-rrhea, aunque en un 80% de los casos consideraron que no eran significativos⁽⁷⁵⁰⁾.

7.3.8. Capsaicina

La capsaicina (sustancia activa de la cayena) es una neurotoxina que provoca una depleción de la sustancia P, y de otras neurocininas y otros neuropéptidos; cuando se aplica de manera repetida en la mucosa respiratoria, da lugar a una lesión prolongada de los axones que no están mielinizados o que están dotados de vainas de mielina muy delgadas. Se ha demostrado que con la aplicación tópica repetida de sustancia P mejoran los síntomas nasales en el contexto de la rinitis hiperreactiva no alérgica; este efecto probablemente se debe a que se produce una depleción de la sustancia P y de otras neurocininas y, en consecuencia, se desensibiliza la mucosa nasal. La hipótesis de que la inflamación neurógena puede intervenir en la patogenia de la PN ha motivado la realización de ensayos sobre el tratamiento de esta patología con capsaicina.

7.3.8.1. Rinosinusitis aguda y crónica sin poliposis nasal

No se ha encontrado ningún ensayo sobre el tratamiento de la RSA o de la RSC con capsaicina.

7.3.8.2. Poliposis nasal

En un estudio de casos (Categoría III), Filiaci y cols.⁽⁷⁵⁷⁾ observaron que con la aplicación tópica de una solución de capsaicina (30 mmol/l) una vez a la semana, durante cinco semanas, en pacientes con PN, disminuía significativamente el tamaño de los PN. Los autores apreciaron que el número de eosinófilos en la cavidad nasal aumentaba después del tratamiento, pero este fenómeno no correlacionó con el tamaño de los pólipos. En otro estudio de casos (Categoría III), Baudoin y cols.⁽⁷⁵⁸⁾ observaron que el tratamiento con

Tabla 7.13. Ensayos clínicos controlados y con asignación al azar sobre irrigación nasal (suero fisiológico, solución salina hipertónica, solución del Mar Muerto, agua mineromedicinal)

Estudio	Indicación	Solución	Número de participantes	Duración	Síntomas	Objetivo	Categoría de las pruebas científicas
Adam, 1998 ⁽⁷⁴⁶⁾	RSA	SF frente a SSH frente a ST	119	10 días	Sin diferencias	No realizado	Ib
Bachmann, 2000 ⁽⁷⁴⁸⁾	RSC	SF frente a EMS	40	7 días	Mejoría, sin diferencias entre SF y EMS	Mejoras en la endoscopia y las radiografías simples	Ib
Taccariello, 1999 ⁽⁷⁴⁹⁾	RSC	Agua marina frente a SA frente a ST	62	30 días	Mejoría	Mejoras en la endoscopia y en la CdVRS	Ib
Rabago, 2002 ⁽⁷⁴⁹⁾	RSC	SSH frente a ST	76	6 meses	Mejoría	Descenso significativo del uso de antibióticos y de pulverizadores nasales	Ib
Shoseyov, 1998 ⁽⁷⁵¹⁾	RSC en niños	SF frente a SSH	40	4 semanas	Con SSH mejoría en todos los síntomas, con SF sólo la SPN	Mejora en las radiografías simples con SSH	Ib
Friedman, 2006 ⁽⁵⁸¹⁾	RSC	SSH frente a SMM	57	2 meses	Mejoría significativa con SMM, mayor que con SSH	Mejora significativa en la CdVRS con SMM	Ib
Pinto, 2006 ⁽⁷⁵³⁾	RSC tras CENS	SF frente a SSH frente a ST	60	5 días tras la intervención	Más rino-rrhea y dolor con SSH	No realizado	Ib

CdVRS, calidad de vida relacionada con la salud; CENS, cirugía sinusal endoscópica; EMS, agua mineromedicinal; RSA, rinosinusitis aguda; RSC, rinosinusitis crónica; SF, suero fisiológico; SMM, solución del Mar Muerto; SPN, secreción posnasal; SSH, solución salina hipertónica; ST, sin tratamiento.

dosis crecientes (30-100 mmol/l) de capsaicina tópica durante 5 días consecutivos reducía significativamente la poliposis nasosinusal masiva; para evaluar este efecto, se exploró a los pacientes mediante TC al comienzo del estudio y al cabo de cuatro semanas. Las concentraciones de proteína catiónica eosinofílica en el líquido de lavado nasal, no se modificaron con el tratamiento. En un ensayo controlado con placebo, a doble ciego, y con asignación al azar (Categoría Ib), en el que se siguió durante nueve meses a 51 pacientes tratados quirúrgicamente, Zheng y cols.⁽⁷⁵⁹⁾ observaron que el tratamiento con cinco aplicaciones tópicas de capsaicina protegía significativamente frente a las recurrencias de los pólipos y aumentaba notablemente la permeabilidad nasal; los autores utilizaron una solución de capsaicina (3×10^{-6} M) en etanol al 70%, lo que explicaría el elevado índice de recurrencias observadas después de la intervención quirúrgica en el grupo de control, en el que se aplicó únicamente etanol al 70%. Nueve meses después de la aplicación del tratamiento, un 40% de las PN se encontraban en el estadio 0 de Malm y un 45% en el estadio 1 en el grupo tratado con la sustancia activa, y un 45% de las PN se encontraban en el estadio 2 y un 40% en el estadio 3 en el grupo de control. Se indicó que el bajo coste del tratamiento con capsaicina constituía una cierta ventaja en comparación con otras terapias postoperatorias. Como la capsaicina es un antagonista del NF- κ B *in vitro*, se pueden plantear otros mecanismos de acción⁽⁷⁶⁰⁾.

7.3.8.3. Efectos colaterales

El efecto colateral que se observa con mayor frecuencia tras la aplicación nasal de capsaicina, si es que no se ha administrado un anestésico tópico previamente, es la aparición de una intensa sensación de quemazón en las fosas nasales y los labios y de lagrimeo. No obstante, en un ensayo controlado con placebo, la aplicación previa de un aerosol anestésico con xilocaína al 10% por vía tópica nasal consiguió que el tratamiento activo fuera completamente indistinguible⁽⁷⁶¹⁾. Otros efectos colaterales cuya aparición se ha descrito en los ensayos clínicos sobre el tratamiento de la rinitis idiopática con capsaicina nasal son disnea, cefaleas, tos, epistaxis, sequedad de la mucosa nasal, y exantemas^(762,763).

7.3.9. Furosemida

Se ha observado que la inhalación de furosemida protege contra las respuestas hiperreactivas en las pruebas de provocación con diversas sustancias (propranolol⁽⁷⁶⁴⁾, metabisulfito⁽⁷⁶⁵⁾, y ejercicio físico⁽⁷⁶⁶⁾) en pacientes asmáticos; estos datos sugieren que ejerce un efecto broncoprotector, similar al de las cromonas.

7.3.9.1. Rinosinusitis aguda y crónica sin poliposis nasal

No se ha encontrado ningún ensayo sobre el tratamiento de la RSA o de la RSC con furosemida.

7.3.9.2. Poliposis nasal

En un estudio prospectivo, controlado, y sin asignación al azar (Categoría IIa) llevado a cabo por Passagli y cols.⁽⁷⁶⁷⁾, la aplicación tópica de furosemida (en 97 pacientes) y la de FM (en 33 pacientes) ejercieron grados similares de protección contra las recurrencias de los PN a lo largo de un seguimiento de entre uno y nueve años tras su extirpación quirúrgica; los autores ya habían comunicado sus resultados previamente en un estudio de casos. Se registró un 17,5% de recidivas en los pacientes tratados con furosemida, un 24,2% en los tratados con mometasona, y un 30% en los que no recibieron ningún tratamiento. Los datos sugieren que la furosemida, un medicamento mucho más barato que los corticoides, podría utilizarse para la prevención de las recurrencias de los pólipos.

En un reciente ensayo clínico controlado y con asignación al azar se compararon los efectos de un tratamiento preoperatorio de

corta duración con metilprednisolona por vía oral (1 mg/kg) con los de uno con 10 ml de solución de furosemida 6,6 mM por vía inhalatoria en 40 pacientes con PN. Ambos tratamientos fueron eficaces, y no se encontraron diferencias entre ellos tras siete días de tratamiento en cuanto a la reducción del tamaño de los pólipos según la exploración endoscópica, las puntuaciones de los síntomas nasales (excepto en el caso del sentido del olfato, que fue mejor en el grupo que recibió el corticosteroide), y los sangrados intraoperatorios. El análisis histológico de los pólipos extirpados quirúrgicamente sugirió que los corticoides por vía oral ejerce un potente efecto antiinflamatorio (desde el punto de vista de la reducción de los recuentos de eosinófilos), mientras que el tratamiento con furosemida sólo influye sobre el edema⁽⁷⁶⁸⁾.

De todos modos, se necesitan más estudios controlados con placebo y con asignación al azar, especialmente sobre el tratamiento a largo plazo.

7.3.10. Inhibidores de la bomba de protones

Según numerosos ensayos llevados a cabo durante la última década, existe una asociación entre el reflujo gastroesofágico y las enfermedades de las vías respiratorias, y se ha llegado a sugerir que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) ejerce un efecto beneficioso sobre los síntomas del tracto respiratorio superior (incluidos algunos de los síntomas de la RSC). La secreción posnasal es uno de los síntomas relevantes en la RSC que se demostró que mejoraban con el tratamiento con IBP. No obstante, se confirmó la presencia de sensación de secreción posnasal en grupos de pacientes con rinitis idiopática (sin indicios de la presencia de rinosinusitis), y en pacientes sin rinitis ni sinusitis⁽⁷⁶⁹⁾; además, se observó que los pacientes con secreción posnasal existía una mayor exposición al ácido gástrico. Como los IBP disminuyen la acidez, no está claro si actúan sobre la rinitis, la rinosinusitis, o la sensación de secreción posnasal. En la mayoría de las revisiones acerca de los datos disponibles sobre la asociación entre el reflujo y las enfermedades sinusales se propugna la organización de ensayos controlados de mayor calidad para investigar tanto la etiología como el tratamiento en poblaciones pediátricas y de sujetos adultos. Como el tratamiento de los síntomas extraesofágicos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (p. ej., la laringitis) se basa en la administración de pautas con IBP a largo plazo, no se pueden olvidar los posibles efectos colaterales.

7.3.10.1. Rinosinusitis aguda

No existen ensayos con IBP en el tratamiento de la RSA.

7.3.10.2. Rinosinusitis crónica

No se dispone de datos que demuestren que el tratamiento con IBP ejerza efectos beneficiosos en la población general afectada por RS; sin embargo, en pacientes con reflujo laringofaríngeo (diagnosticado mediante pH-metría) y RS, han suscitado mejorías subjetivas. En un metaanálisis sobre los artículos publicados acerca de la aparición concomitante de reflujo gastroesofágico y RS (57 artículos cribados, 14 artículos incluidos), se definió que la existencia de una asociación positiva entre ambos cuadros se fundamentaba en una solidez de las pruebas científicas de Grado C^(770,771). En diversos ensayos de casos de RS, especialmente pediátricos⁽⁷⁷⁰⁾, se ha estudiado la eficacia del tratamiento antirreflujo con inhibidores de la bomba de protones sobre la evolución clínica y los síntomas de RS. En adultos con RSC resistente al tratamiento convencional, se observaron mayores índices de afectación por reflujo^(77,773). Se espera que se lleven a cabo más investigaciones en este campo; además, estos tratamientos tienen que contar con el respaldo de ensayos controlados con asignación al azar.

En ensayos no controlados, llevados a cabo especialmente en niños, se ha observado que los IBP actúan sobre algunos de los síntomas de la rinosinusitis (presumiblemente sobre la secreción posnasal y la tos). No obstante, un reciente metaanálisis de ensayos clínicos controlados y con asignación al azar en los que se investigaban los resultados clínicos del tratamiento de la tos inespecífica con IBP ha confirmado que no se dispone de suficientes datos como para concluir de forma definitiva que el tratamiento con este tipo de fármacos aporte ventajas universales en el caso de la tos asociada al reflujo en adultos. Sólo se han observado efectos beneficiosos en subanálisis, y estos efectos han sido de poca envergadura⁽⁷⁷⁴⁾.

7.3.10.3. Poliposis nasal

No existen datos sobre el tratamiento de la PN con IBP.

7.3.11. Antileucotrienos

Las concentraciones de leucotrienos están aumentadas en el asma y la PN, especialmente en pacientes hipersensibles al ácido acetilsalicílico (AAS).

7.3.11.1. Rinosinusitis aguda

No se han realizado ensayos sobre el tratamiento de la RSA con antileucotrienos.

7.3.11.2. Rinosinusitis crónica y poliposis nasal

Según algunos estudios abiertos, los antileucotrienos podrían ser útiles en el tratamiento de la PN⁽⁷⁷⁵⁻⁷⁷⁷⁾.

La adición de antileucotrienos al tratamiento convencional en 36 pacientes con RSC con o sin PN consiguió aumentos estadísticamente significativos de las puntuaciones asignadas a los síntomas de cefalea, dolor y sensación de presión facial, molestias óticas, dolor dental, rinorrea purulenta, secreción posnasal, congestión y obstrucción nasal, olfato, y fiebre. Se observó una mejoría global en el 72% de los pacientes, y aparecieron efectos colaterales en el 11% de los casos⁽⁷⁷⁸⁾. En un grupo seleccionado de 15 pacientes con la tríada del AAS, la adición de antileucotrienos al tratamiento indujo una mejoría de los síntomas de sinusitis en nueve casos, y un efecto beneficioso global, confirmado mediante endoscopia, en doce casos⁽⁷⁷⁹⁾. En un grupo de pacientes con PN, tuvo lugar una mejoría subjetiva significativa de los síntomas nasales en el 64% de los que toleraban el AAS y en el 50% de los que no lo toleraban. El flujo espiratorio máximo sólo mejoró en los pacientes que toleraban el AAS, mientras que los resultados de la rinometría acústica, el FINM, y las concentraciones de óxido nítrico no se modificaron⁽⁷⁷⁷⁾. En un estudio prospectivo y a doble ciego se compararon los efectos del montelukast, un antagonista del receptor de leucotrienos, con los de la beclometasona en aerosol nasal sobre el curso postoperatorio de 40 pacientes con pólipos nasosinusales. No hubo diferencias significativas entre ambos tratamientos al cabo de un año de la intervención quirúrgica⁽⁷⁸⁰⁾.

Los resultados de estos estudios ponen de manifiesto la necesidad de que se lleven a cabo ensayos controlados de mayor envergadura para evaluar los efectos del tratamiento con antileucotrienos en la RSC con o sin PN.

7.3.12. Desensibilización frente al ácido acetilsalicílico

7.3.12.1. Rinosinusitis aguda y crónica sin poliposis nasal

No se han encontrado ensayos controlados sobre la desensibilización sistémica al AAS en la RSA y la RSC.

7.3.12.2. Rinosinusitis crónica y poliposis nasal con intolerancia al ácido acetilsalicílico

La desensibilización sistémica al AAS y el tratamiento tópico con ASL (la única forma realmente soluble del AAS) pueden ejercer efectos beneficiosos en la profilaxis de la RSC con PN recurrentes.

A 65 pacientes con intolerancia al AAS y asma se los sometió de forma secuencial a una prueba de provocación con el citado fármaco, a una desensibilización frente a éste, y a un tratamiento con AAS durante 1-6 años (media; 3,1 años). Hubo un descenso significativo del número de infecciones sinusales al año y una mejora del olfato. Disminuyeron significativamente las cifras anuales de intervenciones quirúrgicas sinusales y de polipectomías, así como las dosis de corticoides nasales. Se observaron descensos de los ingresos hospitalarios anuales para el tratamiento del asma, y del uso sistemático de corticoides⁽⁷⁸¹⁻⁷⁸³⁾.

Nucera y cols. siguieron a tres grupos de pacientes con PN (en alrededor de un 50% de los casos existía intolerancia al AAS): a los primeros 76 pacientes consecutivos se les practicó una polipectomía nasal y, a continuación, se les administró tratamiento tópico con ASL; a los siguientes 49 pacientes se les administraron 40 mg de un preparado de triamcinolona de liberación retardada ("polipectomía médica") y, a continuación, también se les aplicó ASL por vía tópica; en los últimos 191 pacientes (grupo de control) sólo se practicó una polipectomía y no se administró placebo. El grupo tratado postoperatoriamente con ASL presentó un índice de recurrencias del 6,9% después de un año y del 65% después de seis años, mientras que en los controles los índices de recurrencias al año y a los seis años fueron del 51,3% y del 93,5%, respectivamente; estos datos indican que el tratamiento con ASL ejerce un importante efecto protector frente a las recurrencias. El tratamiento con corticoides sistémicos y con ASL tópico nasal consiguió que el tamaño de los pólipos se mantuviera estable durante tres años en un 33% de los pacientes, en comparación con el 15% observado en el grupo de los sujetos intervenidos quirúrgicamente que no recibieron tratamiento farmacológico; la diferencia, no obstante, no fue estadísticamente significativa⁽⁷⁸⁴⁾.

En un ensayo de casos controlado en el que se aplicó ASL en una fosa nasal y placebo en la otra en 13 pacientes con PN bilateral, las recurrencias de los pólipos aparecieron más tarde y ocho pacientes se mantuvieron asintomáticos durante los 15 meses que duró el periodo de observación; estos datos fueron significativamente mejores que los obtenidos en pacientes tratados previamente con corticoides para la prevención de las recurrencias. Según las exploraciones mediante endoscopia y rinometría acústica, el tamaño de los pólipos fue menor en el lado tratado con ASL⁽⁷⁸⁵⁾.

En un ensayo controlado con placebo, con asignación al azar, y a doble ciego no se pudo observar que la aplicación intranasal de 16 mg de ASL cada 48 horas durante seis meses en pacientes hipersensibles al AAS ejerciera ningún efecto sobre los conductos nasales en comparación con la administración de placebo⁽⁷⁸⁶⁾. Como criterios de evaluación se utilizaron los valores de escalas sintomáticas subjetivas, los resultados de las exploraciones mediante rinomanometría acústica, y los valores del FINM y el flujo espiratorio máximo. No obstante, sólo se dispuso de resultados finales para su análisis en el caso de 11 pacientes y en el estudio histopatológico se pudo apreciar un descenso en la cantidad de receptores CysLT₁ de la mucosa del cornete en los pacientes que recibieron tratamiento activo en comparación con el placebo, por lo que serían necesarios ensayos adicionales. Sin embargo, la adición de ASL por vía intranasal a dosis de hasta 50 mg al día al tratamiento habitual redujo el tamaño de los pólipos y no influyó de forma adversa sobre el asma (Ogata N, Darby Y, Scadding G. *Intranasal lysine-acetylsalicylate (LAS) administration decreases polyp volume in patients*

Tabla 7.14. Otros tratamientos médicos para la rinosinusitis. Resumen de los resultados de estudios sobre el tratamiento

Tratamiento	Rinosinusitis aguda			Rinosinusitis crónica sin poliposis nasal			Rinosinusitis crónica con poliposis nasal		
	Estudios	Categoría de las pruebas científicas	Importancia clínica	Estudios	Categoría de las pruebas científicas	Importancia clínica	Estudios	Categoría de las pruebas científicas	Importancia clínica
Descongestionales nasales	1 ECA, 1 EC	Ib (-)	No	No hay ensayos	Ninguna	No	No hay ensayos	Ninguna	No
Mucolíticos	2 ECA	Ib (uno +, uno -)	No	1 cohorte	III (-)	No	No hay ensayos	Ninguna	No
Fitoterapia	1 ECA	Ib	No	1 EC	Ib	No	No hay ensayos	Ninguna	No
Inmunomoduladores	No hay ensayos	Ninguna	No	1 ECA	Ib (-)	No	No hay ensayos	Ninguna	No
Antihistamínicos	1 ECA en alergia	Ib	Sí (sólo en alergia)	No hay ensayos	Ninguna	No	1 ECA en alergia	Ib	Sí (sólo en alergia)
Antileucotrienos	No hay ensayos	Ninguna	No	1 cohorte	III	No	3 cohortes	III	No
Inhibidores de la bomba de protones	No hay ensayos	Ninguna	No	3 cohortes	III	No	No hay ensayos	Ninguna	No
Desensibilización frente al acetilsalicilato de lisina	No hay ensayos	Ninguna	No	No hay ensayos	Ninguna	No	1 ECA 2 EC	Ib	Sí
Furosemida	No hay ensayos	Ninguna	No	No hay ensayos	Ninguna	No	1 ECA 1 EC	Ib (-)	Sí
Capsaicina	No hay ensayos	Ninguna	No	No hay ensayos	Ninguna	No	1 ECA	Ib	No
Anti IL-5	No hay ensayos	Ninguna	No	No hay ensayos	Ninguna	No	1 ECA	Ib (-)	No

EC: ensayo controlado; ECA: ensayo controlado con asignación al azar; IL-5, interleucina 5.

with aspirin intolerant asthma. *J Laryngol Otol* 2007, en prensa). Probablemente, los mecanismos de desensibilización implican una reducción en el número de receptores de leucotrienos⁽³⁹²⁾.

7.3.13. Preparados fitoterápicos

El uso de las medicinas alternativas (p. ej., mediante preparados de plantas medicinales) para el tratamiento de la RS, es frecuente entre la población general. Un estudio basado en la práctica de entrevistas telefónicas en una muestra aleatoria de la población afectada por RSC y asma, reveló que el 24% de los pacientes tomaba preparados de plantas medicinales⁽⁷⁸⁷⁾. La falta de ensayos controlados con asignación al azar que comparen este tratamiento con la medicación convencional en pacientes con RS debería despertar el interés de los profesionales sanitarios.

7.3.13.1. Rinosinusitis aguda

En un ensayo controlado con placebo y con asignación al azar sobre el tratamiento de la RSA no complicada, un preparado estandarizado a base de aceite de mirtol se mostró más eficaz que otros aceites esenciales, y ambos fueron mejores que el placebo. Se tuvieron que administrar antibióticos en un 23% de los casos después del tratamiento con mirtol, y en un 40% tras el uso de placebo⁽⁷⁸⁹⁾.

El extracto de *Andrographis paniculata* (Kan Jang[®]) en una combinación fija, mejoró significativamente los síntomas nasales y la cefalea de la RSA, en comparación con el placebo⁽⁷⁸⁹⁾.

7.3.13.2. Rinosinusitis crónica

En un ensayo controlado y con asignación al azar, se estudiaron los efectos de la guaifenesina, una preparación fitoterápica conocida por sus propiedades mucolíticas, en una población seleccionada de pacientes infectados por el VIH que presentaban RSC; se observó una mejoría del 20% en las puntuaciones subjetivas en comparación con el placebo⁽⁷⁹⁰⁾.

7.3.13.3. Poliposis nasal

No se han encontrado ensayos controlados sobre el tratamiento de la PN con preparados fitoterápicos.

7.3.14. Anticuerpos anti-IL-5

En el primer estudio (a pequeña escala) en el que se trató con anticuerpos anti-IL-5 a pacientes con PN no se observó que éstos ejercieran efectos terapéuticos significativos⁽⁷⁹¹⁾. No obstante, se indicó que las concentraciones locales de IL-5, pero no las de su receptor, predecían la respuesta clínica.

7.3.15. Conclusión

En la siguiente tabla se ofrece un resumen de los resultados.

7.4. Cirugía basada en pruebas científicas para el tratamiento de la rinosinusitis

7.4.1. Introducción

En este apartado se presentan inicialmente revisiones sistemáticas sobre la eficacia de la cirugía sinusal en la RSC y después se describen ensayos en que se ha comparado entre la cirugía sinusal y el tratamiento médico. A continuación, se revisa brevemente el papel de diversas modalidades quirúrgicas y se detallan los efectos que las enfermedades concomitantes tienen sobre los resultados obtenidos mediante la cirugía sinusal. Se dispone de pruebas que indican que las RSC con y sin PN son subgrupos distintos de enfermedades inflamatorias crónicas de la mucosa del tracto respiratorio superior (véanse los capítulos 2 a 4). Aproximadamente un 20% de los pacientes afectados por cuadros de RSC acaban presentando PN⁽⁷⁹²⁾, circunstancia que puede predisponer a la obtención de resultados menos favorables con la cirugía sinusal^(793,794). En consecuencia, los artículos revisados se han agrupado en función de si se centraban en la RSC sin PN o en la RSC con PN, siempre y cuando los autores hubieran distinguido entre ambos subgrupos. Con excepción de unas pocas comunicaciones sobre cirugía sinusal limitada para el

tratamiento de la RSA recurrente⁽⁷⁹⁵⁾, las terapias quirúrgicas generalmente se restringen a casos de RSC. Por lo tanto, los datos disponibles no son suficientes como para que se pueda determinar el papel de la cirugía en la rinosinusitis aguda o aguda recurrente. Para más información sobre las intervenciones quirúrgicas en las complicaciones de la RSA, la cirugía sinusal pediátrica, las complicaciones de la cirugía sinusal, y el tratamiento médico postoperatorio, consúltese los capítulos 8, 9, y 7 y la sección 7.1.5, respectivamente.

Es difícil generalizar acerca de los estudios sobre cirugía sinusal, ya que ésta está indicada en pacientes muy concretos que no han respondido en grado suficiente al tratamiento médico. Además, sólo unas pocas publicaciones sobre cirugía sinusal cumplen los requisitos para que se considere que describen evaluaciones basadas en pruebas científicas⁽⁷⁹⁶⁾, y a los estudios analizados en las revisiones sistemáticas se les han asignado categorías de las pruebas científicas bajas⁽⁷⁹⁷⁻⁷⁹⁹⁾. Esta circunstancia se debe en parte a los problemas específicos que plantea la organización de ensayos quirúrgicos. En general, la cirugía es difícil de valorar o estandarizar, sobre todo en ensayos multicéntricos, y el tipo de tratamiento es difícil de enmascarar. La distribución al azar puede plantear problemas éticos si no se establecen unos criterios de inclusión restrictivos⁽⁵¹⁴⁾. Es habitual encontrar ensayos de bajo presupuesto iniciados por los propios investigadores que no cuentan con la supervisión de organizaciones de investigación clínica profesionales.

Además, existen diversos factores generadores de confusión que hacen difícil la obtención de grupos de pacientes homogéneos con intervenciones terapéuticas comparables para la evaluación no sesgada de los resultados clínicos de la cirugía sinusal. Entre los posibles factores quirúrgicos relevantes se cuentan la elección de un abordaje externo o endonasal, la selección de una técnica quirúrgica funcional o convencional, el que la intervención sea limitada, ampliada, o radical, y el tipo de instrumentos empleados. Como factores dependientes del paciente se pueden citar la edad, la extensión de la duración de la enfermedad, los antecedentes de tratamientos quirúrgicos previos, la presencia de pólipos, las posibles enfermedades concomitantes (p. ej., intolerancia al AAS, asma, o FQ), y las etiologías en concreto (p. ej., afectaciones dentarias, autoinmunitarias, inmunitarias, y fúngicas)⁽⁸⁰⁰⁻⁸⁰³⁾. Por otro lado, tanto el tipo como la duración de los tratamientos farmacológicos pre y postoperatorios pueden alterar los resultados.

7.4.2. Eficacia de la cirugía sinusal y comparación con el tratamiento médico

7.4.2.1. Revisiones sistemáticas y búsqueda de resultados clínicos en relación con la eficacia de la cirugía sinusal

En diversas revisiones no se ha podido diferenciar entre la RSC con y sin PN. Este es el caso del trabajo de Terris y Davidson, en el que analizaron 10 series de casos clínicos. Se utilizó la impresión de los resultados clínicos que tenía el paciente determinada mediante una escala de evaluación verbal de tres elementos⁽⁸⁰⁴⁾. Los resultados se definieron como "muy buenos" cuando tuvo lugar una resolución completa de los síntomas o el paciente presentó menos de dos episodios de rinosinusitis al año, "buenos" cuando los síntomas mejoraron sin desaparecer completamente o el paciente presentó entre dos y cinco episodios de sinusitis al año, y "malos" cuando no se observó mejoría o hubo un deterioro clínico. En los artículos seleccionados se había estudiado a 1.713 pacientes en total. Los pacientes indicaron subjetivamente que habían obtenido un resultado muy bueno en un 63% de los casos, bueno en un 28%, e insatisfactorio en un 9%. Se tuvieron que llevar a cabo revisiones quirúrgicas en el 12% de los pacientes. En un 1,6% de los pacientes aparecieron

complicaciones, las más frecuentes de las cuales (1,5% de los casos) fueron en forma de sangrados (Categoría IV).

En una revisión sistemática se evaluaron 12 series de casos clínicos de pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas sinusales endoscópicas y se compararon con seis series de casos clínicos en los que se utilizaron técnicas convencionales⁽⁷⁹⁷⁾. En los pacientes afectados por cuadros de RSC con o sin PN, las tasas globales de éxito terapéutico tras la cirugía sinusal oscilaron aproximadamente entre el 70% y el 90%. Se necesitaron revisiones comunicadas afectaron a menos del 1% de los pacientes (Categoría IV).

En un reciente metaanálisis se evaluó el impacto de la CENS sobre los síntomas sinusales y la calidad de vida en pacientes adultos en los que había fracasado el tratamiento médico⁽⁸⁰³⁾. Se incluyeron artículos en los que se estudiaba a pacientes con RSC tanto con como sin PN o que no distinguían entre ambas entidades. De un total de 886 artículos identificados, se seleccionaron 45 trabajos para su estudio exhaustivo. No se detallaron los motivos para su exclusión. De los artículos seleccionados, uno aportaba pruebas científicas de la Categoría II, 42 de la Categoría IV, y dos de la Categoría V. Los autores llegaron a la conclusión de que existían suficientes pruebas científicas de la Categoría IV con respaldo de la Categoría II como para afirmar que la CENS consigue mejorar de un modo eficaz los síntomas y la CdV en los pacientes adultos con RSC.

En una revisión *Cochrane* reciente se seleccionaron tres estudios clínicos controlados y con asignación al azar sobre cirugía sinusal⁽⁷⁹⁶⁾. Los autores llegaron a la conclusión de que la CENS, tal y como se había practicado en los ensayos analizados, no era superior al tratamiento médico con o sin irrigación sinusal en pacientes con RSC.

7.4.2.1.1. Rinosinusitis crónica sin poliposis nasal

En el año 2000, la *Clinical Effectiveness Unit of the Royal College of Surgeons of England* (Unidad de Eficacia Clínica del Real Colegio de Cirujanos de Inglaterra) llevó a cabo una revisión comparativa a escala nacional sobre la cirugía de la PN y de la RSC, que tuvo en cuenta el trabajo de 298 especialistas que trabajaban en 87 hospitales de Inglaterra y Gales⁽⁵²¹⁾. A los pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico se los seleccionó de forma prospectiva y se los siguió postoperatoriamente a intervalos de 3, 12, y 36 meses mediante la aplicación del SNOT-22 como criterio principal de valoración. En el estudio participaron 3.128 pacientes, de los cuales un tercio⁽⁹⁵²⁾ presentaba RSC sin PN y 2.176 presentaban RSC con PN. Los resultados clínicos se describieron por separado para los dos subgrupos de rinosinusitis. Los pacientes afectados por cuadros de RSC sin PN presentaron con menor frecuencia asma e intolerancia al AAS de forma concomitante, no se habían tenido que someter tanto a intervenciones quirúrgicas nasosinusales previamente, y obtuvieron puntuaciones medias inferiores en las exploraciones mediante TC y valores medios ligeramente superiores en la escala de síntomas SNOT-22, en comparación con los pacientes que presentaban RSC con PN. Se consideraron todas las formas de cirugía, aunque en la mayoría de los casos las intervenciones se llevaron a cabo endoscópicamente. En conjunto, el grado de satisfacción con la intervención quirúrgica fue elevado, con independencia de si se llevó a cabo endoscópicamente o no; además, hubo una mejoría clínicamente significativa en las puntuaciones del SNOT-22 a los 3, 12, y 36 meses. Estuvo indicada una revisión quirúrgica en un 4,1% de los casos a los 12 meses y un 10,4% a los 36 meses (Categoría IIc).

Aparte de este estudio de investigación de resultados clínicos, recientemente se han presentado también dos series de casos que

han aportado datos complementarios a los ya disponibles en relación con los resultados clínicos en la RSC sin PN. En un análisis retrospectivo, se evaluó a 123 pacientes con RSC sin PN a los que se había practicado una intervención de CENS primaria y seguido durante un periodo mínimo de un año⁽⁷⁹³⁾. Como criterios de valoración se utilizaron el cuestionario SNOT-20, el sistema Lund-Mackay para la puntuación de la TC, y la necesidad de revisiones quirúrgicas. La puntuación en el SNOT-20, que fue de 26,5 antes de la intervención, mejoró significativamente en el curso del postoperatorio hasta alcanzar valores de 5,1 al cabo de 6 meses y de 5,0 al cabo de 12 meses, lo cual supuso una mejora del 85% (Categoría IV). En una serie de 77 casos clínicos de pacientes afectados por RSC sin PN a los que se había sometido a una intervención de CENS, se llevó a cabo un seguimiento postoperatorio de las puntuaciones clínicas y endoscópicas durante un periodo de entre tres y nueve años⁽⁸⁰⁵⁾. Durante este seguimiento se administraron corticoides por vía intranasal y lavados con solución salina cuando fue necesario. Al cabo de por lo menos tres años, más del 90% de los pacientes refirieron mejoras sintomáticas de un 80% o más. Se llevaron a cabo revisiones quirúrgicas en un 15% de los casos. Al final del periodo de seguimiento, cinco pacientes (7%) habían recibido corticoides por vía intranasal.

7.4.2.1.2. Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Bajo los auspicios del *R&D Health Technology Assessment Programme* (Programa de I+D para la Evaluación de la Tecnología Sanitaria) del NHS se revisó la eficacia clínica de la cirugía sinusal endoscópica funcional en el tratamiento de la RSC con PN. Los autores identificaron 444 artículos y analizaron 33 de ellos publicados entre 1978 y 2001⁽⁸⁰⁶⁾. Las principales causas de exclusión fueron que la publicación tuviera un carácter narrativo o que en el estudio participaran menos de 50 pacientes con PN. Los autores revisaron tres ensayos clínicos con asignación al azar en los que se comparaban técnicas de cirugía sinusal funcional con la de Caldwell-Luc o con técnicas endonasales convencionales ($n = 240$), tres estudios sin asignación al azar en los que también se comparaban distintas modalidades quirúrgicas ($n = 2.699$), y 27 series de casos ($n = 8.208$). Los pacientes refirieron de forma consistente que su sintomatología había "mejorado" o "mejorado mucho" en un 75-95% de los casos (Categoría IV). La frecuencia global de complicaciones fue del 1,4% para la CENS y del 0,8% para las técnicas convencionales.

Dos tercios (2.176) de los 3.128 pacientes que participaron en la *National Comparative Audit* (Revisión Comparativa Nacional) presentaban RSC con PN⁽⁵²¹⁾. Los pacientes con RSC y PN no estuvieron afectados por la enfermedad durante un periodo superior, no habían recibido mayores cantidades de tratamiento previo con corticoides, ni habían obtenido puntuaciones de salud general superiores antes de la intervención en comparación con los que presentaban RSC sin PN. Con independencia de la extensión de la cirugía, se observaron mejoras clínicamente significativas en las puntuaciones del SNOT-22 a los 3, 12, y 36 meses. Los pacientes con PN se beneficiaron más de la cirugía que los que no presentaban dicha alteración. Se tuvieron que llevar a cabo revisiones quirúrgicas en un 3,6% de los casos a los 12 meses y un 11,8% a los 36 meses. Las complicaciones graves fueron raras (Categoría IIc).

En este contexto vale la pena mencionar los resultados de una serie de casos de pacientes con RSC y poliposis en un grado particularmente extenso⁽⁸⁰⁷⁾. De los 118 pacientes revisados, 59 (50%) presentaban asma y 93 (79%) estaban afectados por patologías alérgicas. Todos los pacientes habían sido sometidos a una polipectomía nasal bilateral extensa, una etmoidectomía anterior y poste-

rior completa, y una senotomía maxilar. En 100 (85%) casos también se había llevado a cabo una senotomía esfenoidal. Los seguimientos de los pacientes habían durado entre 12 y 168 meses (valor mediano 40 meses). A pesar de la administración pre y postoperatoria de corticoides por vía intranasal y sistémica en la mayoría de los pacientes, en 71 (60%) de los casos se había observado una recurrencia de los pólipos, en 55 (46%) se había aconsejado una revisión quirúrgica, y en 32 (27%) se había tenido que practicar la revisión quirúrgica. Los antecedentes de cirugía sinusal previa, de asma, y de alergia se asociaron a mayores índices de aparición de recurrencias y de necesidad de revisiones quirúrgicas.

Conclusión: Un importante estudio de investigación de resultados clínicos (Categoría II) y más de cien series de casos revisadas (Categoría IV) con resultados altamente consistentes sugieren que los pacientes afectados por cuadros de RSC con o sin PN obtienen beneficios con las intervenciones de cirugía sinusal. Aparecen complicaciones graves en menos del 1% de los casos y se tienen que llevar a cabo revisiones quirúrgicas en aproximadamente un 10% de los pacientes en los tres años siguientes a la intervención.

7.4.2.2. Tratamiento quirúrgico y médico combinado frente a sólo tratamiento médico

La RSC se puede curar sólo con tratamiento médico. De hecho, casi siempre se administra tratamiento médico (irrigaciones nasales, corticoides intranasales y sistémicos, o antibióticos sistémicos) antes y/o después de llevar a cabo una intervención quirúrgica sinusal. Son pocos los estudios que han comparado entre la cirugía sinusal (siempre combinada con tratamiento médico) y el tratamiento médico aislado. En dos estudios, no se diferenció entre pacientes con RSC con y sin PN.

En un ensayo prospectivo se seleccionó a 160 pacientes afectados por cuadros de RSC con o sin PN y se los trató o bien sólo médicamente o bien con terapias médicas más cirugía sinusal endonasal⁽⁴⁸⁶⁾. El grupo de tratamiento no se asignó al azar, por lo que en la cohorte que no se sometió a la cirugía hubo más varones, menos enfermedades concomitantes, menos pólipos, y grados más leves de la enfermedad. Como criterios de valoración se utilizaron los resultados obtenidos en el SF-36 y el *Chronic Rhinosinusitis Survey* (CSS; Cuestionario para la Sinusitis Crónica). Tras un seguimiento de tres meses se registró un mayor grado de mejoría en el grupo sometido a la intervención quirúrgica que en el que sólo recibió tratamiento médico, aunque las mejoras observadas no se ajustaron en función de las puntuaciones previas al tratamiento (Categoría IV).

En un estudio observacional prospectivo llevado a cabo por el *Cooperative Outcomes Group for ENT* (Grupo cooperativo de resultados clínicos en ORL) de la *American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* (Academia Americana de Otorrinolaringología - cirugía de cabeza y cuello), 31 otorrinolaringólogos seleccionaron a 276 pacientes afectados por cuadros de RSC con o sin PN⁽⁸⁰⁸⁾. Se siguió a 207, 164, y 117 pacientes durante 3, 6, y 12 meses, respectivamente. El éxito terapéutico se definió como la mejora de un 40% o más en una subescala del CSS. Según el criterio de los médicos participantes, en 83 casos se prescribió CENS y en 118 sólo tratamiento médico. La frecuencia de obtención de un éxito terapéutico fue tres veces mayor en los pacientes intervenidos quirúrgicamente que en los que sólo recibieron tratamiento médico ($p < 0,01$), pero esta desproporción desapareció cuando mediante un modelo de regresión logística se corrigió según las puntuaciones basales obtenidas en el CSS (Categoría IV).

7.4.2.2.1. Rinosinusitis crónica sin poliposis nasal

En un ensayo prospectivo, controlado, y con asignación al azar, Ragab y sus colaboradores seleccionaron a 90 pacientes con RSC⁽⁵³⁶⁾. De la población total estudiada, 55 pacientes presentaban RSC sin PN y por ello se describieron separadamente. En una fase de preinclusión, todos los pacientes recibieron una pauta de seis semanas de duración con 21-isonicotinato de dexametasona y clorhidrato de tramazolina en aerosol (DRS) y una irrigación nasal alcalina. A los pacientes que aún presentaron síntomas después de esta intervención se les asignó al azar un tratamiento médico o uno quirúrgico. En el grupo al que se le asignó al azar tratamiento médico todos los pacientes recibieron eritromicina, irrigaciones nasales alcalinas, y preparaciones de corticoides intranasales durante 12 semanas. En el grupo al que se le asignó al azar el tratamiento quirúrgico, se llevó a cabo una intervención de CENS diseñada según la extensión de la enfermedad. Tras la CENS, todos los pacientes recibieron eritromicina, DRS, e irrigaciones nasales alcalinas durante dos semanas, y luego PF en forma de aerosol intranasal durante tres meses más. Al final de todo, se administraron corticoides en aerosol intranasal a demanda. Como criterios de evaluación se utilizaron los resultados en el SNOT-20 y el SF-36, y determinaciones del NO nasal y mediante rinomanometría acústica. En las visitas de seguimiento llevadas a cabo a los seis meses y al año se observaron mejoras significativas en los criterios de valoración en ambas ramas de tratamiento, pero no se pudieron apreciar diferencias significativas entre ellas ($p > 0,05$), excepto en el caso del volumen nasal total determinado rinométricamente, que mejoró más con el tratamiento quirúrgico (Categoría Ib).

7.4.2.2.2. Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

En un ensayo abierto y con asignación al azar, Lildholdt y sus colaboradores seleccionaron a 53 pacientes con PN⁽⁶⁴¹⁾. Todos ellos recibieron corticoides en forma de aerosol por vía intranasal durante el periodo de 12 meses que duró el estudio. Además, en 26 se llevó a cabo una polipectomía mediante lazo, y 27 recibieron una inyección intramuscular de betametasona de liberación sostenida. Al cabo de un año, no se observaron diferencias relevantes en los criterios de valoración principales (sentido del olfato, FINM, y recurrencias de la enfermedad) (Categoría Ib).

En un segundo ensayo clínico abierto con asignación al azar, Lidholdt y sus colaboradores seleccionaron a 34 pacientes con PN que no habían mejorado tras su participación en un ensayo previo controlado con placebo en el que se comparó entre la administración de dos dosis de BUD por vía intranasal⁽⁴⁹³⁾. A 16 de estos pacientes se les administró una única inyección de 14 mg de una forma de liberación sostenida de betametasona, y a los restantes 18 se los sometió a una polipectomía intranasal mediante lazo. Los resultados clínicos se determinaron al cabo de 11 meses de tratamiento adicional con corticoides intranasales, y otra vez tras 12 meses sin administrar ningún tipo de tratamiento. Las puntuaciones medias relativas a la mejoría nasal, los pólipos, o el sentido del olfato a los 12 meses de tratamiento fueron considerablemente similares para los pacientes sometidos a la polipectomía mediante lazo y para los tratados con betametasona sistémica ($p > 0,05$). En el curso del año en que no se administraron corticoides por vía intranasal, a un 50% de los pacientes les aparecieron más PN, pero los autores no pudieron encontrar diferencias entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a las recurrencias de los pólipos (Categoría Ib).

En un estudio de Blomqvist y otros autores, 32 pacientes afectados por cuadros de RSC con PN recibieron un pretratamiento con corticoides sistémicos (prednisolona durante 14 días) y luego BUD

durante cuatro semanas más⁽⁸⁰⁹⁾. Posteriormente, se les practicó una intervención mediante CENS en un lado y se dejó el otro intacto siguiendo un diseño prospectivo de muestras apareadas con asignación al azar. Tras la intervención, se administraron corticoides por vía intranasal durante 12 meses más en ambos lados. El sentido del olfato, que se midió por separado para cada fosa nasal, mejoró después del tratamiento con corticoides sistémicos y tópicos, pero no se observaron efectos beneficiosos adicionales en el lado intervenido quirúrgicamente. La cirugía aportó mejoras adicionales sobre la obstrucción nasal y la secreción que persistieron a lo largo de todo el periodo del estudio. No obstante, en un 25% de los casos se tuvo que intervenir quirúrgicamente también en el lado que no se había operado. Los autores llegaron a la conclusión de que tras el tratamiento con corticoides está indicada la intervención quirúrgica si persiste la obstrucción nasal, pero no si la hiposmia es el síntoma primario (Categoría Ib).

En el ensayo prospectivo, controlado, y con asignación al azar de Ragab y cols. ya descrito⁽⁵³⁶⁾, se distribuyó al azar a 35 pacientes que presentaban RSC con PN y aún presentaban síntomas después de recibir una pauta médica intensiva de seis semanas de duración. En las visitas de seguimiento a los seis meses y al año se observaron mejoras significativas en los criterios de valoración en ambas ramas de tratamiento, pero no hubo diferencias significativas entre el grupo médico y el quirúrgico ($p > 0,05$) excepto en el caso del volumen nasal total, que mejoró más con el tratamiento quirúrgico (Categoría Ib).

En un reciente ensayo clínico controlado y con asignación al azar, se seleccionó a 109 pacientes con RSC y una PN extensa⁽⁵⁸⁷⁾. Se asignó al azar a 53 pacientes para que recibieran prednisona por vía oral durante dos semanas (30 mg/día durante cuatro días, y luego una reducción de 5 mg cada dos días) y a 56 para que se sometieran a una intervención quirúrgica sinusal endoscópica. Además, todos los pacientes recibieron BUD por vía intranasal durante 12 meses. Se evaluaron los síntomas nasales, el tamaño de los pólipos, y la CdV según el cuestionario SF-36. A los 6 y a los 12 meses, se observaron mejorías significativas en todos los dominios del SF-36, los síntomas nasales, y el tamaño de los pólipos en ambos grupos de tratamiento. El tratamiento quirúrgico aportó ventajas adicionales significativas en cuanto a la obstrucción nasal, la pérdida del sentido del olfato, y el tamaño de los pólipos a los 6 y a los 12 meses de la asignación al azar (Categoría Ib).

Conclusión: En la mayoría de los pacientes con RSC, un tratamiento médico adecuado es tan eficaz como una intervención quirúrgica. La cirugía sinusal se debe reservar para los pacientes que no respondan satisfactoriamente al tratamiento médico.

7.4.3. Modalidades quirúrgicas

7.4.3.1. Abordajes endonasales frente a abordajes externos

Las intervenciones quirúrgicas con abordaje endonasal son aquellas que se llevan a cabo a través de la fosa nasal, con independencia de su extensión y del modo de visualización del campo quirúrgico. Hoy en día, las intervenciones endonasales se practican predominantemente por vía endoscópica. Entre las intervenciones quirúrgicas externas que se llevan a cabo con mayor frecuencia se pueden citar el abordaje sublabial transfacial de Caldwell-Luc con o sin etmoidectomía y esfenoidectomía transsinusal, y la frontoetmoidectomía transfacial. En unos pocos estudios se han comparado los resultados clínicos obtenidos con abordajes externos y transnasales, pero no se ha diferenciado entre pacientes afectados por cuadros de RSC con y sin PN.

Penttila y sus colaboradores distribuyeron al azar a 150 pacientes con RSC maxilar en los que el tratamiento con antimicrobianos e irrigaciones sinusales no había tenido éxito para que se sometieran a una intervención quirúrgica endoscópica endonasal ($n = 75$) o a una según el abordaje externo de Caldwell-Luc ($n = 75$). Se evaluaron los cambios porcentuales en las puntuaciones sintomáticas entre la situación previa a la intervención y las determinaciones llevadas a cabo un año después de ésta (Categoría Ib). La CENS aportó ventajas significativas en cuanto al alivio de la obstrucción nasal, la hiposmia, y la rinorrea, pero no en el caso del dolor facial. La impresión global de los pacientes y la frecuencia de complicaciones también fueron significativamente más favorables con el abordaje endonasal^(810,811). Al cabo de entre cinco y nueve años de la intervención se volvió a evaluar a la población del estudio mediante un cuestionario que respondieron el 80% de los participantes originales. En ambos grupos quirúrgicos, aproximadamente el 80% de los sujetos estaban asintomáticos o habían mejorado claramente sin que existieran diferencias relevantes entre los dos tipos de intervención⁽⁸¹²⁾. No obstante, se quejaron de parestesias y dolor en la mejilla un 23% de los pacientes sometidos a la intervención de Caldwell-Luc (de hecho, es una complicación frecuente de esta técnica)⁽⁸¹³⁾. Al analizar histopatológicamente las muestras de mucosa de los senos maxilares obtenidas preoperatoriamente y un año después de la intervención en pacientes de ambas ramas de tratamiento de los estudios de Penttila, Forsgren y cols. observaron una mayor reducción de los parámetros inflamatorios cuando se había utilizado la técnica de Caldwell-Luc⁽⁸¹⁴⁾.

En una evaluación retrospectiva, Unlu y sus colaboradores seleccionaron al azar a 37 pacientes operados quirúrgicamente según la técnica de Caldwell-Luc y a 40 intervenidos por vía endonasal. Los resultados clínicos se evaluaron mediante endoscopias nasales y exploraciones de TC⁽⁸¹⁵⁾. Las TC fueron normales en un 12% de los pacientes operados quirúrgicamente según la técnica de Caldwell-Luc y en un 75% de los intervenidos por vía endonasal. Según las endoscopias, la ventana antral se mantuvo permeable en un 48% de los pacientes operados quirúrgicamente según la técnica de Caldwell-Luc y un 86,7% de los intervenidos por vía endonasal. Los autores concluyeron que el abordaje endonasal era mejor (Categoría IV).

Videler y cols. seleccionaron a 23 pacientes con RSC que no se había resuelto con intervenciones endonasales repetidas, operaciones quirúrgicas según la técnica de Caldwell-Luc, y tratamientos médicos intensivos, y los trataron quirúrgicamente mediante la técnica de Caldwell-Luc con eliminación de la pared maxilar medial⁽⁵⁷³⁾. La mayoría de los pacientes mejoraron clínicamente (Categoría IV).

7.4.3.1.1. Rinosinusitis crónica sin poliposis nasal

No se han encontrado estudios que compararan entre intervenciones de cirugía endonasal y abordajes externos mediante las técnicas de frontoetmoidectomía o de Caldwell-Luc en pacientes afectados por cuadros de RSC sin PN.

7.4.3.1.2. Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

No se han identificado estudios en los que se comparara entre intervenciones de cirugía endonasal y técnicas externas de frontoetmoidectomía. En algunas investigaciones se comparó entre la cirugía sinusal endonasal y la técnica de Caldwell-Luc en el tratamiento de la RSC con PN. En la evaluación del *R&D Health Technology Assessment Programme* del NHS, se observaron mejor asintomáticas globales en aproximadamente un 80% de los casos tras la cirugía sinusal endoscópica y en un 43-84% con las técnicas convencionales, entre ellas la de Caldwell-Luc. La tasa de recurrencias fue del 8% con la CENS y del 14% con la técnica de Caldwell-Luc⁽⁸⁰⁶⁾.

McFadden y sus colaboradores evaluaron los resultados a largo plazo (hasta 11 años) en 25 pacientes con PN extensa e intolerancia al AAS. En 16 casos se llevó a cabo una intervención ampliada por vía endonasal y en los nueve restantes se utilizó la técnica de Caldwell-Luc con esfenotmoidectomía radical. Mientras que en seis de los pacientes intervenidos por vía endonasal se tuvo que llevar a cabo una revisión quirúrgica mediante la técnica de Caldwell-Luc, no se tuvo que reintervenir a ninguno de los que inicialmente se trató según el abordaje de Caldwell-Luc⁽⁴³²⁾.

Conclusión: Aunque los síntomas de la RSC mejoran a largo plazo tanto con las intervenciones endoscópicas endonasales como con la técnica de Caldwell-Luc, los resultados son mejores con la primera. La intervención de Caldwell-Luc comporta un mayor riesgo de irritación del nervio infraorbitario y de tumefacción facial en las fases precoces del postoperatorio. En la actualidad no se dispone de estudios que comparen entre técnicas endonasales y abordajes frontoetmoides.

7.4.3.2. Cirugía endonasal convencional frente a cirugía endonasal sinusal funcional

Cirugía sinusal convencional es un término colectivo que hace referencia a las técnicas quirúrgicas ya utilizadas antes del advenimiento de la cirugía sinusal funcional. Entre ellas se cuentan los abordajes externos, la irrigación del seno maxilar, las polipectomías simples (mediante lazo), la antrostomía meatal inferior, y la esfenotmoidectomía transnasal radical con o sin resección del cornete medio. A diferencia de las técnicas funcionales, las intervenciones sinusales convencionales no siguen los caminos naturales de ventilación sinusal y de transporte mucociliar descritos a partir del fundamental trabajo de Messerklinger⁽⁸¹⁶⁾. La reinstauración de la ventilación y del transporte mucociliar a través de los orificios naturales mediante las técnicas de cirugía funcional permite que se recupere la mucosa sinusal patológica, ya que no se reseca^(817,818). En paralelo con el diseño de las técnicas funcionales, aparecieron los endoscopios rígidos, que mejoraron la visualización en las intervenciones de cirugía endonasal. El cambiante concepto de CENS se expandió por todo el mundo gracias a los trabajos de Stammberger y Kennedy^(819,820). En dos estudios, se comparó entre una técnica convencional y la cirugía sinusal funcional en pacientes afectados por cuadros de RSC con o sin PN.

En un ensayo prospectivo controlado, Arnes y sus colaboradores llevaron a cabo una antrostomía en el meato inferior en una fosa nasal y una antrostomía en el meato medio del lado opuesto en 38 pacientes con sinusitis maxilar aguda recurrente o crónica⁽⁸²¹⁾. La lateralidad de las intervenciones se asignó al azar. Tras un periodo de observación de entre uno y cinco años, no se observaron diferencias significativas ni en las puntuaciones sintomáticas ni en las imágenes radiológicas (Categoría Ib).

En un ensayo controlado y con asignación al azar, se comparó entre el tratamiento con CENS en 25 pacientes y con cirugía convencional en otros 25. En los pacientes sometidos a cirugía convencional se utilizaron técnicas de punción sinusal, etmoidectomía intranasal, y de Caldwell-Luc. Tras un seguimiento de entre 15 y 33 meses (valor medio, 19 meses), se registraron mejorías completas, parciales, e inexistentes respectivamente en un 76%, un 16%, y un 8% de los pacientes sometidos a cirugía funcional, y en un 60%, un 16%, y un 24% de los tratados mediante técnicas convencionales⁽⁸²²⁾. No obstante, este estudio está lleno de defectos: un método de asignación al azar difícil de entender, falta de información sobre la homogeneidad de los grupos de pacientes, y elevada variabilidad de las intervenciones llevadas a cabo (no se aplica Categoría).

7.4.3.2.1. Rinosinusitis crónica sin poliposis nasal

En un ensayo controlado prospectivo y con asignación al azar se seleccionó a 89 pacientes con RSC circunscrita al seno maxilar y sin PN⁽⁸²³⁾. Tras la administración de antibióticos durante un mínimo de cuatro semanas antes de la inclusión, se sometió a 45 pacientes a irrigación sinusal únicamente, y a otros 44 primero a irrigación sinusal y después a una intervención de CENS. Se llevaron a cabo visitas de seguimiento intervalos regulares durante un año. En el análisis por protocolo se incluyó a 36 pacientes tratados "sólo con irrigación" y a 41 tratados con "irrigación y CENS". Se tuvo que reintervenir por falta de eficacia a 13 de los pacientes tratados "sólo con irrigación" y a 2 de los tratados con "irrigación y CENS" ($p < 0,001$). Además, tras un año de observación la rinorrea purulenta y las alteraciones olfatorias habían mejorado más en el grupo tratado con "irrigación y CENS" que en el tratado "sólo con irrigación". Las puntuaciones relativas a otros síntomas de rinosinusitis no variaron significativamente entre los grupos (Categoría Ib).

7.4.3.2.2. Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

En el *R&D Health Technology Assessment Programme* del NHS⁽⁸⁰⁶⁾, las tasas de recurrencia de los pólipos fueron del 28% tras la práctica de una etmoidectomía endoscópica funcional y del 35% tras una polipectomía intranasal. La incidencia global de complicaciones fue del 1,4% para la CENS y del 0,8% para las técnicas convencionales.

Hopkins y sus colaboradores analizaron a 1 848 pacientes con PN, que eran un subgrupo de los 3 128 pacientes que participaron en la *National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Rhinosinusitis* (Revisión Comparativa Nacional sobre la Cirugía en la Poliposis Nasal y la Rinosinusitis)⁽⁸²⁴⁾. Los autores compararon los resultados obtenidos en el SNOT-20 suplementado con dos preguntas adicionales (SNOT-22) tras una polipectomía simple y tras una intervención más extensa, en ambos casos llevadas a cabo mayormente por vía endoscópica y con la administración complementaria de tratamiento médico. Las puntuaciones del SNOT no difirieron significativamente entre las dos ramas de tratamiento a los 12 y a los 36 meses cuando se ajustó según los factores generadores de confusión relevantes. Las revisiones quirúrgicas fueron más frecuentes en el grupo tratado sólo mediante polipectomía en el curso de los 12 primeros meses ($p = 0,04$), pero esta diferencia no fue significativa a los 36 meses. Las complicaciones no difirieron significativamente.

Conclusión: La cirugía endoscópica funcional es más eficaz que las técnicas convencionales mínimas (p. ej., polipectomía e irrigaciones sinusales), pero aún no se ha demostrado su superioridad frente a la antrostomía del meato inferior o a la esfenotmoidectomía convencional.

7.4.3.3. Extensión de la cirugía

Según la extensión de la cirugía, se puede llevar a cabo desde una mera uncinectomía hasta una esfenotmoidectomía radical con resección del cornete medio. En algunos estudios, se han investigado los efectos de la extensión de la cirugía sinusal sobre diversos criterios de valoración en pacientes con RSC, aunque no se ha distinguido entre la presencia o la ausencia de PN. En un ensayo prospectivo, se asignó al azar a 65 pacientes afectados por cuadros de RSC con o sin PN para que se los tratara mediante cirugía funcional endonasal limitada (infundibulectomía) o según una técnica funcional más extensa basada en la práctica de una esfenotmoidectomía con apertura amplia del receso frontal. El grado de afectación patológica fue similar en ambas ramas de tratamiento. Como criterios de valoración se utilizaron puntuaciones sintomáticas,

puntuaciones rinoscópicas, y el tiempo de transporte nasal de sacarina⁽⁸²⁵⁾. La frecuencia con que los pacientes tuvieron que volver a acudir fue inferior al 60%. No hubo diferencias relevantes en los criterios de valoración a los 3, 6, y 12 meses (Categoría Ib).

Algunos autores, basándose en el concepto de que la inflamación sinusal crónica se debe a la presencia de alteraciones en las precámaras de los senos y no a que los orificios de drenaje sean de pequeño tamaño, son partidarios de la cirugía sinusal mínimamente invasiva (CSMI)⁽⁸²⁶⁾. Básicamente, en la CSMI se exponen los orificios de drenaje, pero no se aumenta su diámetro. En un ensayo prospectivo y no controlado, Catalano y Roffman siguieron a 85 pacientes con RSC durante un periodo medio de 24 meses. Los cambios en la puntuación del CSS, que sirvieron como criterio de valoración, pusieron de manifiesto que las mejoras obtenidas eran similares a las observadas en los estudios mediante CENS (Categoría IV).

Algunos autores son partidarios de llevar a cabo una resección parcial del cornete medio para ampliar el abordaje quirúrgico⁽⁸²⁷⁾, mientras que otros sólo modifican dicha estructura en caso de que presente alteraciones y la dejan intacta en la medida de lo posible como punto de referencia si es necesaria una revisión quirúrgica⁽⁸¹⁷⁾. En una evaluación retrospectiva en que se estudió a 100 pacientes sometidos a CENS, Giacchi y sus colaboradores conservaron el cornete medio en un lado y lo resecaron parcialmente en el otro⁽⁸²⁸⁾. Los autores no observaron diferencias entre un lado y el otro en cuanto a los criterios de valoración utilizados (Categoría Ib).

En un ensayo con asignación al azar, se trató a 1.106 pacientes con características similares y afectados por cuadros de RSC con o sin PN mediante CENS con (509 pacientes) o sin (597 pacientes) resección parcial del cornete medio⁽⁸²⁹⁾. La práctica de una resección parcial del cornete medio se asoció a un menor grado de formación de sinequias ($p < 0,05$) y a menos revisiones quirúrgicas ($p < 0,05$) que la conservación de dicha estructura. No se observaron complicaciones relacionadas en concreto con la resección parcial del cornete medio (Categoría Ib).

En un ensayo prospectivo y con asignación al azar, se llevó a cabo una uncinectomía en 295 pacientes con sinusitis maxilar crónica. En 140 pacientes se creó una ventana de gran tamaño (diámetro > 16 mm) en el meato medio, y en otros 140 se abrieron ventanas antrales de pequeño tamaño (diámetro < 6 mm) en el meato medio. En 170 casos no se dispuso de exploraciones preoperatorias mediante TC. A las visitas de seguimiento llevadas a cabo entre 12 y 38 meses después de la intervención acudieron 133 pacientes (45%). Como criterios de valoración se utilizaron diversos signos endoscópicos y la impresión de los pacientes en relación con los cambios en los síntomas (ausencia, mejoría, sin cambios, empeoramiento). Los signos endoscópicos, el alivio sintomático, y el tamaño de la ventana antral no dependieron del diámetro de la ventana antral creada quirúrgicamente⁽⁸³⁰⁾.

7.4.3.3.1. Rinosinusitis crónica sin poliposis nasal

No se han podido identificar publicaciones que comparasen entre técnicas quirúrgicas más o menos extensas en pacientes afectados explícitamente por cuadros de RSC sin PN.

7.4.3.3.2. Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

En 60 pacientes con PN bilateral y sinusitis maxilar crónica se compararon los índices de permeabilidad tras la creación de una antrostomía de gran tamaño en el meato medio y tras una intervención sinusal endoscópica para el tratamiento de la PN⁽⁸³¹⁾. En un

lado se llevó a cabo una antróstomía de gran tamaño en el meato medio, y en el otro una uncinectomía preservando el orificio de drenaje maxilar natural. La lateralidad se eligió de forma aleatoria. Los índices de permeabilidad a los tres meses después de la intervención fueron significativamente mayores con las antróstomías de gran tamaño en el meato medio que cuando se dejó el orificio de drenaje maxilar intacto. Esta diferencia dejó de ser significativa al cabo de 12 meses (Categoría Ib).

Jankowski y sus colaboradores compararon de forma retrospectiva entre una serie de casos clínicos de 37 pacientes con RSC y una PN extensa sometidos a una intervención de CENS, y un grupo histórico de 36 pacientes con un grado de afectación similar a los que se había tratado mediante la práctica de una esfenotmoidectomía radical con resección del cornete medio⁽⁸³²⁾. Los resultados clínicos se evaluaron al cabo de cinco años de la intervención a partir de las respuestas a un cuestionario sobre síntomas nasales enviado por correo, el número de pacientes sometidos a revisiones quirúrgicas, y las puntuaciones endoscópicas nasales obtenidas en una visita de seguimiento. La proporción de pacientes que tuvieron que volver a acudir fue inferior al 80% y difirió significativamente entre los dos grupos. La técnica quirúrgica radical obtuvo mejores puntuaciones sintomáticas, menos recurrencias, y mejores puntuaciones endoscópicas en la visita de seguimiento (Categoría IV).

Conclusión: En los pacientes con RSC no intervenidos previamente, las técnicas quirúrgicas ampliadas no aportan mejores resultados que las limitadas. Con frecuencia, la extensión de la cirugía se ajusta según la extensión de la enfermedad; aunque no es una práctica basada en pruebas científicas, sí que parece una decisión razonable. En la cirugía para nasal primaria se recomienda mantener una actitud conservadora.

7.4.3.4. Revisiones quirúrgicas

Aproximadamente un 10% de los pacientes intervenidos responden en grado insuficiente a la cirugía sinusal con tratamiento médico concomitante y al final necesitan que se les lleve a cabo una intervención quirúrgica secundaria⁽⁸³³⁾. En los pacientes sometidos a revisiones quirúrgicas, se encuentran con frecuencia alteraciones en forma de lateralización del cornete medio, formación de sinequias y cicatrices en el meato medio, resección incompleta de la apófisis unciforme, y conservación de las celdas etmoidales⁽⁸³⁴⁻⁸³⁶⁾. La necesidad de revisiones quirúrgicas previas y la presencia de poliposis extensas, asma bronquial, intolerancia al AAS, y FQ son factores que aumentan las probabilidades de que se tenga que llevar a cabo una revisión quirúrgica^(793,801,837-840). La afectación del hueso subyacente por procesos inflamatorios también puede ser relevante⁽¹⁵⁹⁾. Cohen y Kennedy han descrito recientemente los aspectos técnicos de las revisiones quirúrgicas⁽⁸⁴¹⁾. En ocasiones se tiene que aplicar una técnica más extensa o con abordajes externos^(573,832,842). Según los datos publicados, los índices de éxito en las revisiones quirúrgicas endoscópicas oscilan entre el 50% y el 70%^(514,838) (Categoría IV). Las complicaciones son más frecuentes tras las revisiones quirúrgicas que con las intervenciones iniciales, y aunque su frecuencia es de aproximadamente el 1%, pueden llegar a afectar al 7% de los pacientes^(833,840).

7.4.3.4.1. Rinosinusitis crónica sin poliposis nasal

En una serie de casos clínicos de pacientes afectados por cuadros de RSC sin PN, un 15% fueron revisiones quirúrgicas⁽⁸⁰⁵⁾. Estos pacientes habían presentado mayores puntuaciones en las exploraciones mediante TC llevadas a cabo antes de su intervención quirúrgica inicial y también después de la revisión quirúrgica, en comparación con los que sólo fueron sometidos a cirugía primaria

(Categoría IV). McMains y Kountakis publicaron una serie de 125 pacientes en los que habían llevado a cabo un seguimiento de por lo menos dos años después de someterlos a una revisión quirúrgica sinusal endonasal⁽⁸³⁹⁾. Los criterios de valoración fueron las puntuaciones obtenidas en el SNOT-20 y en una escala de evaluación endoscópica. Del total de pacientes, 66 presentaban RSC sin PN. Los autores registraron mejoras significativas en los criterios de valoración comparables con los resultados obtenidos tras la cirugía primaria en otros ensayos (Categoría IV).

7.4.3.4.2. Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

McMains y Kountakis publicaron también los resultados que habían obtenido en el caso de 59 pacientes con RSC y PN que habían sido sometidos a revisiones quirúrgicas⁽⁸³⁹⁾. En concordancia con los resultados de la *National Comparative Audit*⁽⁸²⁴⁾ y del estudio comparativo de Deal y cols.⁽⁷⁹³⁾, los pacientes con RSC y PN obtuvieron menores puntuaciones preoperatorias en el SNOT (menor gravedad de los síntomas), habían sido sometidos a más intervenciones quirúrgicas previas, y presentaron mayores puntuaciones preoperatorias en las exploraciones mediante TC que los afectados por cuadros de RSC sin PN. No obstante, las mejoras en los criterios de valoración tras las revisiones quirúrgicas fueron significativas y comparables con las observadas en los pacientes que presentaban RSC sin PN.

Conclusión: La revisiones quirúrgicas endonasales sólo están indicadas si el tratamiento médico no es suficientemente eficaz. En general, se obtienen mejorías sintomáticas significativas en ambas variantes de la RSC (con y sin PN), pero en un grado ligeramente inferior al que se observa tras la cirugía primaria. Las complicaciones y en particular el riesgo de recurrencias de la enfermedad son mayores que con la cirugía primaria. Algunos pacientes aún presentan síntomas de RSC después de que se los haya sometido a intervenciones quirúrgicas extensas. En las exploraciones mediante TC se suelen observar alteraciones en la mucosa adyacente a los márgenes óseos hiperesclerosados de un sistema sinusal sometido a una intervención extensa. Como regla general, las revisiones quirúrgicas no están indicadas en estos pacientes.

7.4.3.5. Instrumentos

En los últimos años se han diseñado numerosos instrumentos para la práctica de la cirugía sinusal. El empleo de piezas cortantes ayuda a mejorar la resección controlada de la mucosa y a evitar los desgarros de ésta. Los instrumentos mecánicos pueden facilitar las resecciones controladas, en particular de los PN de gran tamaño. La succión/irrigación continua de los restos quirúrgicos en forma de micropartículas mejora la visualización del campo. También se han utilizado láseres para las extirpaciones mucosas y óseas. Dado el número de instrumentos disponibles, sólo se han llevado a cabo unos pocos estudios comparativos, y en ellos no se ha distinguido entre la presencia o la ausencia de PN en los pacientes con RSC.

7.4.3.6. Instrumentos de corte

En un ensayo prospectivo y a doble ciego, se siguió a 100 pacientes consecutivos tras haberlos sometido a una intervención sinusal endoscópica⁽⁸⁴³⁾. En uno de los lados (elegido de forma aleatoria) se utilizaron pinzas cortantes y en el otro pinzas no cortantes. Se evaluaron los síntomas lateralizados (cefalea, sensación de presión maxilar, obstrucción nasal, y secreciones) y los datos endoscópicos (presencia de secreciones, pus, sangre, costras, edema, pólipos, y adherencias) en ambos lados al cabo de un año de la intervención. El grado de curación fue satisfactorio con los dos tipos de instrumentos. No se detectaron diferencias significativas en los síntomas ni en las exploraciones endoscópicas entre los dos tipos de instrumentos (Categoría Ib).

7.4.3.7. Instrumentos mecánicos

Los microdesbridadores se diseñaron inicialmente para su uso en cirugía artroscópica. Están compuestos por un instrumento de succión con el extremo romo que contiene una hoja oscilante o rotatoria a 90° protegida en su interior; normalmente también disponen de un dispositivo de irrigación. Sólo cortan y eliminan el tejido succionado por la abertura del instrumento, mientras que la sangre de los restos tisulares se retiran mediante succión/irrigación, y por ello ofrecen un control y una precisión excelentes en la resección de tejidos blandos⁽⁸⁴⁴⁾.

En un estudio retrospectivo de series de casos clínicos, se comparó entre un grupo de 250 pacientes intervenidos quirúrgicamente mediante un microdesbridador y uno de 225 pacientes sometidos a intervenciones sinusales endoscópicas en las que se utilizaron instrumentos convencionales⁽⁸⁴⁵⁾. La asignación de los pacientes a cada uno de los grupos fue arbitraria y no siguió un patrón aleatorio; además, el tratamiento de la mayoría de los pacientes en los que se aplicaron las técnicas estándar se llevó a cabo en las primeras etapas del estudio. Con el uso del microdesbridador, la curación fue más rápida y hubo menos formación de costras que con las técnicas estándar, y también disminuyeron los sangrados, la formación de sinequias, la lateralización del cornete medio, y las reoclusiones de los orificios de drenaje (Categoría IV).

En un ensayo prospectivo y con asignación al azar, se trató a 24 pacientes afectados por cuadros de RSC con microdesbridadores en un lado y con instrumentos convencionales en el otro⁽⁸⁴⁶⁾. Los autores no pudieron demostrar que el uso de desbridadores mecánicos ofreciera ventajas respecto a la instrumentación convencional (Categoría Ib).

Hackman y Ferguson revisaron los efectos positivos y negativos de la instrumentación mecánica⁽⁸⁴⁴⁾. Los autores llegaron a la conclusión de que los microdesbridadores ayudarán a progresar aún más en el campo de la cirugía endoscópica, ya que ofrecerán campos operatorios más limpios y provocarán menos lesiones tisulares en manos expertas. No obstante, su revisión de la literatura también ilustra la potencial gravedad de las complicaciones relacionadas con la rápida aspiración de contenido orbitario y de masa encefálica con los instrumentos mecánicos (no se aplica Categoría).

7.4.3.8. Láser

En un ensayo controlado y con asignación al azar, se evaluaron los resultados clínicos obtenidos en 32 pacientes con RSC sometidos a intervenciones de CENS en las que se utilizaron láseres de holmio-YAG⁽⁸⁴⁷⁾. Según un plan de asignación al azar, se intervino un lado mediante instrumentos convencionales y el otro con el láser. Con el uso del láser de holmio-YAG en la CENS, las pérdidas de sangre durante la intervención y la formación de costras en el postoperatorio fueron significativamente menores, pero los resultados clínicos subjetivos a largo plazo no difirieron de un modo significativo entre los dos métodos (Categoría Ib).

En un trabajo experimental parecido, se investigó la aplicación de láseres de KTP en la cirugía sinusal endoscópica en 24 pacientes⁽⁸⁴⁸⁾. Se llevaron a cabo intervenciones de CENS mediante láser en un lado y con los instrumentos convencionales en el otro. Para obtener un registro de los síntomas, los pacientes cumplimentaron un cuestionario autoadministrado antes de la intervención y al cabo de 1, 4, 12, y 24 semanas de ésta. De los parámetros evaluados en el curso de la curación, el edema predominó en las localizaciones intervenidas mediante láser y se formaron costras típicamente al

aplicarse las técnicas de instrumentación tradicionales. En general, la CENS mediante láser fue tan eficaz como la CENS con instrumentos convencionales. Como inconvenientes de la cirugía mediante láser se pueden citar la inversión necesaria para adquirir el instrumental y el tiempo adicional que conllevan las intervenciones de este tipo (Categoría Ib).

Conclusión: La cirugía endonasal mediante láser, los instrumentos mecánicos, y las pinzas afiladas aportan algunas ventajas frente a los instrumentos convencionales, pero su uso se puede asociar a ciertos riesgos específicos. En la actualidad, no se dispone de datos científicos que indiquen que tras la cirugía sinusal mejoran los resultados clínicos.

7.5. Influencia de las enfermedades relacionadas con la edad en los resultados de la cirugía sinusal

7.5.1. Cirugía sinusal en ancianos

Según los datos de encuestas previas, la rinosinusitis es la sexta enfermedad crónica más frecuente en personas ancianas, por delante de las cataratas, la diabetes, y las alteraciones visuales generales⁽⁸⁴⁹⁾. En un estudio consistente en una serie de casos clínicos, se siguió mediante endoscopias nasales y el cuestionario SNOT-20 a 56 pacientes con RSC de entre 61 y 80 años de edad después de someterlos a una intervención de CENS⁽⁸⁴⁹⁾. Los resultados clínicos fueron comparables a los ya descritos para poblaciones de pacientes más jóvenes, y no se observaron complicaciones graves (Categoría IV). En un estudio retrospectivo de casos y controles sobre el tratamiento de la RSC mediante CENS, se compararon los resultados clínicos obtenidos en 46 pacientes mayores de 65 años con los correspondientes a 522 pacientes de 18 a 64 años de edad⁽⁸⁵⁰⁾. En el grupo de los pacientes ancianos, las complicaciones (en particular las de tipo orbitario) fueron significativamente más frecuentes que en el de los más jóvenes (Categoría III). Jiang y Su compararon retrospectivamente las frecuencias de complicaciones de 171 pacientes mayores de 65 años afectados por cuadros de RSC con las de 837 pacientes adultos y 104 menores de 16 años. En el grupo de pacientes geriátricos la frecuencia de complicaciones operatorias fue desproporcionadamente mayor. Los resultados fueron similares para los tres grupos⁽⁸⁵¹⁾.

Conclusión: La RSC es una enfermedad frecuente en ancianos. Los resultados clínicos obtenidos tras la cirugía sinusal no difieren entre estos pacientes y los de poblaciones más jóvenes. No obstante, en dos comunicaciones se han encontrado frecuencias de complicaciones quirúrgicas más elevadas. Además, en ellos la anestesia general comporta unos riesgos mayores y pueden haber dificultades para recuperarse de una complicación quirúrgica grave (por ejemplo, una fuga de LCR).

7.5.1.1. Asma

El asma bronquial se asocia con frecuencia a la RSC con o sin PN y puede influir en los resultados clínicos obtenidos tras la cirugía sinusal. Según Kennedy, la afectación sinusal tiende a ser más grave en los pacientes con RSC y asma concomitante que no presentan intolerancia al AAS⁽⁵¹⁴⁾. Clínicamente, en los pacientes afectados por cuadros de RSC con PN y asma, las puntuaciones en las exploraciones mediante TC son mayores, y la obstrucción nasal, la hiposmia, y el asma son más graves, mientras que en los que no presentan PN pero sí asma, la cefalea y la secreción posnasal tienen una mayor intensidad⁽⁸⁵²⁾. En las investigaciones sobre los resultados clínicos obtenidos mediante la cirugía sinusal en pacientes que presentaban asma asociada a su cuadro de RSC con o sin PN se han obtenido resultados inconsistentes⁽⁸⁵³⁾.

En dos análisis retrospectivos, la presencia concomitante de asma se asoció a la obtención de peores resultados endoscópicos postoperatorios^(801,803), pero no influyó de forma independiente en otros criterios de valoración (Categoría IV). En concordancia con estos datos, las puntuaciones sintomáticas postoperatorias mejoraron significativamente tanto en 21 asmáticos como en 77 no asmáticos, pero los resultados endoscópicos postoperatorios fueron peores en los primeros. No se observaron diferencias en otros criterios de valoración entre ambos grupos⁽⁸⁵⁴⁾ (Categoría IV).

En otros tres estudios sobre diversos factores predictivos del éxito terapéutico de la cirugía sinusal, el asma no influyó de un modo independiente sobre los criterios de valoración^(514,802,855).

7.5.1.1.1. Rinosinusitis crónica sin poliposis nasal

El asma concomitante es frecuente en los pacientes que presentan RSC sin PN. En una evaluación retrospectiva, 13 de un total de 73 pacientes que presentaban RSC sin PN estaban también afectados por cuadros de asma. No obstante, en este estudio la presencia concomitante de asma no influyó sobre los resultados clínicos obtenidos tras la cirugía sinusal⁽⁸⁰⁵⁾. En un estudio de una serie de casos clínicos, Dunlop y sus colaboradores siguieron el curso clínico de 50 pacientes con RSC y asma bronquial después de que se los hubiera sometido a una intervención de cirugía sinusal⁽⁸⁵²⁾. En este grupo, 16 pacientes que estaban afectados por cuadros de RSC sin PN presentaban también asma concomitante. Sus síntomas de sinusitis mejoraron significativamente tras la cirugía sinusal (Categoría IV).

7.5.1.1.2. Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

En un análisis prospectivo de resultados clínicos, se sometió a 79 pacientes a intervenciones de cirugía sinusal endoscópica para el tratamiento de la RSC con PN⁽⁸⁵³⁾. En un subgrupo de 22 pacientes con RSC y asma concomitante se registraron más recurrencias y menores mejorías en las puntuaciones sintomáticas (Categoría IV). En el estudio de Dunlop y sus colaboradores descrito arriba⁽⁸⁵²⁾, los síntomas sinusales de 34 pacientes afectados por cuadros de RSC con PN y asma concomitante había mejorado al cabo de un año de la intervención quirúrgica sinusal (Categoría IV).

Conclusión: En la actualidad, no se dispone de datos científicos que indiquen que tras la cirugía sinusal los síntomas de la RSC no mejoren tanto en los pacientes asmáticos como en los no asmáticos.

7.5.2. Efectos de la cirugía sinusal sobre el asma bronquial

Recientemente, se ha evaluado la incidencia de la rinosinusitis referida por los propios pacientes asmáticos según los datos de dos importantes ensayos clínicos sobre el asma⁽⁸⁵⁶⁾. El 70% de los 2.500 pacientes asmáticos que participaron en el estudio refirieron que también estaban afectados por cuadros de rinosinusitis. Los pacientes asmáticos con rinosinusitis concomitante presentaron más reagudizaciones del asma, peores síntomas respiratorios, una tos más intensa, y una peor calidad del sueño. Lund⁽⁸⁵⁷⁾ y Scadding⁽⁸⁵⁸⁾ revisaron el tema de cómo pueden la cirugía sinusal y el tratamiento médico de la RSC alterar el curso del asma bronquial. Los autores describieron la relativamente intrincada base de datos científicos y llegaron a la conclusión de que las pruebas disponibles sugerían que se obtenían efectos beneficiosos. Los estudios publicados posteriormente respaldan su afirmación. No obstante, de nuevo los autores no distinguieron entre la presencia o la ausencia de PN en la RSC.

En un estudio de seguimiento de los resultados a largo plazo tras la CENS, 72 pacientes de un total de 120 respondieron a un

cuestionario. Se analizaron los datos de un subgrupo de 30 pacientes con RSC y asma⁽⁸⁵⁹⁾. Tras un periodo medio de 6,5 años después de la intervención, la mayoría de los pacientes refirieron que habían mejorado sus síntomas asmáticos, presentaban menos ataques de asma, y tenían que utilizar menos inhaladores y corticoides orales (Categoría IV).

Park y sus colaboradores evaluaron de forma retrospectiva mediante un cuestionario los datos correspondientes a un subgrupo de 79 individuos de un total de 134 pacientes asmáticos sometidos a intervenciones quirúrgicas sinusales⁽⁸⁶⁰⁾. El asma había mejorado en un 80% de los pacientes (Categoría IV).

En un estudio controlado, se sometió a 15 pacientes con RSC y asma a intervenciones de cirugía sinusal endoscópica y se trató sólo con corticoides por vía intranasal a 6 que no se quisieron operar⁽⁸⁶¹⁾. Los autores compararon el flujo espiratorio máximo (FEM) y el consumo de corticoides por vía oral seis meses antes y después del tratamiento. En los pacientes tratados quirúrgicamente, el FEM medio mejoró en 98 ± 45 l/min ($p < 0,005$), pero en los que recibieron tratamiento médico no se observaron cambios. El consumo de corticoides por vía oral tras la intervención disminuyó en siete de los pacientes tratados quirúrgicamente, no cambió en dos, aumentó en dos, y se hizo innecesario en cuatro (Categoría IV).

En un análisis retrospectivo se estudiaron las historias clínicas de 13 pacientes con asma bronquial crónica sometidos a CENS que recibieron tratamiento intensivo para el asma antes y después de la intervención (periodos medios, 19,3 y 33,1 meses, respectivamente). Como criterios de evaluación se utilizaron los valores previos y posteriores a la CENS, tanto para cada individuo como para el total del grupo, correspondientes a las puntuaciones medias de los síntomas del asma, el uso de medicaciones, los resultados de las pruebas de función respiratoria, y el número de visitas a los departamentos de urgencias o de ingresos hospitalarios por asma⁽⁸⁶²⁾. Tras la CENS, no se registraron cambios estadísticamente significativos en las puntuaciones medias del grupo correspondientes a los síntomas del asma, el uso de medicaciones para el asma, los resultados de las pruebas de función respiratoria, y el número de visitas a los departamentos de urgencias o de ingresos hospitalarios (Categoría IV).

En un estudio de una serie de casos clínicos participaron 50 pacientes con RSC y asma concomitante⁽⁸⁵²⁾. Doce meses después de la CENS, el 40% de los pacientes indicaron que el control de su asma había mejorado, el 54% que no había experimentado cambios, y el 6% que había empeorado. Las pautas con corticoides inhalados se pudieron reducir en un 20%, y las dosis de estos fármacos fueron las mismas que antes de la intervención en un 64% de los casos. Sin embargo, el consumo de corticoides por vía oral disminuyó significativamente ($p < 0,001$) y los ingresos hospitalarios por asma fueron menos frecuentes en el año posterior a la intervención que en el año previo ($p < 0,025$) (Categoría IV).

Dhong y sus colaboradores siguieron el curso clínico de 19 pacientes con RSC y asma a los que se trató mediante CENS⁽⁸⁶³⁾. Hubo una mejoría significativa en los síntomas diurnos y nocturnos del asma y en las puntuaciones relativas al uso de medicaciones broncodilatadoras. Los resultados en las pruebas de función pulmonar no cambiaron (Categoría IV).

Ragab y sus colegas comunicaron los resultados que habían obtenido en una evaluación prospectiva de un subgrupo de 43 pacientes asmáticos⁽⁸⁶⁴⁾ procedentes de un ensayo clínico con asignación al

azar en el que se comparaban los efectos de la cirugía sinusal y del tratamiento médico en pacientes afectados por cuadros de RSC con o sin PN⁽⁸⁶⁵⁾. Como criterios de valoración se utilizaron los síntomas del asma, el control clínico, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), el flujo máximo, el óxido nítrico exhalado, el uso de medicaciones, y el número de ingresos hospitalarios a los seis y a los doce meses del inicio del estudio. El control global del asma mejoró significativamente con ambas modalidades terapéuticas, pero se mantuvo mejor tras el tratamiento médico, que también puede inducir mejorías en el subgrupo de pacientes con PN. El tratamiento médico también fue más eficaz que el quirúrgico en cuanto al descenso del óxido nítrico exhalado y al aumento del FEV1 en los pacientes con PN. En dos pacientes, el asma empeoró tras la intervención quirúrgica. El tratamiento de la RSC, tanto médico como quirúrgico, hace que mejore el asma concomitante; cuando existen PN asociados, el tratamiento médico es más eficaz (Categoría Ib).

Aunque la RSC con o sin PN se puede acompañar de asma, en algunos estudios se han investigado en particular los efectos que ejerce la cirugía sinusal sobre el tracto respiratorio inferior en pacientes afectados por cuadros de RSC con PN. En un análisis prospectivo de resultados clínicos, se sometió a 79 pacientes con RSC a intervenciones de CENS⁽⁸⁵³⁾. En 28 pacientes con síntomas de asma se llevaron a cabo evaluaciones de las medicaciones tomadas y del flujo máximo (litros/segundo) antes y después de la cirugía. Se obtuvieron mejoras en los síntomas del asma, el flujo máximo, y el uso de medicaciones (Categoría IV).

Palmer y sus colegas revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de un subgrupo de 15 pacientes con RSC y asma dependiente de corticoides seleccionados entre un grupo de 75 pacientes consecutivos con RSC y asma sometidos a intervenciones de CENS⁽⁸⁶⁶⁾. Como criterios de valoración se utilizaron el número de días y las dosis totales de prednisona oral y de antibióticos en los años previo y posterior a la cirugía sinusal. En 14 de los 15 pacientes que cumplieron con los criterios del estudio disminuyeron las necesidades postoperatorias de prednisona por número total de días (84 antes de la intervención y 63 después de la intervención; $p < 0,0001$). Tras la intervención, los pacientes necesitaron en promedio 1.300 mg menos de prednisona por vía oral ($p < 0,033$). El uso de antibióticos también disminuyó (de nueve semanas antes de la intervención a siete semanas después de la intervención; $p < 0,045$) (Categoría IV).

En un ensayo prospectivo, Lamblin y sus colaboradores seleccionaron a 46 pacientes que presentaban cuadros de RSC con PN y asma bronquial ($n = 16$) o hiperreactividad bronquial asintomática ($n = 30$) de forma concomitante. Los parámetros utilizados como criterios de valoración (puntuaciones de los síntomas nasales, diversos valores espirométricos, y una prueba de provocación bronquial con carbacol) se determinaron en situación basal (T0), al cabo de un año (T1) y al cabo de cuatro años (T2)⁽⁸⁶⁷⁾. Todos los pacientes recibieron inicialmente corticoides por vía intranasal (beclometasona, 600 µg/día) durante seis semanas. En 18 casos, el tratamiento con corticoides por vía intranasal tuvo éxito (respondedores a los corticoides intranasales) y se continuó con tratamiento médico para la RSC sin llevar a cabo una intervención quirúrgica sinusal. En los 28 pacientes que no mejoraron con los corticoides por vía intranasal (no respondedores a los corticoides intranasales) se tuvo que llevar a cabo una esfenotomía intranasal y continuar con la administración de corticoides intranasales. En situación basal, las características clínicas (entre ellas, la frecuencia de la tríada de Samter) de los respondedores y los no responde-

dores a los corticoides intranasales no difirieron significativamente. Mientras que en los no respondedores a los corticoides intranasales los valores espirométricos habían disminuido significativamente en T1 ($p < 0,05$) y en T2 ($p < 0,0005$) a pesar del tratamiento médico y quirúrgico combinado de la RSC, en los respondedores no se observaron cambios significativos. La hiperreactividad bronquial no cambió significativamente en los cuatro años de seguimiento en ninguno de los dos grupos. No se observaron modificaciones en los síntomas respiratorios ni en la gravedad del asma.

Conclusión: Aparentemente, diversos factores generadores de confusión que aún no se han definido en grado suficiente influyen en los efectos que ejerce el tratamiento quirúrgico de la RSC en el asma concomitante. En los estudios publicados recientemente, se han observado efectos predominantemente positivos del tratamiento quirúrgico de la RSC en la gravedad del asma concomitante. No obstante la solidez de las pruebas científicas es baja.

7.5.2.1. Intolerancia al ácido acetilsalicílico

La intolerancia a los derivados del AAS y a otros AINE se manifiesta con frecuencia en forma de la tríada de Samter (asma bronquial, hipersensibilidad al AAS, y RSC con PN). La mayoría de los pacientes que presentan RSC e intolerancia al AAS sufren cuadros de rinosinusitis difusa y extensa⁽⁵¹⁴⁾. En una comunicación de ya hace tiempo, se obtuvieron peores resultados en 11 pacientes que presentaban intolerancia al AAS de una población de 120 sujetos seguidos de forma prospectiva tras haberlos sometido a una intervención de cirugía sinusal⁽⁵¹⁴⁾. No obstante, cuando se estratificó según la extensión de la enfermedad, la intolerancia al AAS no influyó de forma adversa sobre los resultados clínicos (Categoría IV). En ensayos más recientes, se ha observado de forma relativamente consistente que la intolerancia al AAS influye de forma adversa sobre los resultados clínicos tras la cirugía sinusal.

En un estudio de una serie de casos clínicos, se siguió a 80 pacientes con intolerancia al AAS y una PN extensa después de someterlos a una intervención de cirugía sinusal⁽⁸⁶⁸⁾. Los síntomas sinusales y la gravedad del asma mejoraron en más del 80% de los casos. En la fase preoperatoria, más del 30% de los pacientes eran dependientes del tratamiento con corticoides debido a la gravedad de su asma, pero esta cifra disminuyó hasta menos del 10% después de la intervención. Sin embargo, en este grupo la incidencia de revisiones quirúrgicas fue significativa (Categoría IV).

En un estudio retrospectivo de una serie de casos clínicos⁽⁸⁶⁹⁾ en el que participaron 18 pacientes que no toleraban el AAS y 22 que sí lo toleraban también se registró un mayor número de reintervenciones (Categoría IV).

En una revisión retrospectiva de historias clínicas, se evaluó a 17 pacientes con PN y asma dependiente de corticoides con o sin hipersensibilidad al AAS a los que se había seguido durante un período mínimo de un año después de haberlos intervenido mediante CENS⁽⁸⁷⁰⁾. Ocho de los pacientes toleraban el AAS y los nueve restantes no. Tras la intervención, las puntuaciones en la escala de Lund-Mackay ($p < 0,001$), el FEV₁ ($p < 0,05$), y el consumo de corticoides por vía sistémica ($p < 0,05$) mejoraron significativamente en los 17 pacientes. Los nueve pacientes hipersensibles al AAS, a diferencia de los que toleraban dicho fármaco, no experimentaron mejoras significativas en el FEV₁ ni en los síntomas sino nasales tras la intervención (Categoría IV).

En un análisis multivariable de diversos factores predictivos de los resultados clínicos, se siguió de forma prospectiva a 119

pacientes adultos con RSC durante un período de $1,4 \pm 0,35$ años después de haberlo sometido a una intervención de cirugía sinusal. La intolerancia al AAS fue el único factor concomitante que influyó negativamente en los resultados clínicos⁽⁵¹⁹⁾.

Conclusión: Los pacientes con RSC e intolerancia al AAS tienden a presentar una afectación sinusal más extensa. Mejoran con la cirugía sinusal, pero no tanto como los pacientes que toleran dicho fármaco. Además, son más propensos a las recurrencias y se tienen que someter con mayor frecuencia a revisiones quirúrgicas que los pacientes con RSC que toleran el AAS.

7.5.2.2. Alergia y atopia

En la mayoría de los estudios, el diagnóstico de los procesos alérgicos se basó únicamente en la positividad en las pruebas epicutáneas y/o en las determinaciones de IgE específicas en suero. Estos parámetros indican la presencia de atopia, pero no son suficientes como para diagnosticar una rinitis alérgica (RA), en particular de tipo persistente⁽⁸⁷¹⁾. Walker y sus colaboradores compararon una cohorte de 19 186 individuos sin afectación ORL registrada en 1.988 por el *US. Navy Aviation Medical Data Retrieval System* (Sistema de Recuperación de Datos Médicos de la Aviación de la Armada de EE.UU.) con 678 personas que presentaban RA como única enfermedad ORL⁽⁸⁷²⁾. Durante el periodo comprendido entre 1990 y 1995, los reconocimientos médicos permitieron identificar a 465 casos de RA y 12.628 controles. Las incidencias de sinusitis crónica fueron de 5/465 en el grupo de pacientes con RA y de 30/12 628 en el de los sujetos de control (cociente de riesgos = 4,5; IC 95%; 1,7-11,6). En concordancia con estos datos, la incidencia de atopia comunicada para los pacientes con RSC oscila entre el 50% y el 80%, valores superiores a los que se observan en la población general. En los pacientes atópicos, los cuadros de RSC son más graves^(60,873-878). La atopia se asoció con igual frecuencia a las RSC con y sin PN⁽⁸⁷⁹⁾. Por contra, en los pacientes con resultados positivos en las pruebas epicutáneas con antígenos de los ácaros del polvo doméstico, se observaron alteraciones patológicas en las exploraciones mediante TC con una frecuencia significativamente mayor que en los controles en los que dichas pruebas eran negativas⁽⁸⁸⁰⁾.

En diversos ensayos que no diferenciaban entre la presencia y la ausencia de PN en pacientes con RSC, la atopia influyó negativamente en los resultados clínicos obtenidos tras la cirugía sinusal. En una evaluación retrospectiva de diversos factores predictivos de los resultados clínicos obtenidos tras la cirugía sinusal se asoció a un menor grado de mejoría sintomática⁽⁸⁰¹⁾, pero en otra evaluación no influyó de un modo relevante en los resultados obtenidos antes y después de la intervención en las exploraciones mediante TC y endoscópicas, ni en las puntuaciones de CdV⁽⁸⁰³⁾.

No obstante, el tratamiento antialérgico compensa las posibles limitaciones de la cirugía sinusal en los pacientes alérgicos. Nishioka y sus colaboradores compararon la permeabilidad de las antróstomías practicadas en el meato medio, la formación de sinequias en el meato medio, y las recurrencias de los pólipos observadas tras la intervención en 211 pacientes no alérgicos con RSC y en 72 pacientes con RSC a los que se consideró alérgicos por su historia clínica, los resultados en las pruebas epicutáneas, y la presencia de IgE específicas en suero⁽⁸⁷⁹⁾. De los 72 pacientes alérgicos, 66 recibieron inmunoterapia específica con alérgenos antes o después de la intervención. La incidencia de sinusitis recurrente fue significativamente mayor en los pacientes alérgicos, pero se pudo disminuir con la inmunoterapia específica con alérgenos. Los autores llegaron a la conclusión de que en los pacientes alérgicos los resulta-

dos del tratamiento mediante cirugía e inmunoterapia concomitante eran tan buenos como en los no alérgicos, mientras que los del tratamiento mediante sólo con cirugía eran sustancialmente peores (Categoría IV).

Igualmente, en niños con RSC la inmunoterapia y el tratamiento médico de las alergias antes de la cirugía hicieron aumentar la frecuencia de éxitos quirúrgicos al cabo de un año de seguimiento del 64% al 84% ($p = 0,022$)⁽⁸⁸¹⁾. Esta última cifra fue idéntica a la observada en niños no alérgicos (Categoría IV).

Previamente, Schlechter y Mann habían obtenido resultados compatibles con los descritos arriba al tratar quirúrgicamente cuadros de RSC en 31 pacientes alérgicos y en 34 no alérgicos⁽⁸⁸²⁾. De los 31 pacientes alérgicos, 15 recibieron inmunoterapia específica con alérgenos de forma concomitante. Los resultados obtenidos tras la cirugía fueron comparables en los pacientes no alérgicos y en los alérgicos tratados de forma concomitante mediante inmunoterapia, pero fueron significativamente peores en los pacientes alérgicos que no habían recibido inmunoterapia aunque hubieran tomado medicación antialérgica (Categoría IV).

7.5.2.2.1. Rinosinusitis crónica sin poliposis nasal

En un estudio prospectivo, se llevaron a cabo etmoidectomías por vía endoscópica endonasal tras la administración previa de un tratamiento médico en 24 pacientes alérgicos a sustancias perennes y en 82 pacientes no alérgicos, en todos los casos afectados por cuadros de RSC sin PN⁽⁸⁸³⁾. Al comparar entre ambos grupos, las puntuaciones sintomáticas no difirieron significativamente antes y al cabo de 6 y 18 meses de la intervención.

En concordancia, en una serie de casos de 77 pacientes afectados por cuadros de RSC sin PN, la presencia de alergia no influyó sobre los resultados clínicos obtenidos tras la cirugía⁽⁸⁰⁵⁾.

En un ensayo a doble ciego y controlado con placebo, 26 pacientes afectados por cuadros de RSC sin PN en los que las pruebas epicutáneas frente a los ácaros del polvo doméstico habían sido positivas y que presentaban síntomas persistentes tras haber sido sometidos a una intervención de cirugía sinusal recibieron 256 µg de BUD al día o placebo a través de un dispositivo de intubación en uno de los senos maxilares durante tres semanas, y luego se les sometió a una evaluación clínica y a una segunda biopsia⁽⁶¹⁹⁾. Los autores observaron mejorías de las escalas sintomáticas en 11 de los 13 pacientes que recibieron BUD y descensos en los recuentos de células CD3+ ($p = 0,02$) y de eosinófilos ($p = 0,002$) y en la densidad de células que expresaban los ARN mensajeros de IL-4 ($p = 0,0001$) y de IL-5 tras el tratamiento.

7.5.2.2.2. Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

En los pacientes con poliposis extensas⁽⁸⁰⁷⁾, el diagnóstico de alergia se asoció a unos peores resultados clínicos y a una mayor frecuencia de recurrencias (Categoría IV).

Conclusión: La rinitis alérgica puede predisponer a la RSC y agravar los cuadros de ésta ya establecidos. En algunos estudios, la positividad en las pruebas epicutáneas y/o la presencia de IgE específicas frente a alérgenos inhalados en suero se asoció a peores resultados clínicos de la cirugía sinusal, en particular en el tratamiento de la RSC con PN. Este inconveniente se puede compensar mediante la administración de tratamiento antialérgico. Tras la confirmación de la presencia de alergia a partir de la anamnesis o de los resultados de las pruebas clínicas adecuadas, la inmunoterapia específica con alérgenos aparentemente mejora los resultados de la

cirugía sinusal en los pacientes alérgicos o atópicos afectados por cuadros de RSC.

7.5.2.3. Fibrosis quística

Esta enfermedad genética autosómica recesiva cursa con una disfunción secretora epitelial y se asocia con frecuencia a la presencia de RSC. En la FQ se pueden observar cuadros de RSC con o sin PN⁽⁸⁸⁴⁾. La RSC que se asocia a síndromes de FQ es inmunológicamente distinta de la que se observa en pacientes no afectados por dicha enfermedad^(425,884). Con frecuencia existe una colonización persistente por *Pseudomonas aeruginosa*. También son habituales las coagulopatías relacionadas con el déficit de vitamina K⁽⁸⁸⁵⁾. Las comunicaciones sobre la RSC en pacientes con FQ se ha centrado principalmente en la población pediátrica, en parte por su menor esperanza de vida.

Se asume que, debido a la presencia de alteraciones médicas subyacentes (p. ej., coagulopatías adquiridas y enfermedades pulmonares avanzadas), la morbilidad perioperatoria es mayor en este grupo⁽⁸⁸⁶⁾. En 41 pacientes con FQ sometidos a 52 intervenciones quirúrgicas sinusales que llevó a cabo un único cirujano en el curso de un periodo de 34 meses, la frecuencia de complicaciones fue del 11,5% (hubo dos casos de epistaxis, uno de equimosis periorbitaria, y uno de hemorragia pulmonar). Las complicaciones retardadas consistieron en un caso de epistaxis y uno de aparición de cicatrices intranasales (Categoría IV). Otros autores no observaron aumentos en el riesgo de complicaciones perioperatorias⁽⁸⁸⁷⁾ (Categoría IV).

Los senos paranasales pueden actuar como un reservorio desde el que las bacterias se diseminan por el tracto respiratorio inferior. Después de un trasplante de pulmón, la infección del injerto por microorganismos de la especie *Pseudomonas aeruginosa* procedentes de los senos paranasales puede provocar un síndrome de bronquiolititis obliterante frecuentemente mortal. En 37 pacientes con FQ que habían recibido un trasplante pulmonar y se habían sometido a una intervención de cirugía sinusal, se obtuvieron muestras mediante aspirados sinusales y lavados broncoalveolares repetidos para estudiarlas microbiológicamente. La cirugía sinusal se llevó a cabo con éxito (tres o menos aspirados positivos para la presencia de *Pseudomonas aeruginosa*) en un 54% de los casos y parcialmente con éxito (cuatro o cinco aspirados positivos) en un 27% de los casos⁽⁸⁸⁸⁾. Se observó una correlación significativa entre el crecimiento bacteriano de los aspirados sinusales y el de los lavados broncoalveolares ($p < 0,0001$). El éxito en el tratamiento sinusal se asoció a una menor incidencia de traqueobronquitis y de neumonías ($p = 0,009$) y a una tendencia a que la incidencia del síndrome de bronquiolititis obliterante fuera menor ($p = 0,23$) (Categoría IV).

En un estudio, se compararon los resultados obtenidos en 32 pacientes sometidos a intervenciones de CENS y a lavados sinusales mensuales subsiguientes con antimicrobianos con los correspondientes a un grupo de control histórico de 19 pacientes a los que se había intervenido mediante cirugía sinusal convencional sin practicarles lavados postoperatorios. Participaron pacientes con FQ y cuadros de RSC con o sin PN. Para llevar a cabo los lavados sinusales repetidos se fijaron catéteres intravenosos de tipo palomita de 19 G en los senos maxilares. En las intervenciones convencionales se llevaron a cabo una o más de las siguientes técnicas: polipectomía, etmoidectomía, antrostomía, o intervención de Caldwell-Luc⁽⁸⁸⁹⁾. En el grupo tratado mediante CENS y lavados sinusales se tuvieron que llevar a cabo menos intervenciones por paciente y disminuyó la necesidad de revisiones quirúrgicas al

cabo de un año (10% frente a 47%) y de dos años (22% frente a 72%) (Categoría IV).

7.5.2.3.1. Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

En algunas comunicaciones se ha estudiado específicamente la RSC con PN en pacientes con FQ. En una cohorte de 650 pacientes sometidos a CENS para el tratamiento de la RSC, 28 de los participantes presentaban cuadros de FQ⁽⁸⁹⁰⁾. La frecuencia de mejoría subjetiva global aumentó en un 91% de los pacientes en el total de la cohorte, mientras que el 54% de los afectados por FQ obtuvieron mejorías significativas a los seis meses de seguimiento (Categoría IV).

En una comunicación retrospectiva, se analizaron los datos de ocho pacientes con RSC y PN de un total de 16 sujetos adultos con FQ sometidos a cirugía sinusal⁽⁸⁹⁰⁾. El número medio de intervenciones quirúrgicas previas en el grupo tratado mediante cirugía fue de 2,7. Según los autores, hubo mejorías en la función pulmonar, los síntomas sinusales, y la tolerancia al ejercicio a los tres meses de la intervención, pero los pólipos recurrieron en todos los pacientes a los 18 meses (Categoría IV).

Rowe-Jones y Mackay llevaron a cabo intervenciones de CENS en 46 pacientes con FQ y RSC con PN⁽⁸⁹¹⁾. La edad media en el momento de la primera intervención fue de $23 \pm 7,5$ años. El seguimiento se llevó a cabo durante periodos comprendidos entre un mes y seis años (período medio; 28,2 meses). En global se registraron recurrencias de la gravedad previa a la intervención o se tuvo que operar por segunda vez mediante CENS en un 50% de los pacientes.

Conclusión: Los pacientes que presentan FQ sufren con frecuencia cuadros de RSC grave que se suelen acompañar de PN difusos refractarios al tratamiento médico. Debido a las numerosas recurrencias, a menudo es necesario llevar a cabo intervenciones quirúrgicas sinusales repetidas para conseguir un alivio sintomático. En los pacientes con FQ, los senos paranasales pueden actuar como fuente de infecciones pulmonares por *Pseudomonas aeruginosa*. Los lavados locales con antibióticos ayudan a prevenir las recurrencias de la RSC y de las infecciones pulmonares.

7.5.2.4. Cirugía sinusal en pacientes inmunodeprimidos

Entre los estados de déficit inmunitario que se asocian con frecuencia a RSC se cuentan la infección por el VIH, los trasplantes de médula ósea, y las inmunodeficiencias humorales.

7.5.2.4.1. VIH

En los pacientes infectados por el VIH, las rinosinusitis constituyen un problema cada vez más frecuente. La depresión gradual de la inmunidad humoral y celular, el retraso del transporte mucociliar, la hiperplasia del tejido linfoide nasofaríngeo, y la tendencia a que las concentraciones de IgE estén elevadas son factores que pueden contribuir a la aparición de sinusitis. *Pseudomonas aeruginosa* es un agente patógeno que se observa con frecuencia, en particular cuando los recuentos de linfocitos CD4+ son inferiores a $50/\mu\text{l}$ ⁽⁸⁹²⁾. Los pacientes infectados por el VIH pueden presentar sinusitis por citomegalovirus y sinusitis fúngicas invasivas. En consecuencia, en los pacientes con sinusitis refractaria o con cifras reducidas de linfocitos CD4+ se deben llevar a cabo exploraciones mediante TC, lavados sinusales con tinciones especiales, citologías, y cultivos⁽⁸⁹³⁾. En los pacientes seropositivos para el VIH el tratamiento de primera elección es el de tipo médico, en los casos refractarios dirigido específicamente contra los microorganismos identificados. El tratamiento quirúrgico se tiene que reservar para los pacientes que no respondan a la administración de fármacos específicos.

Sabini y sus colaboradores revisaron de forma retrospectiva sus datos correspondientes a la práctica de intervenciones de CENS en 16 pacientes con SIDA⁽¹¹⁷⁾. Tras un periodo de seguimiento medio de 16 meses, 14 de estos pacientes refirieron que habían mejorado en relación con su estado preoperatorio (Categoría IV).

En un estudio retrospectivo se evaluó una serie de casos clínicos de 106 pacientes seropositivos para el VIH sometidos a intervenciones de cirugía sinusal entre 1987 y 1998⁽⁸⁹⁴⁾. Entre 1987 y 1991, se trató a 36 pacientes mediante técnicas de cirugía sinusal mínimamente invasiva aplicadas únicamente en el seno afectado, y sólo se registraron mejorías clínicas en un 20% de los casos. A partir de 1992, los autores trataron a sus pacientes seropositivos para el VIH mediante técnicas más extensas (esfenotomoidectomía, antrostomía del meato medio, y drenaje del receso frontal), y entonces obtuvieron una frecuencia de mejoría clínica del 75%, con independencia de los recuentos de linfocitos CD4+ (Categoría IV).

En dos series de casos, Murphy y sus colaboradores estudiaron los resultados clínicos obtenidos por 30 pacientes con RSC, seropositivos para el VIH, y refractarios al tratamiento médico⁽⁸⁹⁵⁾. Como criterios de valoración se utilizaron los resultados obtenidos en pruebas olfatorias, puntuaciones sintomáticas, y una evaluación de la calidad del bienestar. Las puntuaciones sintomáticas y del bienestar mejoraron significativamente tras la CENS, pero los umbrales olfatorios no (Categoría IV).

Los pacientes con sida pueden sufrir sinusitis fúngicas invasivas agudas. Si se las detecta precozmente, puede ser útil una combinación de tratamientos quirúrgicos y antifúngicos^(896,897).

7.5.2.4.2. Trasplante de médula ósea

El trasplante de médula ósea (TMO) es una causa frecuente de inmunodeficiencia adquirida en la que existen alteraciones tanto de la inmunidad celular como de la humoral. En los TMO alogénos en particular es necesaria una inmunosupresión intensa para que prenda inicialmente el injerto y para evitar que se desencadene una enfermedad de injerto contra huésped. La práctica de TMO alogénos se asocia a la aparición de RSA o RSC en un 40% de los casos aproximadamente⁽⁸⁹⁸⁾. En 18 pacientes sometidos a un TMO que presentaban sinusitis se llevaron a cabo análisis microbiológicos de los senos paranasales a partir de 41 muestras obtenidas mediante punción sinusal o frotis del meato nasal medio⁽⁸⁹⁹⁾. Los agentes que se aislaron con mayor frecuencia fueron bacterias gram negativas, entre ellas *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*. En un 27% de los casos se aislaron bacterias gram positivas. En un 16% de las muestras se observaron diversas especies de hongos. Los resultados microbiológicos de las punciones sinusales y de los frotis nasales coincidieron en cinco de las 41 muestras.

Kennedy y sus colaboradores comunicaron los resultados obtenidos en 29 receptores de un TMO que presentaban infección fúngica documentada en los senos y los tejidos paranasales (1,7% de los 1.692 TMO llevados a cabo). Todos los pacientes recibieron tratamiento médico con, por ejemplo, anfotericina, rifampicina, y factores estimuladores de colonias, como coadyuvante a la intervención quirúrgica⁽⁹⁰⁰⁾. Se llevaron a cabo desde intervenciones mínimamente invasivas hasta resecciones extensas con maxilectomía media. La tasa de mortalidad derivada de la infección fúngica inicial fue del 62%. En un 27% de los casos se resolvieron las infecciones iniciales pero el paciente murió posteriormente por otras causas. El pronóstico fue malo cuando hubo afecta-

ción craneal y orbitaria y/o erosión ósea. Las técnicas quirúrgicas radicales no fueron superiores a la CENS (Categoría IV).

En 28 de un total de 311 receptores de un TMO evaluados retrospectivamente se llevó a cabo una intervención de cirugía sinusal⁽⁹⁰¹⁾. No se observaron cuadros de sinusitis fúngica. Las intervenciones quirúrgicas radicales se asociaron a una elevada tasa de mortalidad, mientras que las más conservadoras acompañadas de cuidados intensivos postoperatorios se mostraron adecuadas (Categoría IV).

7.5.2.4.3. Inmunodeficiencias no adquiridas

Los pacientes afectados por inmunodeficiencias humorales como la inmunodeficiencia variable común, el síndrome de ataxia-telangiectasia, y la agammaglobulinemia ligada al X tienen un mayor riesgo de sufrir RSC⁽⁹⁰²⁻⁹⁰⁵⁾. En los pacientes con RSC refractaria a los tratamientos médicos y quirúrgicos, la presencia de alteraciones inmunitarias innatas puede afectar a las respuestas humoral y celular (con frecuencia a ambas). Chee y sus colaboradores seleccionaron a 79 de 316 pacientes afectados por cuadros de RSC con y sin PN refractarios al tratamiento médico⁽¹¹⁴⁾. En 57 casos se habían llevado una o más intervenciones quirúrgicas sinusales previas. En aproximadamente un 30% de los 79 pacientes seleccionados existían alteraciones en la función de los linfocitos T y en aproximadamente un 20% algún tipo de déficit de inmunoglobulinas. En el 10% de los casos se estableció el diagnóstico de inmunodeficiencia variable común. En concordancia con ello, en un elevado número de pacientes con rinosinusitis de larga evolución se identificaron deficiencias humorales, en particular de la subclase IgG3^(906,907). No obstante, en pacientes no seleccionados con micetomas sinusales en el contexto de una RSC con o sin PN las deficiencias humorales no fueron más frecuentes que en la población general⁽⁹⁰⁸⁾. Recientemente, se ha puesto en cuestión la relevancia de la presencia de deficiencias de inmunoglobulinas aisladas o de la subclase IgG y se ha sugerido que la respuesta vacunal a proteínas y polisacáridos consulares es más útil para determinar la función inmunitaria humoral en los pacientes con RSC⁽⁹⁰⁹⁻⁹¹²⁾. Se ha identificado una publicación sobre resultados de la cirugía sinusal en 11 pacientes con deficiencias humorales⁽⁹¹³⁾ en la que se observó una resolución de los síntomas sinusales en cinco de nueve pacientes evaluables a los que se les había administrado de forma concomitante tratamiento con inmunoglobulinas por vía intravenosa (Categoría IV).

Conclusión: En los pacientes seropositivos para el VIH, tres series de casos sugieren que la cirugía sinusal es útil en pacientes refractarios al tratamiento médico. No se dispone de datos suficientes para evaluar el papel que desempeña la cirugía sinusal en pacientes con sinusitis antes o después de que se lo someta a un TMO o que presenten síndromes de inmunodeficiencia no adquirida.

7.6. Complicaciones del tratamiento quirúrgico

7.6.1. Introducción

Después de la introducción de la CENS, se ampliaron las indicaciones para la práctica de intervenciones en esta región y aumentó el número tanto de cirujanos como de operaciones, pero también creció el recuento absoluto de complicaciones iatrogénicas. Como consecuencia, durante un cierto tiempo, en EE.UU. la cirugía de los senos paranasales fue la causa más frecuente de demandas medicolegales⁽⁹¹⁴⁾.

7.6.2. Complicaciones de la cirugía sinusal

Los factores responsables de las complicaciones son la variabilidad de la anatomía de esta región, la proximidad del encéfalo y de la

Tabla 7.15. Complicaciones de la cirugía de los senos paranasales

Localización	Complicaciones leves	Complicaciones graves
Orbitaria	Enfisema orbitario Equimosis del párpado	Hematoma orbitario Disminución de la agudeza visual/ceguera Diplopía Enoftalmía Lesión del conducto nasolagrimal
Intracraneal	Fístula de LCR sin complicaciones	Fístula de LCR Neumocefalia (presión) Encefalocele Absceso cerebral Meningitis Hemorragia intracraneal (subaracnoidea) Traumatismo cerebral directo
Hemorragia	Cantidad pequeña de sangre Cede por empaquetamiento No se necesita transfusión sanguínea.	Lesión de la arteria etmoidea anterior Lesión de la arteria esfenopalatina Lesión de la arteria carótida interna Hemorragia que necesita transfusión
Otras	Sinequias Exacerbación leve del asma preexistente Hiposmia Infección local (osteítis) Infección por MRSA después de CENS Rinitis atrófica Mioesferulosis Irritación transitoria del nervio infraorbitario Hiperestesia del párpado o de los dientes.	Síndrome de choque tóxico Anosmia Exacerbación grave del asma preexistente o broncoespasmo Muerte

CENS, cirugía sinusal endoscópica funcional; LCR, líquido cefalorraquídeo; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

órbita y, por último pero no por ello menos importante, la destreza del cirujano para mantener la orientación especialmente en las revisiones quirúrgicas.

En la Tabla 7.15, se enumeran las complicaciones características.

7.6.3. Epidemiología de las complicaciones de la cirugía sinusal con técnicas no endoscópicas

En la tabla siguiente se indican los números de complicaciones registradas en diversos estudios que han utilizado técnicas de cirugía sinusal no endoscópicas.

7.6.4. Epidemiología de las complicaciones de la cirugía sinusal con técnicas endoscópicas

En la Tabla 8.6 se indican los números de complicaciones registradas en los estudios en que se utilizaron técnicas endoscópicas de cirugía sinusal y en los que participó un mínimo de 100 pacientes. Según un metaanálisis de estos datos, aparecen complicaciones

graves en aproximadamente el 0,5% de los casos, y leves en alrededor del 4% de los casos. En un reciente estudio prospectivo multicéntrico en el que participaron 3.128 pacientes candidatos a intervenciones mediante CENS, aparecieron complicaciones importantes en un 0,4% de los casos. Cabe destacar que el índice de complicaciones estuvo relacionado con la importancia de la enfermedad desde el punto de vista de la gravedad de los síntomas y de la CdVRS, con la extensión de la PN, con los grados de opacidad de los senos en las exploraciones mediante TC, y con la presencia de patologías concomitantes, pero no con las características quirúrgicas⁽⁵²¹⁾.

7.6.5. Comparación de diversas técnicas

La comparación de técnicas no endoscópicas y endoscópicas indica que se asocian a frecuencias de complicaciones similares. Las diferencias en cuanto al porcentaje de complicaciones leves (p. ej., la cirugía endoscópica da lugar a más sinequias) podrían deberse al hecho de que cuando se interviene con la ayuda de un endoscopio se lleva a cabo un seguimiento más preciso que cuando se practica una rinoscopia anterior. Por otro lado, la aparición de equimosis durante el periodo previo a la práctica de la endoscopia no siempre se considera como una complicación.

Kennedy y cols.⁽⁹⁴⁴⁾ estudiaron las complicaciones de la cirugía sinusal, a partir de las respuestas obtenidas en un cuestionario que enviaron a 6.969 otorrinolaringólogos; obtuvieron 3.933 (56,44%) respuestas, y en 3.043 (77,37%) de ellas los médicos refirieron que practicaban etmoidectomías. Se pudieron revisar cuestionarios remitidos por el 42,21% de todos los miembros de la *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* (Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello) (2.942 facultativos). Según los datos de la encuesta, desde 1985 ha tenido lugar un aumento considerable de la frecuencia de etmoidectomías y de la formación en esta técnica quirúrgica. Al mismo tiempo, parece haber disminuido la frecuencia de la práctica de etmoidectomías microscópicas, externas, o transinuales. En un 86% de los casos se llevó a cabo sistemáticamente una TC en el preoperatorio.

Tabla 7.16 Epidemiología de las complicaciones de la cirugía paranasal mediante técnicas no endoscópicas

Autor/año	N	Orbitarias	Intracraneales	Hemorragicas	Otras	Leves
Freedman and Kern, 1979 ⁽⁹¹⁵⁾	565	4	2	2	1	16
Taylor et al, 1982 ⁽⁹¹⁶⁾	284	1	3	-	-	8
Stevens and Blair, 1988 ⁽⁹¹⁷⁾	87	3	-	3	-	8
Eichel, 1982 ⁽⁹¹⁸⁾	123	1	2	1	-	Sin números
Sogg, 1989 ⁽⁹¹⁹⁾	146	-	-	-	-	4
Friedman and Katsantonis, 1990 ⁽⁹²⁰⁾	1163	-	4	3	-	25
Lawson, 1991 ⁽⁹²¹⁾	600	2	3	-	2	5
Sogg and Eichel, 1991 ⁽⁹²²⁾	3000	-	5	2	-	288

Tabla 7.17. Epidemiología de las complicaciones de la cirugía paranasal mediante técnicas endoscópicas (adaptado de la cita 923)

Autor, año	N	Orbitarias	Intracraneales*	Hemorrágicas	Otras	Leves
Schaefer y cols., 1989 ⁽⁹²⁴⁾	100	-	-	-	-	14
Toffel y cols., 1989 ⁽⁹²⁵⁾	170	-	-	-	-	6
Rice, 1989 ⁽⁹²⁶⁾	100	-	-	-	-	10
Stammberger and Posawetz, 1990 ⁽⁹²⁷⁾	500	-	-	-	-	22
Salman, 1991 ⁽⁹²⁸⁾	118	-	-	-	-	28
Wigand and Hoseman, 1991 ⁽⁹²⁹⁾	500	-	10	-	-	Sin números
Lazar y cols., 1992 ⁽⁹³⁰⁾	210	-	-	-	3	16
Vleming y cols., 1992 ⁽⁹³¹⁾	593	2	2	2	1	38
Weber and Draf, 1992 ⁽⁹³²⁾	589	20	15	1	-	Sin números
Kennedy, 1992 ⁽⁵¹⁴⁾	120	-	-	-	-	1
May y cols., 1993 ⁽¹¹⁰⁵⁾	1.165	-	4	3	-	94
Smith and Brindley, 1993 ⁽⁹³³⁾	200	1	-	-	-	16
Dessi y cols., 1994 ⁽⁹³⁴⁾	386	3	2	-	-	Sin números
Cumberworth y cols., 1994 ⁽⁹³⁵⁾	551	1	2	-	-	Sin números
Lund and Mackay, 1994 ⁽⁸⁰⁰⁾	650	1	1	-	-	Sin números
Ramadan and Allen, 1995 ⁽⁹³⁶⁾	337	1	3	-	-	34
Danielson and Olafson, 1996 ⁽⁹³⁷⁾	230	-	-	-	10	6
Castillo y cols., 1996 ⁽⁹³⁸⁾	553	2	2	8	-	36
Weber y cols., 1997 ⁽⁹³⁹⁾	325	4	3	30	-	Sin números
Rudert y cols., 1997 ⁽⁹⁴⁰⁾	1.172	3	10	10	-	Sin números
Dursum y cols., 1998 ⁽⁹⁴¹⁾	415	12	1	12	-	56
Keerly cols., 1999 ⁽⁹⁴²⁾	1.500	2	5	9	-	Sin números
Marks, 1999 ⁽⁹⁴³⁾	393	1	3	5	-	22
Hopkins y cols., 2006 (Laryngoscope 2006)	3.128	7	2	2	-	207
Cifras totales	14.005	60 (0,40%)	65 (0,50%)	84 (0,60%)	14 (0,01%)	506 (3,60%)

*Incluye fugas de líquido cefalorraquídeo.

El estudio no puso de manifiesto que existiera una relación estadística clara y constante entre la incidencia de complicaciones, el método quirúrgico utilizado, y la calidad de la formación. Por otro lado, los médicos que aportaron datos a partir de la revisión de historias clínicas tendieron a comunicar cifras más elevadas que los que analizaron las respuestas. La mayoría de los médicos comentaron las posibles complicaciones específicas con sus pacientes antes de la intervención, y solicitaron una TC preoperatoria de forma sistemática. En este estudio, los médicos que se encontraron con una mayor proporción de complicaciones tendieron más a haber hablado sobre ellas con sus pacientes antes de la intervención (un 76% habló del riesgo de fugas de LCR, un 63% del de meningitis, un 54% del de diplopía permanente, un 66% del de aparición de hematomas intraorbitarios, un 87% del de pérdida de visión, un 46% del

de lesiones intracraneales, y un 40% de la posible mortalidad relacionada con la intervención).

Entre 1985 y 1990 se observaron las siguientes frecuencias de complicaciones:

En este estudio, el porcentaje de complicaciones fue significativamente inferior en manos de cirujanos con 11 a 20 años de experiencia.

En Australia, Kane⁽⁹⁴⁵⁾ llevó a cabo una revisión similar en la que observó que la incidencia global de complicaciones graves era del 0,03% (12 orbitarias y 22 intracraneales en 10.000 intervenciones de CENS).

7.6.6. Factores de riesgo de aparición de complicaciones en la cirugía sinusal

El riesgo de aparición de complicaciones en la cirugía sinusal depende de diversos factores:

- α extensión de la afección (o sea, si se necesita la práctica de una infundibulotomía o de una intervención completa pansinusal);
- α primera intervención o revisión quirúrgica (pérdida de puntos de referencia, dehiscencia de la lámina papirácea);
- α afección derecha o izquierda (es más frecuente en el lado derecho);

Tabla 7.18. Comparación de las complicaciones observadas con las técnicas endoscópicas y no endoscópicas

Técnica	Complicaciones principales	Número de muertes
Etmoidectomía endoscópica	0,41%	3
Etmoidectomía endonasal con lámpara frontal	0,36%	23
Etmoidectomía externa	0,52%	9
Etmoidectomía transinusal	0,18%	3

Tabla 7.19. Factores predictivos de los resultados clínicos tras la cirugía

	Criterio de valoración	RP	SM	An	Ed	S	PO	Ex	Al	As	PN	IA	CP
Chambers 1997 ⁽⁸⁵⁵⁾	Cuestionario, endoscopia	182	12	u ¹	-	-	-	-	no	no	no	-	-
Gliklich ⁽⁴⁸⁶⁾	SF-36, CSS, endoscopia	108	6	m ²	no	no	-	no ³	-	no	no	-	-
Kennedy ⁽⁵¹⁴⁾	Evaluación verbal, endoscopia	120		u ⁴	-	-	-	sí	no	no	-	no	no
Kim ⁽⁹⁴⁶⁾	Puntuación endoscópica	98	12	m	no	no	-	no	no	sí	-	-	no
Marks ⁽⁸⁰¹⁾	Puntuación de mejoría	93	12	u	no	sí ⁵	-	no	no	no	-	-	no
Marks ⁽⁸⁰¹⁾	Puntuación endoscópica	93	12	m	no	no	-	sí	no	no	-	-	no
Marks ⁽⁸⁰¹⁾	Necesidad de revisión	93	12	m	sí	no	-	no	no	no	-	-	sí
Smith ⁽⁸⁰³⁾	Puntuación endoscópica	119	12	m	-	no	sí ⁶	0,09	no	no	no	sí ⁷	no
Smith ⁽⁸⁰³⁾	RSDI	119	12	m	-	no	sí ⁸	no	no	no	no	sí ⁹	no
Smith ⁽⁸⁰³⁾	CSS	119	12	m	-	-	sí ¹⁰	0,09	no	no	no	0,09	no
Wang ⁽⁸⁰²⁾	CSS	230	6	m	-	-	sí	sí	-	-	-	-	sí
Wang ⁽⁸⁰²⁾	Puntuación endoscópica	230	6	m			-	sí	-	-	-	-	-

Al, alergia; As, asma; An, análisis; CP, cirugía previa; CSS, *Chronic Sinusitis Index* (Cuestionario para la sinusitis crónica); Ed, edad; Ex, extensión; IA, intolerancia al ácido acetilsalicílico; PN, pólipos nasales/poliposis nasal; PO, puntuación preoperatoria; RP, Revisión/participantes; RSDI, *Rhinosinusitis Disability Index* (Índice de incapacitación de la rinosinusitis); S, sexo; SF-36, *Short Form 36* (Encuesta abreviada de 36 elementos); SM, seguimiento mínimo.

1, univariable; 2, multivariable; 3, la obtención de puntuaciones elevadas en el CSS se asoció a un peor pronóstico; 4, estratificado según la gravedad de la enfermedad; 5, menor mejoría sintomática en mujeres (p = 0,008); 6, las puntuaciones más bajas se asociaron a una mayor mejoría; 7, asociado a una menor mejoría; 8, las puntuaciones más bajas se asociaron a una mayor mejoría; 9, asociado a una menor mejoría; 10, las puntuaciones más bajas se asociaron a una mayor mejoría.

α intervención con anestesia local o general (¡opinión de los pacientes!);

α volumen de la hemorragia durante la operación;

α experiencia del cirujano (curvas de aprendizaje).

En relación con este último punto, se recomienda un programa de formación estructurada en cirugía sinusal para principiantes, en el que figuren la disección de cadáveres, el entrenamiento manual, y la supervisión durante las primeras intervenciones.

7.6.7. Conclusión

La cirugía sinusal está muy bien descrita y se dispone de diversas técnicas para tratar de manera apropiada las distintas patologías. No obstante, existe un riesgo de complicaciones leves o graves, que habrá que sopesar con los resultados esperados del tratamiento quirúrgico o conservador. Se debe tener en cuenta la curva de aprendizaje de los cirujanos menos experimentados, así como la complejidad de cada caso.

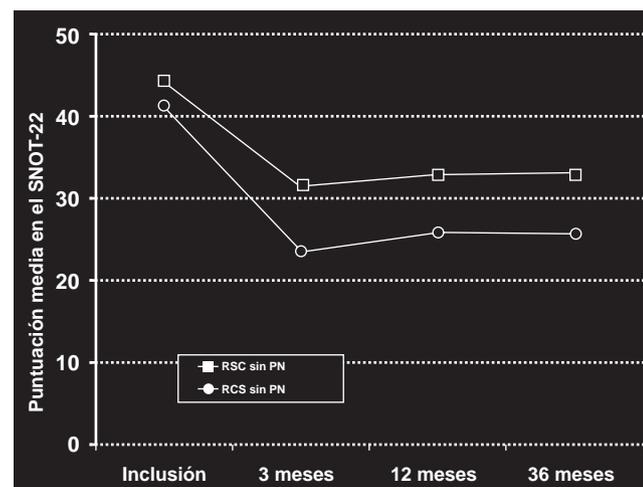


Figura 7.2. Puntuación obtenida en el SNOT-22, *SinoNasal Outcome Test* (Cuestionario de Resultados Nasosinuales) en la *National Comparative Audit* (Revisión Comparativa Nacional) en pacientes afectados por cuadros de rinosinusitis crónica (RSC) con o sin poliposis nasal (PN). Adaptado de la cita 521.

Actualmente es habitual que se evalúe al paciente mediante una TC antes de la intervención; esta práctica es especialmente importante en las revisiones quirúrgicas, en las que el guido mediante técnicas de obtención de imágenes puede desempeñar un papel importante.

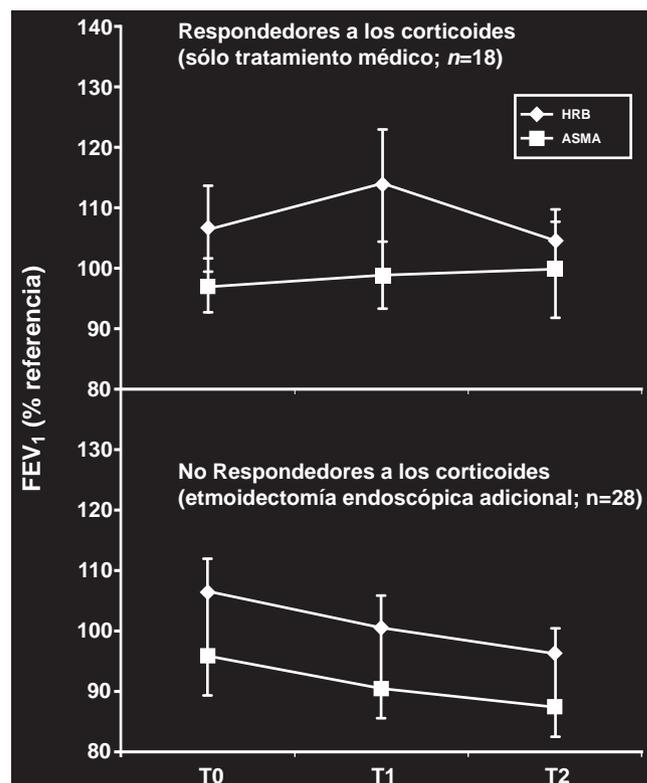


Figura 7.3. Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), expresado como porcentaje del valor de referencia en el eje Y, en pacientes afectados por rinosinusitis crónica (RSC) con poliposis nasal (PN) y cuadros concomitantes de asma (n = 16) o hiperreactividad bronquial asintomática (HRB) (n = 30), tras el tratamiento de la RSC. En 18 pacientes se alcanzó un control suficiente de la RSC sólo con tratamiento médico (respondedores a los corticoides), y en 28 se necesitaron intervenciones adicionales mediante cirugía endonasal para obtener un control suficiente de la RSC (no respondedores a los corticoides). Adaptado de la cita 867.

8. Complicaciones de la rinosinusitis y de la poliposis nasal

8.1. Introducción

En la era preantibiótica, las complicaciones de la rinosinusitis eran acontecimientos clínicos extremadamente frecuentes y peligrosos. Actualmente, gracias al uso de métodos de diagnóstico más fiables (TC, RMN) y a la gran variedad de antibióticos disponibles, su incidencia y la mortalidad relacionada con ellos han disminuido de manera espectacular. No obstante, en algunos casos, si la infección sinusal no se trata o se trata de forma inadecuada, todavía pueden aparecer complicaciones⁽⁹⁴⁷⁾. En los pacientes afectados por una rinosinusitis bacteriana aguda con diseminación intracraneal a pesar del tratamiento con antibióticos, la morbimortalidad sigue siendo elevada (se calcula que de entre el 5% y el 10%)⁽⁹⁴⁸⁾.

Las complicaciones de las rinosinusitis se han dividido clásicamente en orbitarias, óseas y endocraneales⁽⁹⁴⁸⁾, aunque en ocasiones pueden observarse algunas complicaciones poco comunes (Tabla 8.1)⁽⁹⁴⁹⁻⁹⁵³⁾.

Aunque se trata de una prueba inespecífica, el recuento de leucocitos es extraordinariamente útil, ya que si está elevado en una RSA resistente al tratamiento, es muy sugerente de la existencia de una complicación.

8.2. Epidemiología de las complicaciones

Los datos epidemiológicos de las complicaciones de la rinosinusitis varían en gran medida, y no existe consenso acerca de la prevalencia exacta de los diferentes tipos de complicaciones. Por otro lado, la relación entre las rinosinusitis agudas o crónicas y los diversos tipos de complicaciones no está definida claramente en la literatura, probablemente porque los números de pacientes y los métodos de selección varían entre los diversos estudios, y porque no se tienen en cuenta las características demográficas locales. Por estos motivos, tal y como se indica claramente en la Tabla 8.1, es difícil comparar entre los diferentes datos epidemiológicos disponibles.

Por ejemplo, mientras que los porcentajes fueron similares (72,4% y 75% respectivamente) en dos estudios que compararon dos grupos diferentes de pacientes seleccionados afectados por una pansinusitis^(472,473), en otro trabajo⁽⁹⁵⁵⁾ se observaron cifras menores (37%); probablemente, esta diferencia se debe a que en esta última muestra se estudiaron casos tanto agudos como crónicos, mientras que los otros dos autores centraron su atención en los agudos.

En otra muestra mixta (rinosinusitis aguda y crónica), Clayman hizo hincapié en que la frecuencia de las complicaciones intracraneales en pacientes con rinosinusitis complicada se acercaba al 3,7%; no obstante, no aportó datos acerca de la prevalencia global de las complicaciones⁽⁹⁵⁹⁾.

8.3. Complicaciones orbitarias

8.3.1. Sistémicas

Cuando una rinosinusitis, especialmente si se trata de una etmoiditis, cursa con complicaciones, con frecuencia está afectado el ojo^(956,1111), mientras que esta situación es rara en las infecciones esfenoideas⁽⁹⁶¹⁾. La diseminación de la infección directamente a través de la lámina papirácea, que es fina y a menudo presenta dehiscencias⁽⁹⁶¹⁾, o a través de la circulación venosa⁽⁹⁶²⁾ tiene lugar con una relativa facilidad.

Según la clasificación de Chandler, las complicaciones orbitarias pueden progresar a través de las fases siguientes⁽⁹⁶³⁾:

- celulitis periorbitaria (edema preseptal),
- celulitis orbitaria,
- absceso subperióstico,
- absceso o flemón orbitario y
- trombosis del seno cavernoso^(947,964),

Por otro lado, las complicaciones orbitarias, especialmente en los niños, suelen cursar sin dolor^(965,1106). La afectación orbitaria

Tabla 8.1. Datos epidemiológicos relativos a las complicaciones de la rinosinusitis

Autor	País	Edad	Enfermedad	Número de pacientes	% total de complicaciones	Orbitarias	Intracraneales	Óseas	De tejidos blandos
Mortimore, 1999 ⁽⁹⁵⁴⁾	Sudáfrica	Adultos	Pansinusitis aguda	87	72,4% (63/87)				
Ogunleye, 2001 ⁽⁹⁵⁵⁾	Nigeria	Adultos	Pansinusitis aguda/crónica	90	37% (33/90)	41%	5%		18%
Eufinger, 2001 ⁽⁹⁵⁶⁾	Alemania	Adultos/niños	Pansinusitis aguda	36	75% (27/36)	58% (20+1/36)	11% (3+1/36)	32%	8,4% (3/36)
Kuranov, 2001 ⁽⁹⁵⁷⁾	Rusia	Adultos	Rinosinusitis			0,8%	0,01%		
Gallagher, 1998 ⁽⁹⁵⁸⁾	EE.UU.	Adultos	Rinosinusitis	176			8,5% (15/176)		
Clayman, 1991 ⁽⁹⁵⁹⁾	EE.UU.	Adultos	Rinosinusitis aguda	649			3,7% (24/649)		
Lerner, 1995 ⁽⁹⁶⁰⁾	EE.UU.	Niños	Rinosinusitis	443			3% (14/443)		

curso con edema, exoftalmos y alteración de los movimientos del ojo dependientes de los músculos extraoculares⁽⁹⁶⁶⁾. La celulitis periorbitaria u orbitaria puede ser consecuencia de la diseminación directa o vascular de la infección sinusal. La diseminación de la infección sinusal a través de la órbita sigue un modelo bien descrito, cuyas manifestaciones iniciales son el edema y el eritema de la cara interna del párpado. La diseminación de la infección desde los senos maxilar o frontal da lugar a edema del párpado inferior o superior, respectivamente⁽⁹⁶⁴⁾.

8.3.2. Celulitis periorbitaria

La celulitis periorbitaria (inflamación del párpado y de la conjuntiva⁽⁹⁵³⁾) afecta al tejido situado por delante del tabique orbitario y se observa fácilmente en la TC en forma de una tumefacción de los tejidos blandos. Es la complicación de la rinosinusitis más frecuente en la población pediátrica⁽⁹⁶⁷⁾, y cursa con dolor orbitario, edema de los párpados y fiebre elevada⁽⁹⁶⁸⁾. La celulitis periorbitaria responde a la administración por vía oral de antibióticos activos frente a los microorganismos que están presentes habitualmente en los senos, pero si no se trata de forma intensiva puede diseminarse más allá del tabique orbitario⁽⁹⁶⁷⁾.

8.3.3. Celulitis orbitaria

A medida que los cambios inflamatorios se propagan más allá del tabique orbitario, aparece proptosis junto con algún grado de limitación de los movimientos oculares; estos síntomas indican la presencia de una celulitis orbitaria. Otros signos son el edema conjuntival (quemosis), la protusión del globo ocular (proptosis), el dolor ocular espontáneo y a la palpación, y la limitación de los movimientos de los músculos extraoculares^(953,969).

En esta complicación se necesita un tratamiento intensivo con antibióticos por vía intravenosa.

La presencia de rinosinusitis y proptosis, de oftalmoplejía, o de disminución de la agudeza visual en un niño obliga a la práctica de una TC de los senos paranasales con detalle orbitario, ya que esta exploración permite distinguir entre los abscesos orbitarios y los periorbitarios (subperiósticos). Ambas afecciones dan lugar a proptosis y a una limitación de los movimientos oculares. La presencia de signos de absceso en la TC o de una afectación orbitaria progresiva después del tratamiento inicial con antibióticos por vía i.v. son indicaciones para la práctica de una exploración orbitaria y de un drenaje. Cuando el paciente se ha mantenido sin fiebre durante 48 horas, y los síntomas y signos oftalmológicos se encuentran en fase de resolución, se tiene que reevaluar la agudeza visual y se pueden empezar a administrar los antibióticos por vía oral.⁽⁹⁶⁷⁾

8.3.4. Absceso subperióstico u orbitario

Clínicamente, los abscesos subperiósticos cursan con edema, eritema, quemosis, y proptosis del párpado, y con limitación de los movimientos oculares; como consecuencia de la parálisis de los músculos extraoculares, el globo ocular se queda fijo (oftalmoplejía) y disminuye la agudeza visual.

Los abscesos orbitarios suelen ser consecuencia del retraso del diagnóstico o de un estado de inmunodepresión del paciente⁽⁹⁶⁸⁾; se observan con una frecuencia del 9% (del 8,3%^(351,970)) en estudios con pacientes pediátricos).

Es necesario practicar una TC de los senos paranasales con secuencias orbitarias, para poder distinguir entre un absceso orbitario y uno periorbitario (subperióstico). La presencia de signos de absceso en la TC o la ausencia de mejoría clínica al cabo de

24-48 horas de tratamiento con antibióticos por vía i.v. son indicaciones para la práctica de una exploración orbitaria y de un drenaje. Un oftalmólogo tiene que revisar la agudeza visual desde los primeros estadios de la enfermedad. El tratamiento i.v. deberá ser activo tanto frente a los microorganismos patógenos aerobios como frente a los anaerobios. Si el paciente se ha mantenido afebril durante 48 horas, se puede pasar a administrar el tratamiento por vía oral⁽⁹⁶⁷⁾.

Puede aparecer ceguera si el paciente presenta una obstrucción de la arteria central de la retina, una neuritis óptica, úlceras corneales, o una panofalmitis. En este caso, en la TC normalmente se observa edema del músculo recto medio, lateralización de la zona periorbitaria, y un desplazamiento del globo ocular hacia abajo y lateralmente. Cuando en la TC no se pueden distinguir los detalles del músculo extraocular y del nervio óptico por la existencia de una masa confluyente, es que la celulitis orbitaria ha progresado hasta dar lugar a un absceso; en ocasiones, en el interior de éste se observa aire debido a la presencia de bacterias anaerobias. No es infrecuente que la infección se extienda al interior del cráneo y hacia la región anterior de la órbita⁽⁹⁷¹⁾.

8.4. Complicaciones endocraneales

Entre ellas se cuentan los abscesos epidurales o subdurales, los abscesos cerebrales, las meningitis (son las más frecuentes), las encefalitis, y las trombosis del seno cavernoso^(967,972,973).

El comienzo clínico de todas estas complicaciones es inespecífico y se caracteriza por la presencia de fiebre elevada, cefalea frontal o retroorbitaria, signos generales de irritación meníngea, y diversos grados de alteración del estado mental⁽⁹⁵⁹⁾; los abscesos intracraneales suelen estar precedidos por signos de hipertensión intracraneal y de irritación meníngea, y por deficiencias neurológicas focales⁽⁹⁶⁶⁾. Aunque un absceso intracraneal es relativamente asintomático, a menudo cursa con cambios conductuales y del estado de ánimo sutiles que indican la presencia de alteraciones de la función neurológica y de la consciencia, con inestabilidad de la marcha, y con cefalea intensa y progresiva^(953,967).

Las complicaciones endocraneales se asocian sobre todo a las rinosinusitis etmoideas o frontales. Las infecciones pueden propagarse desde las cavidades paranasales hasta las estructuras endocraneales a través de dos vías diferentes: a través de las venas diploicas (con mayor frecuencia si proceden de los senos frontales, pero también desde los etmoideos), o por erosión de los huesos sinusales⁽⁹⁵⁸⁾.

Todas las complicaciones endocraneales comienzan como una encefalitis, pero a medida que progresa la necrosis y la licuefacción del tejido cerebral se forma una cápsula que da lugar al absceso cerebral. Los estudios indican que en los pacientes con complicaciones en el SNC son frecuentes las infecciones por microorganismos anaerobios o por una invasión mixta de aerobios y anaerobios.

Para establecer el diagnóstico es esencial la práctica de una TC, que permite una delimitación extraordinariamente precisa de la afectación ósea; la RMN, a su vez, es fundamental cuando existen grados diversos de afectación de los tejidos blandos, tal y como sucede en la trombosis del seno cavernoso⁽⁹⁵⁸⁾. Por otro lado, si, una vez que se ha descartado un absceso, se sospecha de la presencia de una meningitis, puede ser útil la práctica de una punción lumbar⁽⁹⁵⁸⁾.

Tabla 8.2. Complicaciones endocraneales de la rinosinusitis

Autor	Número	Complicaciones	Mortalidad / Otros defectos
Gallagher 1998 ⁽⁹⁵⁸⁾	176 pacientes	Meningitis 18% Abscesos cerebrales 14% Abscesos epidurales 23%	Mortalidad 7% Morbilidad 13%
Albu 2001 ⁽⁹⁷⁴⁾	16 pacientes	6 con meningitis 6 con absceso del lóbulo frontal 5 con absceso epidural 4 con absceso subdural 2 con tromboflebitis del seno cavernoso	
Dunham 1994 ⁽⁹⁶⁷⁾		Empiema subdural 18%	Mortalidad 40% Los pacientes que sobreviven suelen presentar alteraciones neurológicas
Eufinger 2001 ⁽⁹⁵⁶⁾		Las meningitis, los empiemas, y los abscesos cerebrales representan, en conjunto, el 12% de todas las complicaciones intracraneales	
Oxford LE 2005 ⁽¹¹⁰⁶⁾	18 pacientes (edad media 12 años)	7 con absceso epidural 6 con absceso subdural 2 con absceso intracerebral 2 con meningitis 1 con tromboflebitis del seno cavernoso	
Germiller 2006 ⁽¹¹⁰⁷⁾	25 pacientes (edad media 13 años)	13 con absceso epidural 9 con absceso subdural 6 con meningitis 2 con encefalitis 2 con absceso intracerebral 2 con tromboflebitis del seno cavernoso	Mortalidad 4%
Quraishi 2006 ⁽¹¹⁰⁸⁾	12 pacientes (edad media 14 años)	2 con absceso del lóbulo frontal 8 con absceso subdural 1 con absceso subdural 2 con tromboflebitis del seno cavernoso	Mortalidad 8% Morbilidad 16%
Hakim 2006 ⁽¹¹⁰⁹⁾	8 pacientes (edad media 12 años)	1 con absceso cerebral 1 con infarto cerebral 3 con osteomielitis del hueso frontal 4 con absceso subdural 4 con absceso subdural	Sin mortalidad

Para que el tratamiento sea satisfactorio, suele ser necesaria la administración de dosis elevadas de antibióticos en pauta larga por vía i.v. seguida de la práctica de una craneotomía y de un drenaje quirúrgico⁽³⁵¹⁾. Los microorganismos que están implicados en la patogenia de las complicaciones endocraneales con mayor frecuencia son *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. y agentes anaerobios⁽⁹⁷³⁾.

8.5. Trombosis del seno cavernoso

Cuando están afectadas las venas que rodean a los senos paranasales, la diseminación posterior puede dar lugar a una tromboflebitis del seno cavernoso, que se complique con una septicemia y con la afectación de múltiples pares craneales⁽⁹⁶⁷⁾. Se calcula que este cuadro representa el 9% de todas las complicaciones intracraneales^(958,974), y es una consecuencia grave pero afortunadamente poco frecuente de las sinusitis etmoidales o esenoideas⁽⁹⁶⁸⁾.

Los síntomas principales son ptosis bilateral, exoftalmos, neuralgia de los nervios oftálmicos, cefalea retroocular con dolor intenso detrás de la órbita, oftalmoplejía total, papiledema, y signos de irritación meníngea asociados a fiebre en agujas y postración⁽⁹⁶⁴⁾.

El diagnóstico se basa fundamentalmente en la TC de alta resolución con secuencias orbitarias⁽⁹⁷⁵⁾, en la que se observa un realce inferior al normal⁽⁹⁷⁶⁾. En los pacientes adultos, aún se registra una

mortalidad del 30% y una morbilidad del 60%. No se dispone de datos acerca de la población infantil, donde la mortalidad de las complicaciones intracraneales oscila entre el 10% y el 20%⁽⁹⁷⁷⁾. El uso de anticoagulantes en estos pacientes aún suscita polémicas⁽⁹⁶⁴⁾, pero probablemente está indicado si en las pruebas de obtención de imágenes no se observan cambios intracerebrales hemorrágicos⁽⁹⁷⁸⁾.

8.6. Complicaciones óseas

Las infecciones sinusales también se pueden propagar al hueso y provocar una osteomielitis que, en última instancia, afecte al cerebro y al sistema nervioso. Se puede producir una diseminación intracraneal a partir de cualquier infección sinusal, aunque lo más frecuente es que proceda de una sinusitis frontal⁽⁹⁶⁴⁾. Las complicaciones óseas más comunes son las osteomielitis del maxilar (típicamente en la infancia) o de los huesos frontales⁽⁹⁷⁶⁾.

A medida que la osteítis del seno frontal da lugar a necrosis vascular, se hace patente una osteomielitis de la pared anterior o posterior del seno frontal. En la pared anterior, se manifiesta clínicamente por un edema “pastoso” de la piel que recubre el hueso frontal donde da lugar a un bulto (tumor de Pott), mientras que desde la pared posterior se disemina directamente o en forma de tromboflebitis de las venas diploicas carentes de válvulas y da lugar a una meningitis, un absceso peridural, o un absceso cerebral⁽⁹⁶⁴⁾.

En este contexto, Gallagher⁽⁹⁵⁸⁾ revisó las historias clínicas de 125 pacientes con rinosinusitis complicada, y observó que aparecía osteomielitis en aproximadamente un 9% de los casos. Según los datos aportados por Ogunleye⁽⁹⁵⁵⁾, las paredes sinusales están afectadas en un 32% de los pacientes. En 2001, Lang registró 10 casos de empiema subdural secundario a la infección del seno frontal en adultos y en niños: entre ellos había cuatro tumores de Pott y un absceso periorbitario⁽⁹⁴⁸⁾.

Los signos y síntomas de afectación intracraneal son edema de los tejidos blandos (especialmente del párpado superior), fiebre elevada, cefalea intensa, irritación meníngea, náuseas y vómitos, diplopía, fotofobia, papiledema, coma, y signos neurológicos focales. En el lado opuesto, pueden aparecer signos oculares. La TC potenciada con contraste confirma el diagnóstico. También puede resultar útil la práctica de una punción lumbar, aunque está contraindicada cuando existe hipertensión intracraneal. El tratamiento

consiste en una combinación de administración de antibióticos de amplio espectro por vía i.v., y de desbridamiento quirúrgico y drenaje del secuestro óseo⁽⁹⁶⁴⁾.

8.7. Complicaciones poco habituales de las rinosinusitis

Tabla 8.3. Complicaciones poco habituales de la rinosinusitis

<i>Complicación</i>	<i>Autor, año</i>
Absceso de las glándulas lagrimales	Mirza, 2001 ⁽⁹⁴⁹⁾ Patel, 2003 ⁽⁹⁵⁰⁾
Perforación del tabique nasal	Sibbery, 1997 ⁽⁹⁷⁹⁾
Reducción del campo visual	Gouws, 2003 ⁽⁹⁵²⁾
Mucocele o mucopiocele	Low, 1997 ⁽⁹⁷²⁾
Desplazamiento del globo ocular	Low, 1997 ⁽⁹⁷²⁾
Septicemia	Rimal, 2006 ⁽¹¹¹⁰⁾

9. Consideraciones especiales: rinosinusitis en la infancia

9.1. Introducción

En niños, la rinosinusitis es un problema frecuente que a menudo pasa inadvertido. Se trata de una enfermedad multifactorial en la que la importancia de diversos factores predisponentes varía con la edad y que difiere de la forma del adulto en numerosos aspectos (Tabla 1). El tratamiento de la rinosinusitis en los niños es un tema controvertido que evoluciona rápidamente.

Tabla 9.1. Diferencias entre la rinosinusitis crónica en niños y en adultos

	Niños de corta edad	Adultos
Microflora comensal		
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativos	30%	35%
<i>Staphylococcus aureus</i>	20%	8%
<i>Haemophilus influenzae</i>	40%	0%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	24%	0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	50%	26%
<i>Corynebacterium spp.</i>	52%	23%
<i>Streptococcus viridans</i>	30%	4%
Inmunidad	Inmadura: respuesta incompleta a los antígenos de los polisacáridos (IgG ₂ , IgA)	Madura, excepto en un subgrupo
Curso clínico	Autolimitado en el tiempo (mejora a partir de los 6-8 años de edad)	Sin mejorías espontáneas a partir de una cierta edad
Histología	Predominancia de formas neutrofilicas, menor engrosamiento de la membrana basal y grado de hiperplasia glandular, más mastocitos (Sobo, 2003)	Predominancia de formas eosinofílicas
Endoscopia	Los pólipos son raros, excepto en la fibrosis quística	Suelen observarse pólipos
TC	En los niños más pequeños la sinusitis es más difusa y afecta a todos los senos	Con frecuencia están afectados los senos esfenoides y posteriores

9.2. Anatomía

En el recién nacido, el seno maxilar se extiende hasta una profundidad de unos 7 mm, y mide 3 mm de ancho y 7 mm de alto⁽⁹⁸⁰⁾. El laberinto etmoideo, que inicialmente está compuesto por dos o tres celdillas en cada lado, ya se ha formado totalmente a los cuatro años de edad. Los senos esfenoidales están presentes desde el momento del nacimiento, y cada uno de ellos mide 4 mm de ancho y 2 mm de alto. Los senos frontales, que no existen en el recién nacido, se for-

man gradualmente a partir de las celdillas etmoideas anteriores en el interior del cráneo. Cuando la parte superior de la celdilla neumática (cupulilla) alcanza el mismo nivel que el techo de la órbita, situación que acontece alrededor de los cinco años, ya se puede hablar de seno frontal. A los 7-8 años, el suelo del seno maxilar ya se encuentra a la misma altura que el de las fosas nasales.

9.3. Epidemiología y fisiopatología

Con la introducción de la TC, ha quedado claro que la rinorrea en los niños no es debida sólo a la presencia aislada de una rinitis o de una hipertrofia adenoidea, sino que en la mayoría de los casos también existe una afectación sinusal. En un estudio mediante TC, van der Veken⁽²²⁰⁾ demostró que en el 64% de los niños con antecedentes de rinorrea purulenta crónica y obstrucción nasal estaban afectados los senos paranasales. En un estudio con RMN de una población pediátrica no ORL⁽⁹⁸¹⁾, se observó que la prevalencia global de signos de sinusitis era del 45%, y que aumentaba hasta un 50% cuando existían antecedentes de obstrucción nasal, un 80% cuando en la rinoscopia se observaba edema bilateral de la mucosa, un 81% después de una infección reciente del tracto respiratorio superior, y un 100% en presencia de secreciones purulentas. Kristo y cols.⁽⁹⁸²⁾ también hallaron anomalías en la RMN en un porcentaje similar (50%) de los casos en los 24 niños de edad escolar que estudiaron; no obstante, en la visita de seguimiento que realizaron 6-7 meses después, observaron que la mitad aproximadamente de las anomalías sinusales presentes en la RMN habían desaparecido o mejorado sin ningún tipo de intervención.

Los pocos estudios epidemiológicos que existen sobre la rinosinusitis infantil contienen la siguiente información sobre la fisiopatología y los factores clínicamente relevantes que influyen en la prevalencia de la rinosinusitis en los niños:

1. A partir de los 6-8 años de edad, la prevalencia de la rinosinusitis disminuye claramente. Esta es la evolución natural de la enfermedad, y probablemente se debe a la inmadurez del sistema inmunitario antes de esa edad^(222,223).
2. En los climas templados, la frecuencia de la RSC infantil aumenta claramente durante el otoño y el invierno, por lo que la estación del año parece ser otro factor importante⁽²²²⁾.
3. La prevalencia de la rinosinusitis crónica o recurrente aumenta de manera espectacular en los niños pequeños que van a la guardería, en comparación con los que permanecen en sus casas (véase también la Sección 1.1).

Aunque es poco frecuente que se aislen virus en los aspirados sinusales⁽⁹⁸³⁾, la mayoría de los autores coinciden en afirmar^(984,985) que las infecciones víricas constituyen el desencadenante de las rinosinusitis. Si bien se pueden observar anomalías en la TC varias semanas después del inicio de una infección del tracto respiratorio superior, se acepta que en la primera infancia sólo el 5-10% de estos cuadros se complican con una RSA⁽⁹⁸⁶⁾. La evolución temporal (los síntomas clínicos) de una rinosinusitis vírica hacia una bacteriana es la misma que en los adultos.

Las especies bacterianas que se aíslan con mayor frecuencia de los senos maxilares en pacientes con RSA son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, y *Moraxella catarrhalis*; esta última es la más frecuente en la población pediátrica^(45,46).

En niños ya no se suelen practicar punciones sinusales, pero resulta interesante indicar que, según los estudios realizados en el pasado, existe una buena correlación (83%) de los resultados bacteriológicos entre las muestras del seno maxilar y las del meato medio, y una escasa correlación (45%) entre las de la nasofaringe y las del seno maxilar⁽⁹⁸⁷⁾.

Tabla 9.2. Síntomas iniciales de la rinosinusitis en niños^(223, 988, 989)

Rinorrea (71% a 80%)	Todas las formas
Tos (50% a 80%)	Todas las formas
Fiebre (50% a 60%)	Aguda
Dolor (29% a 33%)	Aguda
Obstrucción nasal (70% a 100%)	Crónica
Respiración bucal (70% a 100%)	Crónica
Problemas óticos (otitis media exudativa o purulenta recurrente) (40% a 68%)	Crónica

9.4. Síntomas y signos

Wald ha descrito tres cuadros clínicos frecuentes que deberían alertar al clínico de la posibilidad de que exista una rinosinusitis⁽⁹⁹⁰⁾:

1. signos y síntomas de un resfriado común que persistan durante más de 10 días (cualquier tipo de secreción nasal, tos diurna que empeore por la noche);
2. un resfriado que parezca más grave de lo normal (fiebre alta, rinorrea purulenta abundante, edema y dolor periorbitarios);
3. un resfriado que empeore después de haber mejorado durante varios días (con o sin fiebre).

La obtención de recuentos de neutrófilos $\geq 5\%$ en los frotis nasales indica la presencia de una sinusitis maxilar con una sensibilidad del 91% y un valor predictivo del 84%, según se ha podido corroborar mediante estudios radiológicos, aunque sólo en niños no alérgicos⁽⁹⁹¹⁾.

9.5. Exploración clínica

En niños suele ser difícil explorar la cavidad nasal, ya que sólo toleran la práctica de una rinoscopia anterior limitada. Se puede facilitar el proceso si se levanta la punta de la nariz (los niños pequeños tienen una amplia cavidad nasal y unas fosas nasales redondas, por lo que es fácil determinar el estado de los cornetes inferiores). También se puede utilizar un otoscopio^(992,993). Normalmente se observa eritema en la mucosa nasal y faríngea, y una rinorrea purulenta de un color amarillo a verdoso y de viscosidad variable. En un estudio, se observó la presencia de secreción posnasal y de pus en el meato medio en un 60% y un 50% de los sujetos, respectivamente⁽⁹⁸⁹⁾. En otro se visualizaron unos cornetes edematosos en un 29% de los casos⁽⁹⁸⁸⁾. También se puede observar hiperplasia linfoidea de las amígdalas, las adenoides, y la pared parafaríngea. Los ganglios linfáticos cervicales pueden estar moderadamente aumentados de tamaño y ser ligeramente dolorosos a la palpación^(992,994).

La rinoscopia anterior no ha dejado de ser la exploración inicial, pero es inadecuada por ella misma.

En las endoscopias de niños pequeños, son más útiles los dispositivos rígidos de 2,7 mm de diámetro (de 4 mm de diámetro si

es posible en niños de mayor edad) que los nasoendoscopios flexibles, no sólo para el diagnóstico sino también para descartar la presencia de pólipos, cuerpos extraños, tumores, y desviaciones septales, entre otros. A los niños más pequeños se los tiene que someter a anestesia general para poder llevar a cabo una endoscopia nasal exhaustiva. La endoscopia también permite la obtención directa de muestras de flora del meato medio.

9.6. Investigaciones

9.6.1. Microbiología

Las determinaciones microbiológicas no suelen ser necesarias en niños con cuadros de rinosinusitis aguda o crónica no complicada.

Las indicaciones para la práctica de investigaciones microbiológicas son las siguientes⁽⁹⁹⁵⁾:

1. afectación grave o estado tóxico del niño;
2. afectación aguda en un niño que no mejora con tratamiento médico en un plazo de 48-72 horas;
3. estado inmunodeprimido del paciente;
4. presencia de complicaciones supurativas (intraorbitarias, intracraneales), con excepción de las celulitis orbitarias.

La cuantificación del crecimiento bacteriano también puede ayudar a distinguir entre una contaminación y una infección real; se debe considerar que las muestras son positivas cuando se aíslan por lo menos 10.000 colonias/ml de un tipo determinado de bacteria⁽⁹⁹⁰⁾.

9.6.2. Pruebas de imagen

Las técnicas de obtención de imágenes no son necesarias para confirmar el diagnóstico de una rinosinusitis en niños. El mayor grosor del paladar (tanto blando como duro) en los niños menores de 10 años hace que en este grupo la utilidad clínica de la transiluminación y la ecografía sea limitada⁽⁵⁰⁵⁾.

Las radiografías simples carecen de sensibilidad, tienen una utilidad limitada para el diagnóstico y el guiado de intervenciones quirúrgicas, y correlacionan muy poco con las exploraciones mediante TC. Las escasas ventajas que aportan no justifican la irradiación del niño⁽²²⁰⁾.

La TC sigue siendo la técnica de obtención de imágenes de elección, ya que puede distinguir tanto el hueso como los tejidos blandos y visualizar correctamente el complejo ostiomeatal. Las indicaciones para la práctica de una exploración mediante TC en un niño son las mismas que las descritas previamente para la obtención de una muestra microbiológica, y además también se la puede utilizar en casos en que se plantee un tratamiento quirúrgico cuando se haya fracasado con las opciones médicas. Se debe recordar que en niños asintomáticos se observan con frecuencia alteraciones en las exploraciones mediante TC⁽⁹⁹⁶⁾, ya que en estos casos no es necesario ningún tratamiento⁽⁹⁹⁷⁾.

En diversos estudios se sugiere que la presencia de una afectación extensa o crónica no altera el desarrollo del seno maxilar (lo cual no sucede en el caso del hueso temporal) y que, al parecer, la existencia de una hipoplasia del seno maxilar no constituye por ella misma una indicación para el tratamiento quirúrgico⁽⁹⁹⁸⁾.

9.6.3. Investigaciones complementarias

En presencia de una rinosinusitis recalcitrante, se debe plantear la posibilidad de que exista alguna alteración subyacente, preferiblemente antes de llevar a cabo cualquier intervención quirúrgica.

9.6.3.1. Alergia

No está claro el papel que desempeña la atopia en la rinosinusitis crónica. Muchos autores atribuyen una gran importancia a la alergia^(101,988,993), mientras que otros^(61,220,999) no han observado que la prevalencia de la rinosinusitis sea mayor en los niños alérgicos.

En un estudio basado en la práctica de exploraciones mediante TC, Iwens y cols. (1994) encontraron signos de inflamación de la mucosa en un 61% de los niños atópicos⁽⁶¹⁾. Ramadan (1999) observó que las puntuaciones obtenidas en las exploraciones mediante TC eran mayores en los pacientes alérgicos que en los no alérgicos⁽⁸⁷⁵⁾. Los niños alérgicos presentan más problemas del tracto respiratorio superior y faltan más a la escuela que sus homónimos no alérgicos⁽¹⁰⁰⁰⁾. En consecuencia, en niños con RSC y unos antecedentes (asma, eccema) y/o una exploración física (saludo alérgico, rinorrea acuosa, obstrucción nasal, estornudos, cornete encharcado) compatibles se debe llevar a cabo una batería de pruebas alérgicas (pruebas epicutáneas, RAST).

9.6.3.2. Inmunodeficiencias

Todos los niños de corta edad presentan una deficiencia inmunitaria primaria fisiológica^(993,1001). Hasta los 10 años de edad, la defensa que ejercen las subclases 2 y 4 de la inmunoglobulina G frente a las bacterias dotadas de una cápsula de polisacáridos no alcanza el mismo grado que en los adultos⁽¹⁰⁰²⁾. Un déficit de estas subclases de IgG puede dar lugar a rinosinusitis persistente o crónica⁽¹⁰⁰³⁻¹⁰⁰⁵⁾. Según Polmar⁽¹⁰⁰⁴⁾, la rinosinusitis recurrente y crónica es la presentación clínica más frecuente de la inmunodeficiencia variable común. Aunque no todos los pacientes que carecen de anticuerpos secretorios de tipo IgA sufren más infecciones respiratorias ni éstas son siempre de mayor gravedad, la presencia de un déficit de IgA y de una rinosinusitis crónica constituye un problema difícil de tratar, especialmente si también existe un déficit de IgG. No es posible administrar tratamiento sustitutivo⁽¹⁰⁰⁵⁾. Los pacientes con inmunodeficiencias primarias o adquiridas (p. ej., en tratamiento con antineoplásicos, trasplantados, con sida por transmisión materna, con sida por administración de hemoderivados en hemofílicos, con afecciones inducidas por fármacos) se encuentran en situación de riesgo de presentar rinosinusitis difíciles de tratar causadas por microorganismos y hongos resistentes o poco habituales. Por otro lado, puede que al principio sólo se observen signos y síntomas inespecíficos (p. ej., rinorrea acuosa, ligera congestión, y tos crónica)⁽⁹⁹³⁾.

9.6.3.3. Fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) se debe a la presencia de una mutación del gen FES1, que codifica el regulador de la conductancia transmembranaria de la FQ (CFTR, del inglés *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Este gen contiene 27 exones y abarca aproximadamente 252 Kb de ADN en la región cromosómica 7q 31.2. La mutación más frecuente es la delección de la fenilalanina de la posición 508 (F508), que representa cerca del 70% de las mutaciones en la población de raza blanca de origen europeo⁽¹⁰⁰⁶⁾.

En los niños con FQ, la sinusitis es un problema habitual. Aunque con anterioridad se había indicado que la prevalencia de alteraciones nasales en niños con FQ era de entre el 6% y el 20%⁽¹⁰⁰⁷⁾, Yung y cols.⁽¹⁰⁰⁸⁾ encontraron valores superiores al 50%, y Brihaye y cols.⁽¹⁰⁰⁹⁾, tras estudiar a 84 pacientes con FQ mediante endoscopia rígida, observaron pólipos inflamatorios en el 45% de los casos (edad media, 15 años) y abombamiento medial de la pared nasal lateral en el 12% (edad media, 5 años). En pacientes con FQ y rinosinusitis crónica, la TC reveló la existencia de opacidad del complejo anterior (etmoides anterior, seno maxilar, y

seno frontal –si ya estaba formado–) en un 100%⁽¹⁰⁰⁹⁾ de los casos, y del complejo posterior (etmoides posterior y esfenoides) en un 57%. En todos los niños con desplazamiento medial de la pared nasal lateral, se observó una masa de tejido blando en el seno maxilar (una gran cantidad de secreciones rodeada de mucosa polipoidea, que indicaba la presencia de una rinosinusitis mucopurulenta). En el 80% de estos niños, el desplazamiento era tan extremo que la pared nasal lateral tocaba al tabique y provocaba una obstrucción nasal completa. Brihaye y cols.⁽¹⁰⁰⁹⁾ no observaron casos de poliposis masiva antes de los 5 años de edad. La sinusitis mucopurulenta del seno maxilar aparece a una edad más temprana (3 meses a 8 años) y, según parece, este seno es el primero al que afecta la enfermedad. Según datos recientes, en la población de pacientes pediátricos con RSC se observan con mayor frecuencia heterocigotos para la FQ⁽¹⁰¹⁰⁾.

9.6.3.4. Discinesia ciliar primaria

La discinesia ciliar primaria (DCP)⁽¹⁰¹¹⁾, es un trastorno autosómico recesivo en el que está alterada la función de los cilios y que afecta a 1 de cada 15.000 sujetos de la población general; siempre se debe sospechar su presencia en cualquier neonato afectado por problemas respiratorios u ORL de origen desconocido. Por lo menos la mitad de los pacientes afectados por DCP presentan síntomas desde el nacimiento; de hecho, en todo recién nacido a término con signos de rinitis y sin factores de riesgo de infección congénita se tiene que descartar una DCP. Esta advertencia también es válida para los niños de mayor edad con asma atípica que no responde al tratamiento, tos productiva crónica (o producción de esputos si ya son capaces de expectorar), reflujo gastroesofágico importante, bronquiectasias, rinosinusitis (raramente con poliposis), otitis media supurada crónica y grave, especialmente si cursa con otorrea continua, duradera, y difusa tras la inserción de un drenaje timpánico. Más o menos la mitad de los niños afectados por DCP presentan también transposición visceral, bronquiectasias, y rinosinusitis (síndrome de Kartagener).

Existen dos técnicas para el cribado de la DCP: la prueba de la sacarina, y la determinación del óxido nítrico nasal (nNO). La prueba de la sacarina constituye una alternativa barata y sencilla para el cribado de niños mayores y adultos, pero es relativamente poco fiable. Las determinaciones del nNO se pueden llevar a cabo en niños de más de cinco años de edad. Según datos recientes, en el epitelio de los pacientes con DCP se observa con frecuencia un déficit de la sintasa inducible del óxido nítrico. En la DCP, las concentraciones de nNO suelen ser inferiores a 100 ppb; de hecho, la presencia de concentraciones superiores a 250 ppb descarta el diagnóstico de DCP con una sensibilidad del 95%⁽¹⁰¹²⁾. Cuando existe una importante congestión nasal las concentraciones de nNO pueden ser muy bajas, y por ello su determinación se debe repetir tras la aplicación de vasoconstrictores nasales o de una pauta corta de corticosteroides por vía oral y tópica.

Si el niño es demasiado pequeño para realizar las determinaciones, si existen dudas acerca de la validez de la prueba de la sacarina, o si los resultados son positivos (tiempo de transporte superior a 60 minutos, concentraciones de nNO inferiores a 250 ppb), o si el cuadro clínico es muy indicativo, se puede determinar la frecuencia del batido ciliar en una biopsia del epitelio nasal.

Si la frecuencia del batido ciliar observada por inspección directa no es normal (inferior a 11-16 Hz) se debe llevar a cabo un

estudio ultraestructural de los cilios. Las anomalías ciliares más frecuentes en la DCP son: defectos de los brazos de dineína (ausencia o menor número de brazos internos y/o externos), defectos tubulares (transposición y elementos supernumerarios), defectos o ausencia de los radios, mala orientación de los cilios (se debe sospechar si la desviación estándar media del ángulo es superior a 20°), aparato basal anómalo, aplasia ciliar, y longitud ciliar excesiva⁽¹⁰¹³⁾. No obstante, muchas de estas anomalías visibles en la microscopía electrónica de transmisión (MET) pueden ser transitorias o secundarias a una infección. La mayoría de las discinesias ciliares secundarias o adquiridas (de causa infecciosa, inflamatoria o tóxica) correlacionan en su mayor parte con la presencia de otras alteraciones (p. ej., defectos de los microtúbulos y cilios compuestos). Sin embargo, en ambas formas se observa un gran solapamiento de anomalías ultraestructurales⁽⁵³⁴⁾ y, por ello, el estudio de los cilios después de un cultivo secuencial en monocapa o en suspensión descarta la forma adquirida⁽¹⁰¹⁴⁾.

9.6.3.5. Reflujo gastroesofágico

Se ha descrito la existencia concurrente de inflamación de las vías respiratorias superiores con los consiguientes problemas de rinosinusitis, otitis, y reflujo gastroesofágico (RGE) resistentes al tratamiento, lo que sugiere la existencia de una relación causal entre estas afecciones. En un grupo de pacientes con enfermedad de las vías respiratorias altas y RGE, Barbero observó que con las medidas contra el reflujo aumenta el bienestar y que el RGE puede ser uno de los factores que llevan a la aparición de enfermedad crónica y refractaria de las vías respiratorias superiores⁽¹⁰¹⁵⁾. El otorrinolaringólogo debe sospechar de la presencia de RGE en los niños que presentan secreción y obstrucción nasal crónica junto con tos crónica, ronquera, y respiración estridulosa. Para determinar la posible relación entre el RGE y las alteraciones ORL, son importantes el aspecto endoscópico de la laringe y de la tráquea, y la exploración del esófago. Para confirmar el diagnóstico se debe llevar a cabo una monitorización del pH esofágico durante 24 horas: en 30 niños con sinusitis crónica, se detectó la presencia de reflujo esofágico en el 63% de los casos, y la de reflujo nasofaríngeo en el 32%⁽⁷⁷²⁾.

9.7. Tratamiento

9.7.1. Tratamiento de la rinosinusitis aguda en niños

Al igual que en los sujetos adultos, en la rinosinusitis aguda infantil sólo suele ser necesaria la administración de tratamientos sintomáticos.

9.7.1.1. Antibióticos en la rinosinusitis aguda en niños

Según un metaanálisis Cochrane⁽¹⁰¹⁶⁾ sobre el tratamiento de la rino-rrea persistente con antibióticos, con la administración de este tipo de fármacos durante 10 días disminuye la probabilidad de persistencia de los síntomas a corto y a medio plazo. La mejoría fue modesta, y de cada ocho niños tratados sólo se curó uno (NNT 8; IC 95%, 5-29). No se pudo documentar la obtención de efectos beneficiosos a largo plazo. Este metaanálisis es una combinación de estudios sobre rinosinusitis en los que participaron niños cuyos síntomas se habían mantenido durante períodos de entre 10 días⁽¹⁰¹⁷⁾ y más de tres meses⁽¹⁰¹⁸⁾. Los resultados de otros dos ensayos clínicos con asignación al azar más recientes en los que se comparaba entre el tratamiento con antibióticos y la administración de placebo u otros tratamientos no se contradicen con las conclusiones del metaanálisis^(1019,1020). Según los miembros de la reunión de consenso *Managenent of Rhinosinusitis in Children* (Tratamiento de la rinosinusitis en niños), llevada a cabo en Bruselas en 1996⁽¹⁰²¹⁾, los antibióticos se deben reservar principalmente para los casos graves de la enfermedad, por ejemplo:

1. afectación grave o estado tóxico en un niño en el que se sospeche o se haya demostrado la presencia de una complicación supurativa. En estos casos está indicada la administración de un agente adecuado. El antibiótico seleccionado debe ser eficaz contra *Streptococcus pneumoniae* resistentes a las penicilinas, *Moraxella catarrhalis*, y *Haemophilus influenzae* productores de betalactamasas;
2. rinosinusitis aguda grave: en pacientes ambulatorios en los que sea viable la administración de un tratamiento por vía oral se debe seleccionar una gente resistente a la acción de las betalactamasas (amoxicilina/clavulanato potásico o una cefalosporina de segunda generación como la cefuroxima axetilo);
3. rinosinusitis aguda no grave: sólo se deben administrar antibióticos en niños con síntomas prolongados y de forma individualizada (presencia de asma, bronquitis crónica, otitis media aguda, etc.).

En los niños en que sea preferible el tratamiento con antibióticos, la amoxicilina a dosis de 45 mg/kg/día (del doble si existen dos o más factores de riesgo de aparición de resistencias) es una buena alternativa. Si la situación clínica del paciente no ha mejorado en un plazo de 72 horas se debe plantear un cambio del antibiótico por otro que sea activo frente a los microorganismos resistentes que se observen con mayor frecuencia en la comunidad.

Los pacientes alérgicos a la penicilina deben recibir un antibiótico alternativo adecuado (p. ej., azitromicina o claritromicina) como tratamiento de primera elección.

9.7.1.2. Corticoides tópicos nasales en la rinosinusitis aguda

Los corticoides tópicos pueden ser útiles como tratamiento complementario de los antibióticos en la rinosinusitis infantil, ya que aceleran el alivio de la tos y la rinorrea asociadas a la RSA^(610,1022). En un gran número de estudios, se ha observado que los corticoides tópicos son eficaces y seguros en niños con rinitis⁽¹⁰²³⁻¹⁰²⁷⁾.

9.7.1.3. Descongestionantes tópicos nasales u orales

La mayoría de los autores prefieren usar agonistas α_2 (xilometazolina y oximetazolina) tópicos a las concentraciones adecuadas. Para evitar efectos tóxicos en lactantes y en niños de corta edad, es importante cuidar la posología.

En un ensayo controlado, con asignación al azar, y a doble ciego (Categoría III, sin potencia), Michel⁽¹⁰²⁸⁾ trató con solución EMS isotónica (agua mineromedicinal) o con solución de xilometazolina al 0,05% durante 14 días a 66 niños de dos a seis años de edad que presentaban cuadros de RSA y afectación del oído medio, y no observó diferencias entre el grado de mejoría experimentado por los dos grupos en cuanto a la inflamación de la mucosa, la permeabilidad nasal, la función del oído medio, y el estado general de salud, que fueron los criterios de valoración utilizados⁽¹⁰²⁸⁾. En un ensayo controlado, con asignación al azar, y a doble ciego, McCormick⁽⁷⁰⁷⁾ no obtuvo ventajas adicionales al administrar descongestionantes nasales y antihistamínicos (oximetazolina por vía intranasal y un jarabe con bromfeniramina y fenilpropanolamina) a un tratamiento con amoxicilina (Categoría III, sin potencia).

9.7.1.4. Irrigaciones nasales

La aplicación de gotas o de aerosoles nasales con soluciones salinas es un método muy recomendado por los pediatras^(993,994,1005). Siempre y cuando se usen soluciones isotónicas y ajustadas a la temperatura corporal, su administración puede ayudar a eliminar las secreciones nasales y a reducir el edema.

9.7.2. Manejo de la rinosinusitis crónica en niños

En niños de corta edad no es necesario tratar la RSC, ya que normalmente remite de forma espontánea⁽¹⁰²⁹⁾. Van Buchem y cols. siguieron durante seis meses a 169 niños con rinorrea a los que sólo trataron con descongestionantes nasales o con suero fisiológico en forma de gotas nasales. Ninguno de ellos acabó presentando un cuadro clínicamente grave con síntomas generales (p. ej., dolor importante, sensación de presión en los senos paranasales, edema local, o empiema), lo cual demuestra que en niños es raro que una rinosinusitis se complique⁽²²³⁾.

9.7.2.1. Tratamiento de la rinosinusitis crónica

Los datos sobre el tratamiento específico de la RSC en niños son muy limitados. Hoy en día se dispone de un instrumento para la evaluación de la calidad de vida en niños (SN-5)⁽⁵⁸⁴⁾.

9.7.2.2. Antibióticos

Tal y como se ha indicado en el apartado 9.7.1.1 (Tratamiento con antibióticos en la rinosinusitis aguda en niños), un metaanálisis *Cochrane*⁽¹⁰¹⁶⁾ sobre el tratamiento de la rinorrea persistente con antibióticos llegó a la conclusión de que la administración de estos fármacos durante 10 días disminuía la probabilidad de persistencia de los síntomas a corto y a medio plazo. La mejoría fue modesta, y de cada ocho niños tratados sólo se curó uno (NNT 8; IC 95%, 5-29). No se pudo documentar la obtención de efectos beneficiosos a largo plazo. El único estudio en el que realmente se trató a pacientes con RSC obtuvo resultados negativos⁽¹⁰¹⁸⁾.

9.7.2.3. Corticoides tópicos nasales

No se dispone de datos que describan la eficacia de los corticoides tópicos en el tratamiento de la RSC pediátrica. Según numerosos estudios, los corticoides tópicos son eficaces y seguros en niños con rinitis⁽¹⁰²³⁻¹⁰²⁷⁾, de modo que se podría asumir que lo mismo es cierto para el caso de la RSC (categoría IV).

9.7.2.4. Irrigaciones nasales

En un ensayo controlado, con asignación al azar, y a doble ciego se estudió a 20 niños de 3 a 14 años de edad con antecedentes de asma bronquial complicada con una RSC. Los pacientes recibieron, según un patrón de asignación aleatoria, 2 ml de suero fisiológico ó 2 ml de bromhexina tres veces al día, aplicados en sus domicilios durante dos semanas mediante un nebulizador. Ambos tipos de medicación fueron igual de eficaces en la reducción de las puntuaciones sintomáticas (categoría III, sin potencia)⁽⁷¹⁷⁾. En un segundo estudio con asignación al azar en el que participaron 30 niños con RSC de 3 a 16 años de edad se aplicaron irrigaciones con solución salina hipertónica (SSH) (3,5%) o con suero fisiológico (SF) (0,9%) durante cuatro semanas y se compararon los efectos obtenidos. Ambos tratamientos fueron eficaces, aunque la SSH fue ligeramente mejor que el SF⁽⁷⁵¹⁾. No se facilitaron datos sobre los efectos colaterales (categoría III).

9.7.2.5. Tratamiento del reflujo gastroesofágico

En niños con RSC y RGE confirmado mediante monitorización del pH durante 24 horas, Phipps y cols.⁽⁷⁷²⁾ observaron mejorías de la sinusitis en la mayoría de los casos después del tratamiento del RGE. Según Bothwell y cols.⁽¹⁰³⁰⁾, la adopción de este tipo de medidas evita tener que intervenir quirúrgicamente a un 89% de los pacientes (25 de un total de 28). Estos estudios indican que en los niños con sinusitis crónica se debe evaluar y tratar el RGE antes de plantearse una intervención quirúrgica sinusal (categoría III).

9.7.2.6. Efectos sobre el asma

En un estudio en el que participaron 18 niños con sinusitis y asma,

el tratamiento médico de la primera con corticosteroides tópicos, antibióticos, y una pauta de dos días de duración con corticosteroides por vía oral mejoró los síntomas de la segunda y aumentó la proporción interferón gamma/IL-4 en el líquido de los lavados nasales⁽¹⁰³¹⁾. Tsao observó que con la aplicación de irrigaciones nasales mejoraba la hiperreactividad bronquial en niños asmáticos⁽¹⁰³²⁾ (categoría III).

9.7.2.7. Tratamiento quirúrgico de la rinosinusitis

En la RSC, la cirugía se debe plantear después de haber llevado a cabo una evaluación exhaustiva de los factores subyacentes y cuando ya se ha administrado tratamiento médico de forma prolongada.

Las técnicas siguientes son ineficaces y, en consecuencia, no se recomiendan: lavados sinusales^(992,1033) y antrostomía en el meato medio^(992,1034), excepto, quizá, en la DCP. La técnica de Caldwell-Luc está contraindicada en los niños, ya que puede originar lesiones en los dientes retenidos^(993,1005).

Según parece, la mayoría de las controversias se centran en las indicaciones de la cirugía endoscópica sinusal funcional en los niños (CENS o CENS pediátrica = CENSP). El término “funcional” de la expresión *CENS* hace referencia a la restauración de la función del complejo ostiomeatal, es decir, de la ventilación y el drenaje. En 1998, se llegó a un consenso internacional acerca de las indicaciones de la CENS en los niños⁽¹⁰²¹⁾:

a. indicaciones absolutas:

1. obstrucción nasal completa debida a una poliposis masiva o una medialización de la pared nasal lateral en pacientes con FQ;
2. absceso orbitario;
3. complicaciones intracraneales;
4. pólipos antrocoanales;
5. mucocelos o mucopioceles;
6. rinosinusitis micótica;

b. Indicaciones posibles:

en la RSC con exacerbaciones frecuentes que persiste a pesar de la administración de un tratamiento médico óptimo, y una vez que se ha descartado la presencia de una enfermedad sistémica, la cirugía endoscópica sinusal constituye una alternativa razonable al tratamiento médico continuo. El tratamiento óptimo comprende la administración de una pauta de 2-6 semanas de duración con antibióticos adecuados (por vía i.v. u oral) junto con el tratamiento de la enfermedad concurrente.

El tratamiento quirúrgico de la RSC con exacerbaciones frecuentes se limita en la mayoría de los casos a la práctica de una etmoidectomía parcial: con frecuencia hay suficiente con la extirpación de la apófisis unciforme, con o sin la práctica de una antrostomía maxilar en el meato medio, y la apertura de la ampolla etmoidal. En otros casos (p. ej., en la FQ con poliposis masiva) puede ser necesaria la práctica de una esfenotmoidectomía ampliada.

La mayoría de los resultados se evalúan por el alivio sintomático, sin tener en cuenta la exploración endoscópica o mediante TC.

Hebert y cols.⁽¹⁰³⁵⁾ llevaron a cabo un metaanálisis de 8 artículos publicados (832 pacientes) en el que la frecuencia de resultados positivos fue del 88-92%. El seguimiento combinado medio fue de 3,7 años. Los autores concluyeron que la CENS es un método seguro y eficaz para el tratamiento de la rinosinusitis crónica refractaria a las estrategias médicas. Lieu y Piccirillo⁽¹⁰³⁹⁾ analizaron de forma

retrospectiva los resultados de la CENS en 133 niños que no habían respondido al tratamiento médico, y tras distribuirlos según una clasificación en cuatro estadios, llegaron a la conclusión de que la intervención había sido particularmente eficaz en los estadios intermedios.

En una comunicación sobre 14 niños con rinosinusitis refractaria a la CENS, Chan (1999) indicó que los 10 en que la cirugía se había practicado antes de los 4,8 años de edad necesitaron someterse a intervenciones quirúrgicas posteriores con una frecuencia desproporcionadamente mayor en comparación con el resto de la población clínica. La aparición de cicatrices ostiomeatales fue la complicación que planteó más dificultades⁽¹⁰⁴⁰⁾. Su recomendación fue que en niños muy pequeños la aplicación de la CENS se llevara a cabo con cautela. Las probabilidades de éxito con la CENS son escasas si ésta se lleva a cabo por debajo de los tres años de edad⁽¹⁰⁴¹⁾, y su eficacia disminuye aún más si el niño está expuesto al humo del tabaco⁽¹⁰⁴²⁾. El tiempo de evolución de la enfermedad antes de la intervención no influye en los resultados clínicos⁽¹⁰⁴³⁾. La administración preoperatoria de dexametasona por vía intravenosa disminuyó el edema y la formación de cicatrices y fue particularmente útil en niños con asma, puntuaciones bajas en las exploraciones mediante TC, no expuestos al humo del tabaco, y de más de seis años de edad⁽¹⁰⁴⁴⁾.

Jiang *y cols.*⁽¹⁰³⁶⁾ y Fakhri *y cols.*⁽¹⁰³⁷⁾ obtuvieron resultados similares, ya que observaron una mejoría postoperatoria en el 84% de las intervenciones mediante CENS ($n = 121$). Para esta indicación, Bothwell *y cols.*⁽¹⁰³⁸⁾, en un estudio retrospectivo de resultados clínicos en cohortes equiparadas según la edad, no observaron diferencias estadísticamente significativas de la respuesta del desarrollo facial entre 46 niños sometidos a CENS y 21 niños en los que no se practicó esta intervención; para la evaluación, se utilizó un análisis antropomórfico cualitativo de 12 medidas faciales estándar después de 13,2 años de seguimiento.

Duplechain⁽¹⁰⁴⁵⁾ publicó la primera comunicación sobre resultados obtenidos con este tipo de intervenciones en niños con FQ, y luego le siguieron muchos otros autores^(891,1008,1046,1047). Es necesario que los pediatras, los neumólogos, los anestesiólogos, los cirujanos, y los fisioterapeutas actúen de forma coordinada en la atención de estos pacientes, ya que según un estudio reciente la frecuencia con que aparecen complicaciones es de alrededor del 11%⁽⁸⁸⁶⁾. Los resultados no son tan buenos como los obtenidos en niños que no presentan FQ (aproximadamente en un 50% de los casos mejoran a los dos años). Sin embargo, la práctica de intervenciones quirúrgicas sinusales después de un trasplante de pulmón se asocia a una menor incidencia de traqueobronquitis y de neumonías⁽⁸⁸⁸⁾.

La eficacia de la adenoidectomía en el tratamiento de la rinosinusitis infantil sigue siendo un tema controvertido. Resulta difícil establecer la diferencia entre los síntomas típicos de la rinosinusitis crónica y los de la hipertrofia adenoidea. Hibert⁽¹⁰⁴⁸⁾ demostró que la obstrucción nasal, los ronquidos, y los defectos del habla son más frecuentes en los niños con hipertrofia adenoidea, mientras que la rinorrea, la tos, la cefalea, la respiración bucal, y las anomalías detectadas en la rinoscopia anterior aparecen con igual frecuencia en los niños con rinosinusitis crónica que en los que presentan hipertrofia adenoidea.

En una población de niños sometidos a una adenoidectomía, se aislaron bacterias resistentes a antibióticos en los cultivos de tejido adenoideo en un 56% de los casos cuando la intervención se llevó a cabo por la existencia de hipertrofia más otitis media exu-

dativa y RSC, y en un 22% de los casos cuando ésta estuvo indicada porque el paciente presentaba sólo hipertrofia sin las citadas complicaciones⁽¹⁰⁴⁹⁾. Wang *y cols.*, por ejemplo, cuando exploraron a 420 niños de entre uno y siete años de edad con el rinoscopio de fibra óptica, no apreciaron ninguna correlación significativa entre el tamaño de las adenoides y la presencia de secreción purulenta en el meato medio; en cambio, el tamaño de las adenoides correlacionó de forma muy significativa con la respiración bucal ($p < 0,001$) y con el hábito de roncar ($p < 0,001$)⁽¹⁰⁵⁰⁾. El tamaño de las adenoides y las enfermedades asociadas son, por lo tanto, factores a tener en cuenta.

Don *y cols.*⁽¹⁰⁵¹⁾ incluyeron la práctica de adenoidectomías en el protocolo secuencial para el tratamiento de la rinosinusitis pediátrica y, recientemente, Ungkanont *y cols.* han demostrado que estas intervenciones son eficaces en el tratamiento de la citada patología. Como opción quirúrgica, estos autores abogan por la práctica de una adenoidectomía antes de la de una intervención de CENS, especialmente en los niños de corta edad con síntomas de obstrucción nasal⁽¹⁰⁵²⁾.

Ramadan (1999), en un estudio prospectivo y sin asignación al azar en el que comparó entre la CENS y las adenoidectomías en el tratamiento de la rinosinusitis en 66 niños, obtuvo mejorías en un 77% de los 31 sujetos intervenidos mediante CENS y un 47% en los 30 sometidos a una adenoidectomía (cociente de posibilidades [OR; *odds ratio*] 3,9; $p = 0,01$)⁽¹⁰⁵³⁾. El análisis multivariable demostró que la CENS obtenía resultados significativamente superiores tras ajustar según la edad, el sexo, la presencia de alergia y de asma, la asistencia a guarderías, y el estadio en la TC (OR 5,2; $p = 0,03$). La presencia de asma fue un factor predictivo independiente del éxito terapéutico (OR 4,3; $p = 0,03$).

10. Rinosinusitis crónica con o sin poliposis nasal en relación con el tracto respiratorio inferior

10.1. Introducción

Debido a su estratégica posición, en la entrada del tracto respiratorio, las fosas nasales desempeñan un papel primordial en la homeostasis de la vía aérea. Por sus funciones de humidificación y de filtrado del aire procedente del exterior, las fosas nasales son esenciales para la protección y la homeostasis del tracto respiratorio inferior⁽¹⁰⁵⁴⁾. Las fosas nasales y los bronquios son dos estructuras que se encuentran conectadas anatómicamente, están recubiertas por un epitelio respiratorio pseudoestratificado, y disponen de un arsenal de mecanismos de defensa inmunitarios innatos y adquiridos. No es difícil imaginarse que las alteraciones que provocan obstrucción nasal puedan desencadenar patologías en el tracto respiratorio inferior en individuos susceptibles. En las afecciones sinusales crónicas que cursan con poliposis nasal⁽¹⁰⁵⁵⁾, puede aparecer una obstrucción total de la respiración nasal que suponga una pérdida de funciones nasales relevantes para la prevención de enfermedades del tracto respiratorio inferior. No obstante, es evidente que la interacción nasobronquial no está restringida a las repercusiones bronquiales que tengan las alteraciones del acondicionamiento nasal del aire. Las fosas nasales y los bronquios parecen comunicarse a través de reflejos neurales y de vías sistémicas. La broncoconstricción que tiene lugar tras la exposición de las fosas nasales al aire frío sugiere la existencia de reflejos neurales que conectan a estas últimas con el pulmón⁽¹⁰⁵⁶⁾. Recientemente se ha descrito la naturaleza sistémica de la interacción entre las fosas nasales y los bronquios. De hecho, en numerosas enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio superior se observa un componente inmunitario sistémico en el que están implicadas la circulación sanguínea y la médula ósea⁽¹⁰⁵⁷⁾. Además, algunos factores genéticos también pueden influir en la aparición de alteraciones nasales y/o bronquiales⁽¹⁰⁵⁸⁾. A pesar de que los individuos con alteraciones neurológicas pueden sufrir aspiraciones de contenido nasal, no está claro si las microaspiraciones de contenido nasal desempeñan algún papel en la aparición o la gravedad de las enfermedades bronquiales⁽¹⁰⁵⁹⁾.

10.2. Asma y rinosinusitis crónica sin poliposis nasal

Se considera que el asma bronquial es una patología comórbida para las RSC. En algunos centros, alrededor de un 50% de los pacientes que presentan RSC están afectados también por cuadros clínicos de asma^(1060,1061). Curiosamente, en la mayoría de los pacientes afectados por RSC que no refieren presentar asma se observa hiperreactividad bronquial al llevar a cabo una prueba de provocación con metacolina⁽¹⁰⁶¹⁾. Según otros autores, el 60% de los pacientes afectados por RSC presentan afectación del tracto respiratorio inferior según los datos de la anamnesis, las pruebas de función respiratoria, y las pruebas de provocación con histamina⁽⁸⁶⁵⁾. Por otro lado, los pacientes asmáticos refieren con frecuencia (hasta en un 80% de los casos en algunos estudios) síntomas nasosinusales. Se han observado engrosamientos de la mucosa sinusal en las imágenes radiológicas de hasta un 84% de los pacientes con asma grave⁽¹⁰⁶²⁾. Sin embargo, estos datos epidemiológicos y radiológicos se deben interpretar con precaución, ya que pueden estar afectados por un importante sesgo al tratarse de pacientes derivados a un especialista.

En la actualidad, se cree que la etiología de la RSC es multifactorial y que en la aparición y la cronicidad de dicha enfermedad influyen factores anatómicos, de las defensas locales, e inmunitarios que actúan en sinergia con agentes microbianos y ambientales. Las características histopatológicas de la RSC y el asma muestran un elevado grado de solapamiento. Tanto en la mucosa de los pacientes con RSC como en la de los asmáticos aparece una inflamación eosinofílica heterogénea y se observan signos de remodelación de la vía aérea (desprendimiento epitelial y engrosamiento de la membrana basal)⁽¹⁰⁶¹⁾. Los patrones citocínicos del tejido sinusal de los pacientes con RSC se parecen mucho a los del tejido bronquial de personas asmáticas⁽³⁰⁾, lo cual explica la presencia de eosinófilos en ambas patologías. Por consiguiente, las proteínas procedentes de la degranulación de los eosinófilos pueden provocar lesiones en las estructuras circundantes e inducir síntomas en las regiones del tracto respiratorio afectadas. Finalmente, en los líquidos de los lavados nasales y broncoalveolares de pacientes con RSC y asma los eosinófilos fueron el tipo celular predominante⁽²⁶⁶⁾. Dejando aparte las similitudes fisiopatológicas, la sinusitis se ha relacionado etiológicamente con el asma bronquial y viceversa. Como en el caso de la inflamación alérgica de las vías respiratorias, la sinusitis y el asma pueden afectarse y amplificarse mutuamente por vía sistémica a través de mecanismos en los que participan la interleucina (IL)-5 y la médula ósea. Tanto en la RSC como en el asma alérgica se han encontrado marcadores proinflamatorios similares en sangre. Recientemente se ha observado que la aplicación nasal de enterotoxina B de *Staphylococcus aureus* exacerba la eosinofilia bronquial inducida por alérgenos en un modelo en ratones⁽⁴²²⁾. En este caso, el contacto de la mucosa con la enterotoxina B indujo la liberación sistémica de citocinas típicas de los linfocitos T_{H2} (IL-4, IL-5, e IL-13), lo cual supuso un empeoramiento del asma experimental. No obstante, la interacción entre la rinosinusitis y el asma no siempre está clínicamente presente, ya que Ragab y cols.⁽²⁶⁶⁾ no encontraron ninguna correlación entre las gravedades de la rinosinusitis y del asma. No obstante, se han observado más alteraciones en las exploraciones mediante TC de pacientes asmáticos que en las de no asmáticos⁽¹⁰⁶³⁾, y correlaciones entre las alteraciones presentes en las TC de pacientes con asma grave y la eosinofilia del esputo y la función respiratoria⁽¹⁰⁶²⁾.

Con la cirugía sinusal endoscópica (CENS) se pretenden aliviar los síntomas nasosinusales de la RSC, pero también mejoran los síntomas bronquiales y disminuye el uso de medicaciones para el asma^(861,863,1064,1065). Tras un periodo de seguimiento medio de 6,5 años, el 90% de los sujetos de una población de pacientes asmáticos tratados mediante CENS refirieron que nunca se habían encontrado mejor de su asma antes de la intervención, había disminuido el número de crisis, y necesitaban menos medicación broncodilatadora⁽¹⁰⁶⁰⁾. En niños con RSC y asma, la cirugía sinusal también mejora el curso clínico de su afectación bronquial, y eso se traduce en un menor número de ingresos hospitalarios y de días de absentismo escolar por asma⁽¹⁰⁶⁶⁾. Según algunos autores^(853,861), la función respiratoria de los pacientes con asma y RSC mejora tras la CENS, pero otros^(863,1064,1066) afirman lo contrario. Cabe destacar que no en todos los estudios se ha observado que la CENS aporte ventajas en relación con el asma⁽⁸⁶²⁾. Estas inconsistencias en los resultados de los estudios se deben a la heterogeneidad y al reducido número de pacientes seleccionados, y a las diferencias en los criterios de valo-

ración utilizados. Curiosamente, la presencia de enfermedades del tracto respiratorio inferior puede ejercer un impacto negativo sobre los resultados clínicos obtenidos tras la CENS. Los resultados clínicos tras la CENS fueron significativamente peores en los pacientes asmáticos que en los no asmáticos^(853,1065). También se han obtenido escasos resultados tras la CENS en pacientes con asma e intolerancia al ácido acetilsalicílico^(869,1067,1068). Sin embargo, otros autores han indicado que la presencia de asma no se asocia a un peor pronóstico sintomático tras la CENS, tanto primaria^(855,1069) como de revisión⁽¹⁰⁶³⁾. Según Kennedy⁽⁵¹⁴⁾, en una serie de 120 pacientes sometidos a CENS la presencia de asma no influyó en los resultados clínicos tras la intervención cuando se comparó entre sujetos que presentaban un mismo grado de afectación sinusal; la excepción se encontró en los casos más graves, en los que el asma sí que se asoció a un peor pronóstico.

Hasta hace poco, no se habían llevado a cabo ensayos clínicos bien dirigidos en los que se demostrara que el tratamiento médico ejerciera efectos beneficiosos sobre la RSC que afectaba a pacientes con asma bronquial. Ragab y cols.⁽⁸⁶⁴⁾ publicaron el primer estudio prospectivo y con asignación al azar en que se comparó entre tratamientos médicos y quirúrgicos en 43 pacientes afectados por cuadros de RSC con o sin PN y asma. El tratamiento médico consistía en la administración de una pauta de 12 semanas de duración de eritromicina, irrigaciones nasales alcalinas y preparaciones con corticoides intranasales, y luego una preparación con corticoides intranasales ajustada según el curso clínico del paciente. En el grupo del tratamiento quirúrgico se sometió a los pacientes a una intervención de CENS y luego se les administró una pauta de eritromicina, irrigaciones nasales alcalinas y corticoides por vía intranasal durante dos semanas, irrigaciones nasales alcalinas y corticoides por vía intranasal durante tres meses más, y, finalmente, una preparación con corticoides intranasales ajustada según el curso clínico del paciente. Tanto las pautas médicas como las quirúrgicas para el tratamiento de la RSC se asociaron a mejorías subjetivas y objetivas en la clínica del asma. Curiosamente, las mejorías en los síntomas del tracto respiratorio superior correlacionaron con mejorías en los síntomas y el control del asma.

10.3. Asma y rinosinusitis crónica con poliposis nasal

El 7% de los pacientes asmáticos presentan también PN⁽¹⁷⁴⁾, y en los casos de asma no atópica y de asma de aparición tardía se observan PN con una frecuencia aún mayor (10-15%). El asma inducida por ácido acetilsalicílico es un síndrome clínico específico que se caracteriza por la presencia de una tríada que cursa con hipersensi-

bilidad al ácido acetilsalicílico, asma, y PN, y que tiene una prevalencia del 1% en la población general y del 10% entre los pacientes asmáticos⁽⁵⁵⁶⁾.

Se ha comunicado que en los pacientes afectados por PN existe un mayor grado de colonización nasal por *Staphylococcus aureus* y se observan IgE específicas dirigidas contra enterotoxinas de *Staphylococcus aureus*⁽⁴¹⁵⁾. Curiosamente, los grados de colonización y de presencia de IgE en el tejido de los PN fueron mayores en los sujetos que presentaban PN y asma o hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico de forma concomitante. En virtud de su actividad superantigénica, las enterotoxinas pueden activar a células inflamatorias de un modo que no es específico para antígenos. De hecho, con la aplicación nasal de enterotoxina B de *Staphylococcus aureus* se pueden agravar los cuadros de asma alérgica experimental⁽⁴²²⁾. Dejando aparte las enterotoxinas bacterianas, Ponikau y cols. han descrito que los hongos, especialmente los pertenecientes al género *Alternaria*, ejercen un papel potencialmente importante en la generación de enfermedades sinusales crónicas que cursan con PN⁽¹⁰⁷⁰⁾. Por su capacidad de inducir la degranulación de los eosinófilos⁽¹⁰⁷¹⁾, los microorganismos del género *Alternaria* pueden influir en el espectro inflamatorio de la RSC con o sin PN y asma.

No se han llevado a cabo ensayos clínicos bien dirigidos sobre los efectos del tratamiento médico en la PN que afecta a pacientes asmáticos. En consecuencia, se necesitan ensayos bien diseñados sobre el tratamiento con corticoides nasales, antibióticos orales, vacunas, y antileucotrienos en pacientes con PN y asma. Tras someter a intervenciones mediante CENS para el tratamiento de la PN a pacientes asmáticos, se obtuvieron resultados significativamente mejores en cuanto a la función respiratoria y al uso de corticoides por vía sistémica, pero no en el caso de los pacientes con asma e intolerancia al ácido acetilsalicílico⁽¹⁰⁶⁸⁾. En una pequeña serie de pacientes con PN, la CENS no influyó en el estado del asma⁽⁵⁸⁹⁾. No obstante, la respiración nasal y la calidad de vida mejoraron en la mayoría de los pacientes.

10.4. EPOC y rinosinusitis

Hasta un 88% de los pacientes con EPOC que acudieron a una unidad académica de enfermedades respiratorias presentaban síntomas nasales, en la mayoría de los casos en forma de rinorrea⁽¹⁰⁷²⁾. En los pacientes con EPOC, la presencia de síntomas nasales correlaciona con un deterioro global de la calidad de vida⁽¹⁰⁷²⁾. Hoy en día, no se dispone de información adicional sobre la interacción nasobronquial en pacientes con EPOC.

11. Coste socioeconómico de la rinosinusitis crónica y de la poliposis nasal

11.1. Costes directos

La rinosinusitis crónica, que puede resultar debilitante para los pacientes, comporta una importante carga económica para la sociedad en forma tanto de costes directos como de reducción de la productividad. Para evaluar mejor el impacto socioeconómico de la rinosinusitis crónica, se ha revisado la bibliografía actual en inglés. Los datos procedentes de fuera de EE.UU. son muy limitados. En un artículo publicado en 1999, Ray y cols.⁽³⁾ calcularon que, en EE.UU., el coste total directo (médico y quirúrgico) de la sinusitis ascendía a 5.780 millones de dólares (USD). Esta cifra se calculó por extrapolación a partir de sondeos gubernamentales (p. ej., la encuesta nacional sobre asistencia sanitaria) y de los datos acerca del gasto médico. El coste de las visitas médicas que dieron lugar a un diagnóstico primario de sinusitis fue de 3.390 millones de USD; esta cifra no refleja el coste total de los estudios radiológicos, la medicación, ni la pérdida de productividad.

Ray y cols.⁽³⁾ reconocieron la estrecha relación que existe entre la rinosinusitis y otros trastornos de las vías respiratorias, y utilizaron el método Delphi para cuantificar la frecuencia con que la rinosinusitis constituye un diagnóstico secundario que se añade al diagnóstico primario asignado por el médico. Un grupo de expertos examinó la concurrencia de la rinosinusitis en enfermedades como el asma, la otitis media, y la rinitis alérgica, y determinó que el 10-15% del coste de estas últimas era atribuible a la primera, lo que hace que la carga económica de la rinosinusitis sea superior a la cifra total de 5.780 millones de USD citada a menudo. El artículo de Ray se basó en los datos recogidos por el *National Centre for Health Statistics* (Centro Nacional de Estadística Sanitaria) y no se planteó distinguir entre la RSA y la RSC. En cuanto al análisis de los costes del diagnóstico de la RSC, Stankiewicz y Chow llegaron a la conclusión de que, en la actualidad, el paradigma del diagnóstico subjetivo de la RSC es el más rentable desde el punto de vista de la relación de coste-beneficios, aunque su precisión es menor⁽¹⁰⁷³⁾. Franzese y Stringer llevaron a cabo un análisis económico en el que compararon entre el uso de exploraciones mediante TC normal y el de exploraciones mediante TC coronal limitada⁽¹⁰⁷⁴⁾. En este estudio, la obtención de TC limitadas fue menos rentable que la de TC completas, ya que supuso un gasto de 217,13 USD más por cada diagnóstico correcto.

En 2002, Murphy y cols.⁽¹⁰⁷⁵⁾ examinaron los datos correspondientes a una única mutua sanitaria, para evaluar el coste de la RSC. Compararon los costes de la asistencia sanitaria correspondientes a 1994 entre los asociados en que se había establecido el diagnóstico de RSC y los que no presentaban dicha enfermedad ad, y determinaron el coste médico directo de la enfermedad basándose en los reembolsos pagados y no en las facturas presentadas. Según este estudio, los pacientes con el diagnóstico de RSC hicieron un 43% más de visitas ambulatorias y un 25% más de visitas a los servicios de urgencias que la población general ($p = 0,001$). Los pacientes con RSC recibieron un 43% más de prescripciones, pero realizaron menos estancias hospitalarias que la población general adulta de la mutua sanitaria. En total, el coste anual del tratamiento de los pacientes con RSC fue de 2.609 USD, un 6% más que el promedio de los adultos inscritos en esa mutua sanitaria. Como los pacientes recibían todos los servicios sanitarios en

un sistema integrado, esta cifra engloba el coste de las radiografías, de la estancia hospitalaria, y de los medicamentos. La atención sanitaria de la RSC cuesta específicamente 206 USD por paciente y año, lo que representa un coste directo a escala nacional de 4.300 millones de USD anuales, según datos estadísticos de 1994, año en el que 20,9 millones de pacientes solicitaron asistencia médica por una RSC. Si se utilizase la cifra más actualizada de 32 millones de afectados⁽⁸⁰⁾, el coste global aumentaría hasta 6.390 millones de USD anuales.

Gliklich y Metson⁽¹⁰⁷⁶⁾, en un estudio publicado en 1998, calcularon que el coste del tratamiento farmacológico de la RSC ascendía a 1.220 USD anuales. Esta cifra corresponde a la suma de los medicamentos de venta sin receta médica (198 USD), los aerosoles nasales (250 USD), y los antibióticos (772 USD). En un artículo de revisión farmacoeconómica sobre el uso de fármacos antibacterianos en la RSA, Wasserfallen y cols. sugirieron que el tratamiento sintomático (administración de fármacos antibacterianos sólo si los pacientes no han mejorado al cabo de siete días) era la estrategia terapéutica más rentable de todas las analizadas (se lo comparó con el tratamiento basado en criterios clínicos específicos, la administración empírica de antibióticos, y el tratamiento guiado radiológicamente)⁽¹⁰⁷⁷⁾.

Sólo se ha identificado un trabajo europeo que aporte datos sobre el coste de la RSC. Se trata de un estudio realizado en pacientes con RSC grave atendidos en un hospital universitario de los Países Bajos⁽¹⁰⁷⁸⁾. El coste directo de la RSC de estos pacientes graves fue de 1.861 USD anuales.

No se dispone de datos que distingan entre los costes de la poliposis nasal y los de la RSC.

En conclusión, a partir de estos pocos datos podemos deducir que el promedio de los costes directos de la RSC por paciente y año se sitúa entre 200 USD y 2.000 USD, según la gravedad de la enfermedad.

11.2. Costes indirectos

Los estudios de los costes médicos directos ponen de manifiesto la carga económica que supone la enfermedad para la sociedad. Sin embargo, los costes totales de la RSC son aún más elevados. Como un 85% de los pacientes con RSC están en edad laboral (18-65 años), los costes indirectos, en forma de pérdida de días de trabajo y disminución de la productividad laboral, añaden un montante significativo a la carga económica de la enfermedad⁽⁸⁰⁾.

Goetzel y cols.⁽²⁾ se propusieron calcular los costes indirectos de la rinosinusitis. Según los resultados de su estudio de 2003, la rinosinusitis se situaba entre las diez afecciones más costosas para las empresas estadounidenses. Se utilizó una gran base de datos multiempresa para rastrear las peticiones al seguro de salud laboral, los días de absentismo, y las solicitudes de incapacidad laboral transitoria. Los episodios de enfermedad se relacionaron con los días de trabajo perdidos y con las solicitudes de baja laboral, y se estableció una correlación precisa del absentismo para una determinada enfermedad.

En una muestra de estudio de gran tamaño (375.000 personas), el desembolso total de la atención sanitaria por empleado y año para la rinosinusitis (aguda y crónica) fue de 60,17 USD, de los que un 46% correspondía al coste del absentismo y de la incapacidad laboral. Estas cifras representan el coste aproximado asumido por los empresarios, sin tener en cuenta los gastos cubiertos por otras partes, por lo que subestiman de un modo muy importante la carga económica total de la enfermedad.

En un estudio publicado en 2003, Bhattacharyya⁽⁷²²⁾ utilizó cuestionarios contestados por los pacientes para determinar los costes directos e indirectos de la RSC. Los pacientes respondieron a un cuestionario acerca de los síntomas de la enfermedad, y detallaron el uso de medicamentos, y el número de días de trabajo perdidos atribuibles a la RSC. Según este autor, el coste total del tratamiento de la RSC era de 1.539 USD por paciente y año. El 40% de esta cifra correspondía a los costes indirectos en forma de trabajo perdido; el número medio de días de trabajo perdidos en esta muestra de 322 pacientes fue de 4,8 (IC 95%, 3,4-6,1). En su estudio, Bhattacharyya se propuso analizar los costes directos e indirectos de la RSC y las cifras finales fueron enormes. Si se acepta que el coste por paciente y año es de 1.500 USD, y se supone que la RSC afecta a 32 millones de estadounidenses, el coste total de la enfermedad sería de 47.000 millones de USD si la gravedad de la enfermedad fuera similar a la valorada en el

estudio en todos los pacientes afectados. Sin embargo, esto sería una conjetura poco probable.

Convendría señalar que, en este último estudio, la población de pacientes evaluada se generó a través de las visitas a un otorrinolaringólogo. Por lo tanto, estos pacientes ya seguían un tratamiento inicial que no fue satisfactorio, recetado por el médico de cabecera y, posiblemente, por otros otorrinolaringólogos. Por ello, es probable que las intervenciones terapéuticas por parte del especialista estén sesgadas hacia un tratamiento más intensivo y, por consiguiente, más caro.

La carga económica del absentismo laboral es enorme, pero la cuestión no acaba aquí. El estado de salud general de los pacientes con RSC es malo en relación con la población estadounidense normal⁽⁵⁸⁸⁾. Esta disminución de la calidad de vida no sólo conduce al absentismo, sino que también contribuye a la idea de “presentismo” o disminución de la productividad cuando se está trabajando. A partir de la *National Health Interview Survey* (Encuesta acerca de la salud nacional mediante entrevistas) de 1994, Ray y cols. estimaron en 12,5 millones los días de trabajo perdidos a causa de la rinosinusitis, y en 58,7 millones los días de actividad restringida⁽³⁾. La pérdida económica relacionada con el “presentismo” no se puede cuantificar fácilmente, pero no hay duda de que aumenta la carga de la enfermedad.

12. Criterios de valoración en investigación

El diseño de ensayos clínicos se ha centrado en gran medida en el tratamiento médico. La FDA recomienda que integren tres componentes⁽¹⁰⁷⁹⁾:

1. debe constar claramente el objetivo del estudio, junto con un resumen de los métodos utilizados para la análisis de los resultados;
2. el diseño debe permitir una evaluación cuantitativa de la eficacia (p. ej., terapéutica) del fármaco a partir de una comparación válida con un grupo de control;
3. el protocolo debe definir de forma precisa el diseño y la duración del estudio, aspectos relacionados con el tamaño de la muestra, y si los tratamientos serán paralelos o secuenciales.

Es preferible el uso de un único criterio de valoración para así minimizar las posibilidades de aparición de un error de Tipo I (consistente en asumir de forma incorrecta que el fármaco es eficaz). No obstante, la FDA acepta que dos también pueden ser adecuados.

En los ensayos pueden participar pacientes con rinosinusitis aguda y crónica con o sin poliposis nasal, y analizarse intervenciones únicas, a corto plazo, o a largo plazo. Los estudios se pueden llevar a cabo en contextos de atención primaria o secundaria, pero los criterios de inclusión y de exclusión y los criterios de valoración dependerán del entorno elegido.

Tabla 12.1. Criterios para los estudios llevados a cabo en atención primaria y en atención secundaria

<i>Criterio</i>	<i>Atención primaria</i>	<i>Atención secundaria</i>
Perfil de síntomas y gravedad según una EVA	+	+
Endoscopia (puntuación, p. ej., 0-3)	-	+
Técnicas de obtención de imágenes		
Radiografía simple	+	-
TC (puntuación, p. ej., Lund-Mackay 0-24)	-	+
Uso de fármacos	+	+
Patologías asociadas (p. ej., alergia, asma, hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico)	+	+
Antecedentes de tabaquismo	+	+
Pruebas adicionales (p. ej., microbiología, sentido del olfato, mediadores, citología, función mucociliar, hematología, vías respiratorias)	±	±

Tabla 12.2. Datos que deben constar en todos los estudios

Título
Justificación del estudio
Objetivos
Diseño
Población del estudio: criterios de inclusión y exclusión
Criterios de valoración:
primarios y secundarios
subjetivos y objetivos
Evaluación de la seguridad
Metodología estadística/análisis de la potencia
Aprobación ética
Análisis de los abandonos

13. Esquemas basados en pruebas científicas para el diagnóstico y el tratamiento

13.1. Introducción

Los siguientes esquemas para el diagnóstico y el tratamiento son el resultado de una evaluación crítica de las pruebas científicas disponibles.

Tabla 13.1. Pruebas científicas y recomendaciones para el tratamiento de la rinosinusitis aguda en pacientes adultos

<i>Tratamiento</i>	<i>Categoría de las pruebas científicas</i>	<i>Grado de solidez de las recomendaciones</i>	<i>Relevancia</i>
Antibiótico oral	Ia	A	Sí, al cabo de cinco días o en los casos graves
Corticoide tópico	Ib	A	Sí
Adición de un corticoide tópico al antibiótico oral	Ib	A	Sí
Corticoide oral	Ib	A	Sí, disminuye el dolor en las afectaciones graves
Antihistamínico oral	Ib	B	Sí, sólo en pacientes alérgicos
Irrigación nasal	Ib (-)#	D	No
Descongestionantes	Ib (-)#	D	Sí, como tratamiento sintomático
Mucolíticos	Ninguna	No	No
Fitoterapia	Ib	D	No

: Ib (-), estudio con resultados negativos

En las tablas se describe la Categoría de las pruebas científicas que aportan los estudios con resultados positivos y los estudios con una buena potencia y resultados negativos. En estas tablas, Ib (-) hace referencia a un estudio bien diseñado (Categoría Ib) con resultados negativos. También figura el Grado de solidez de las recomendaciones para los tratamientos disponibles. En la columna *Relevancia* se indica si el grupo de autores opina que el tratamiento citado es relevante en el caso de la enfermedad en cuestión.

Tabla 13.2. Pruebas científicas y recomendaciones para el tratamiento de la rinosinusitis aguda en niños

<i>Tratamiento</i>	<i>Categoría de las pruebas científicas</i>	<i>Grado de solidez de las recomendaciones</i>	<i>Relevancia</i>
Antibiótico oral	Ia	A	Sí, al cabo de cinco días o en los casos graves
Corticoide tópico	IV	D	Sí
Adición de un corticoide tópico al antibiótico oral	Ib	A	Sí
Descongestionante tópico	III (-)	C	No
Irrigación con solución salina	IV	D	Sí

Tabla 13.3. Pruebas científicas y recomendaciones para el tratamiento de la rinosinusitis crónica sin poliposis nasal en pacientes adultos*

<i>Tratamiento</i>	<i>Categoría de las pruebas científicas</i>	<i>Grado de solidez de las recomendaciones</i>	<i>Relevancia</i>
Tratamiento con pautas cortas de antibióticos por vía oral < 2 semanas	Ib (-)	C	No
Tratamiento con pautas prolongadas de antibióticos por vía oral > 12 semanas	Ib (-)	A	Sí
Antibióticos tópicos	III	D	No
Corticoides tópicos	Ib (-)	A	Sí
Corticoides orales	Sin datos	D	No
Irrigación nasal con solución salina	Ib (-)	A	Sí
Descongestionantes orales/tópicos	Sin datos	D	No
Mucolíticos	III	C	No
Antimicóticos sistémicos	Ib (-)#	D	No
Antimicóticos tópicos	Ib (-)#	D	No
Antihistamínicos orales en pacientes alérgicos	Sin datos	D	No
Inhibidores de la bomba de protones	Sin datos	D	No
Lisados bacterianos	Ib (-)	A	No
Inmunomoduladores	Ib (-)#	D	No
Fitoterapia	Ib (-)#	D	No
Antileucotrienos	III	C	No

* En algunos de estos estudios también participaron pacientes que presentaban RSC con poliposis nasal.

* Las reagudizaciones de las RSC se deben tratar como las RSA.

#: Ib (-), estudio con resultados negativos.

Tabla 13.4. Pruebas científicas y recomendaciones para el tratamiento postoperatorio de la rinosinusitis crónica sin poliposis nasal en pacientes adultos*

<i>Tratamiento</i>	<i>Categoría de las pruebas científicas</i>	<i>Grado de solidez de las recomendaciones</i>	<i>Relevancia</i>
Pautas cortas de antibióticos por vía oral < 2 semanas	Sin datos	D	Sí, inmediatamente después de la intervención, si se ha observado pus durante ésta
Pautas prolongadas de antibióticos por vía oral ~ 12 semanas	Sin datos	D	Sí
Antibióticos tópicos	Sin datos	D	No
Corticoides tópicos	Ib (uno +, uno -)	B	Sí
Corticoides orales	Sin datos	D	Pautas cortas sí Pautas prolongadas no
Irrigación nasal	Sin datos	D	Sí

*En algunos de estos estudios también participaron pacientes que presentaban RSC con poliposis nasal.

Tabla 13.5. Pruebas científicas y recomendaciones para el tratamiento de la rinosinusitis crónica con poliposis nasal en pacientes adultos*

<i>Tratamiento</i>	<i>Categoría de las pruebas científicas</i>	<i>Grado de solidez de las recomendaciones</i>	<i>Relevancia</i>
Pautas cortas de antibióticos por vía oral < 2 semanas	Sin datos	D	No
Pautas prolongadas de antibióticos por vía oral > 12 semanas	Sin datos	D	Sí, para las recaídas tardías
Antibióticos tópicos	Sin datos	D	No
Corticoides tópicos	Ib	A	Sí
Corticoides orales	Ib	A	Sí
Irrigación nasal	Ib - Sin datos sobre su uso aislado	A	Sí, como tratamiento sintomático
Descongestionantes orales/tópicos	Sin datos sobre su uso aislado	D	No
Mucolíticos	Sin datos	D	No
Antimicóticos sistémicos	Ib (-)#	D	No
Antimicóticos tópicos	Ib (-)#	A	No
Antihistamínicos orales en pacientes alérgicos	Ib (1)#	A	Sí, en alergia
Capsaicina	II	B	No
Inhibidores de la bomba de protones	II	C	No
Inmunomoduladores	Sin datos	D	No
Fitoterapia	Sin datos	D	No
Antileucotrienos	III	C	No

*En algunos de estos estudios también participaron pacientes que presentaban RSC sin poliposis nasal.

#: Ib (-), estudio con resultados negativos.

Tabla 13.6. Pruebas científicas y recomendaciones para el tratamiento postoperatorio de la rinosinusitis crónica con poliposis nasal en pacientes adultos *

<i>Tratamiento</i>	<i>Categoría de las pruebas científicas</i>	<i>Grado de solidez de las recomendaciones</i>	<i>Relevancia</i>
Pautas cortas de antibióticos por vía oral < 2 semanas	Sin datos	D	Inmediatamente después de la intervención, si se ha observado pus durante ésta
Pautas prolongadas de antibióticos por vía oral > 12 semanas	Ib	A	Sí
Corticoides tópicos después de una intervención de CENS	Ib (dos estudios, uno +, uno -)	B	Sí
Corticoides tópicos después de una polipectomía	Ib	A	Sí
Corticoides orales	Sin datos	D	Sí
Irrigación nasal	Sin datos	D	Sí

*En algunos de estos estudios también participaron pacientes que presentaban RSC sin poliposis nasal.

Tabla 13.7. Pruebas científicas y recomendaciones para el tratamiento de la rinosinusitis crónica en niños

<i>Tratamiento</i>	<i>Categoría de las pruebas científicas</i>	<i>Grado de solidez de las recomendaciones</i>	<i>Relevancia</i>
Antibiótico oral	Ia	A	Sí, poco efecto
Corticoide tópico	IV	D	Sí
Irrigación con solución salina	III	C	Sí
Tratamiento del reflujo gastroesofágico	III	C	Sí

13.2. Introducción

Tras la preparación del primer documento EP³OS se han publicado cada vez más datos científicos sobre la fisiopatología, el diagnóstico, y el tratamiento (Figura 1.1).

No obstante, al compilar las tablas con los diversos tipos de tratamiento es posible que, a pesar de disponerse de ensayos de la Categoría Ib con una potencia adecuada, no consten efectos beneficiosos significativos. Igualmente, puede que los resultados sean equívocos o, a pesar de su aparente positividad, planteen dudas debido al escaso número de ensayos llevados a cabo y/o a los pocos sujetos que hayan participado en ellos. En estas situaciones, tras un detallado debate, el grupo EP³OS decidió en la mayoría de los casos que en la actualidad no se disponía de pruebas científicas suficientes para recomendar el uso del tratamiento en cuestión. Asimismo, en el caso de algunos tratamientos no se ha llevado a cabo ensayos clínicos, a pesar de tratarse de opciones utilizadas con frecuencia; en este caso, se ha adoptado un enfoque pragmático en las recomendaciones.

13.3. Esquema basado en pruebas científicas para el diagnóstico y el tratamiento de la rinosinusitis aguda en adultos

13.3.1. Esquema basado en pruebas científicas para el diagnóstico y el tratamiento de la rinosinusitis aguda en adultos en atención primaria

Diagnóstico

Se basa en los síntomas; no son necesarias las pruebas radiológicas.

No se recomiendan: radiografías simples.

Síntomas

Aparición súbita de dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser o bien bloqueo/obstrucción/congestión nasal o bien secreción nasal (rinorrea anterior/posterior):

- ± dolor/sensación de presión facial;
- ± pérdida total o parcial del sentido del olfato.

Tratamiento

Pruebas científicas y recomendaciones para el tratamiento de la rinosinusitis aguda (véase la Tabla 13.1).

El tratamiento inicial dependerá de la gravedad de la enfermedad (véase la Figura 13.1)

- leve: empezar con tratamiento sintomático (descongestionantes, solución salina, analgésicos);
- moderada: adición de corticoides tópicos;
- grave: adición de antibióticos y de corticoides tópicos.

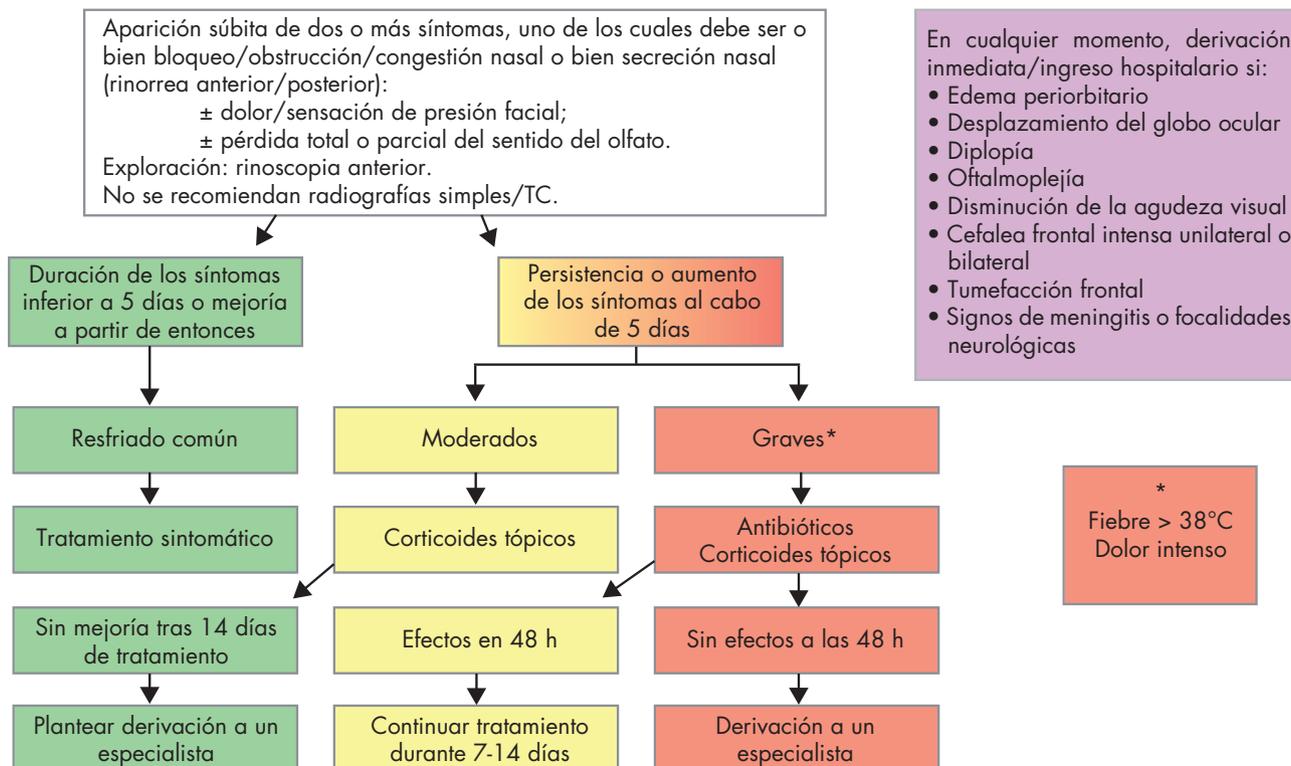


Figure 13-1. Esquema de tratamiento para atención primaria para adultos con rinosinusitis aguda.

13.3.2. Esquema basado en pruebas científicas para el diagnóstico y el tratamiento de la rinosinusitis aguda en adultos por parte de especialistas en ORL

Diagnóstico

Síntomas

Aparición súbita de dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser o bien bloqueo/obstrucción/congestión nasal o bien secreción nasal (rinorrea anterior/posterior):

- ± dolor/sensación de presión facial;
- ± pérdida total o parcial del sentido del olfato.

Signos

- exploración nasal (tumefacción, eritema, pus);
- exploración bucal: secreción posterior;
- descartar infecciones odontógenas.

Exploración ORL (incluida endoscopia nasal).

No se recomiendan: radiografías simples.

Las exploraciones mediante TC **tampoco** se recomiendan **a menos que** existan problemas adicionales como:

- enfermedades muy graves;
- pacientes inmunodeprimidos;
- signos de complicaciones.

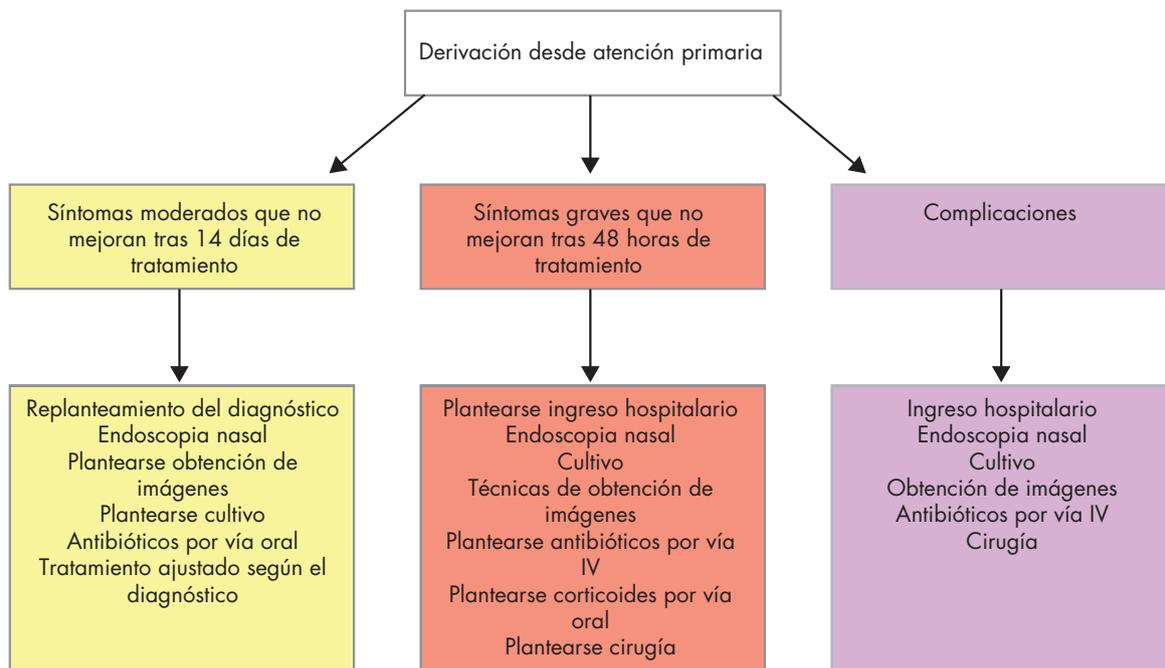


Figura 13.2. Esquema terapéutico para su aplicación en adultos con rinosinusitis aguda por parte de especialistas en ORL

13.4. Esquema basado en pruebas científicas para el diagnóstico y el tratamiento de la rinosinusitis crónica sin poliposis nasal en adultos

13.4.1. Esquema basado en pruebas científicas para el diagnóstico y el tratamiento de la rinosinusitis crónica con o sin poliposis nasal en adultos en atención primaria o por parte de especialistas no ORL

Diagnóstico

Síntomas presentes durante más de 12 semanas.

Dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser o bien bloqueo/obstrucción/congestión nasal o bien secreción nasal (rinorrea anterior/posterior):

- ± dolor/sensación de presión facial;
- ± pérdida total o parcial del sentido del olfato.

Información diagnóstica adicional

- se debe añadir un cuestionario para la evaluación de la alergia y, si es positivo, se tienen que llevar a cabo pruebas de alergia.

No se recomiendan: radiografías simples o exploraciones mediante TC.

Las reagudizaciones de la RSC se deben tratar como los casos de RSA⁽¹⁰⁸⁰⁾.

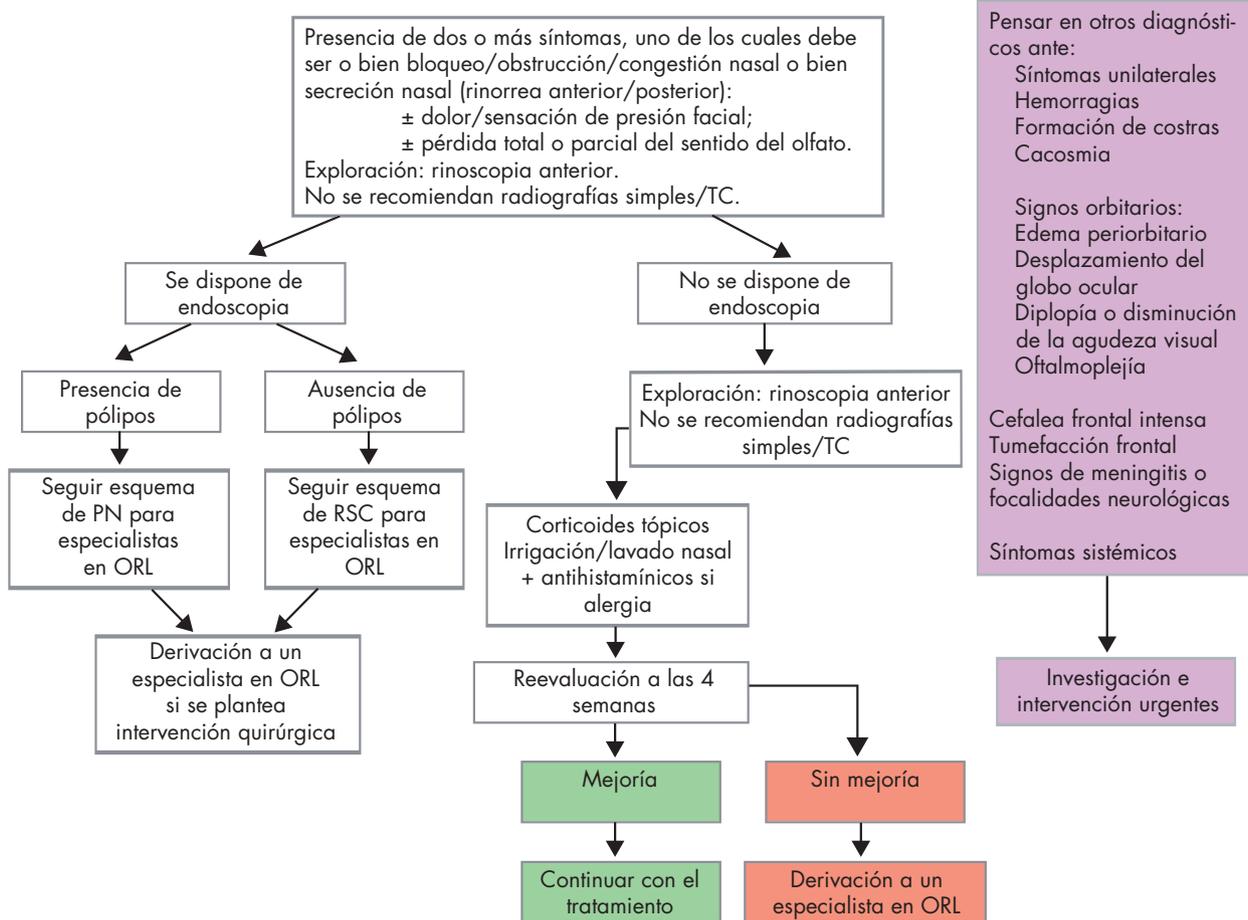


Figura 13.3. Esquema diagnóstico y terapéutico para su aplicación en adultos con rinosinusitis crónica con o sin poliposis nasal en atención primaria o por parte de especialistas no ORL

13.4.2. Esquema para la rinosinusitis crónica sin poliposis nasal en adultos para especialistas en ORL

Diagnóstico

Síntomas presentes durante más de 12 semanas

Dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser o bien bloqueo/obstrucción/congestión nasal o bien secreción nasal (rinorrea anterior/posterior):

- ± dolor/sensación de presión facial;
- ± pérdida total o parcial del sentido del olfato.

Signos

- Exploración ORL, endoscopia;
- revisión del diagnóstico y el tratamiento establecidos por el médico de atención primaria;
- cuestionario sobre alergia y, si es positivo, pruebas de alergia en caso de que aún no se hayan llevado a cabo.

El tratamiento se debe basar en la gravedad de los síntomas

- Determinación de la gravedad de la sintomatología mediante una EVA.

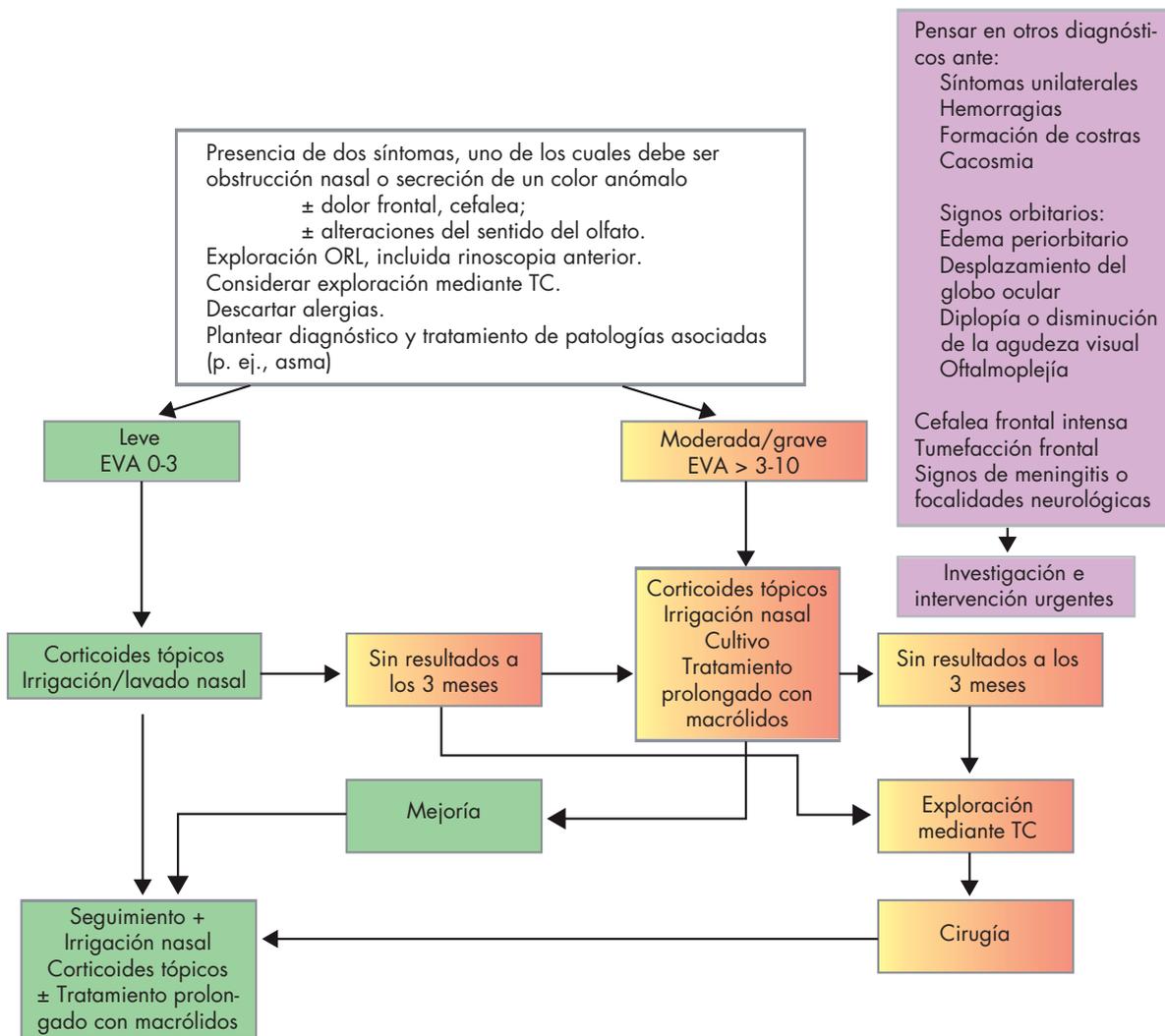


Figura 13.4. Esquema terapéutico para su aplicación en adultos con rinosinusitis crónica sin poliposis nasal por parte de especialistas en ORL

13.4.3. Esquema para la poliposis nasal en adultos para especialistas en ORL

Diagnóstico

Síntomas presentes durante más de 12 semanas

Dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser o bien bloqueo/obstrucción/congestión nasal o bien secreción nasal (rinorrea anterior/posterior):

- ± dolor/sensación de presión facial;
- ± pérdida total o parcial del sentido del olfato.

Signos

- Exploración ORL, endoscopia;
- revisión del diagnóstico y el tratamiento establecidos por el médico de atención primaria;
- cuestionario sobre alergia y, si es positivo, pruebas de alergia en caso de que aún no se hayan llevado a cabo.

Gravedad de los síntomas

- Determinación de la gravedad total de la sintomatología mediante una EVA (leve/moderada/grave).

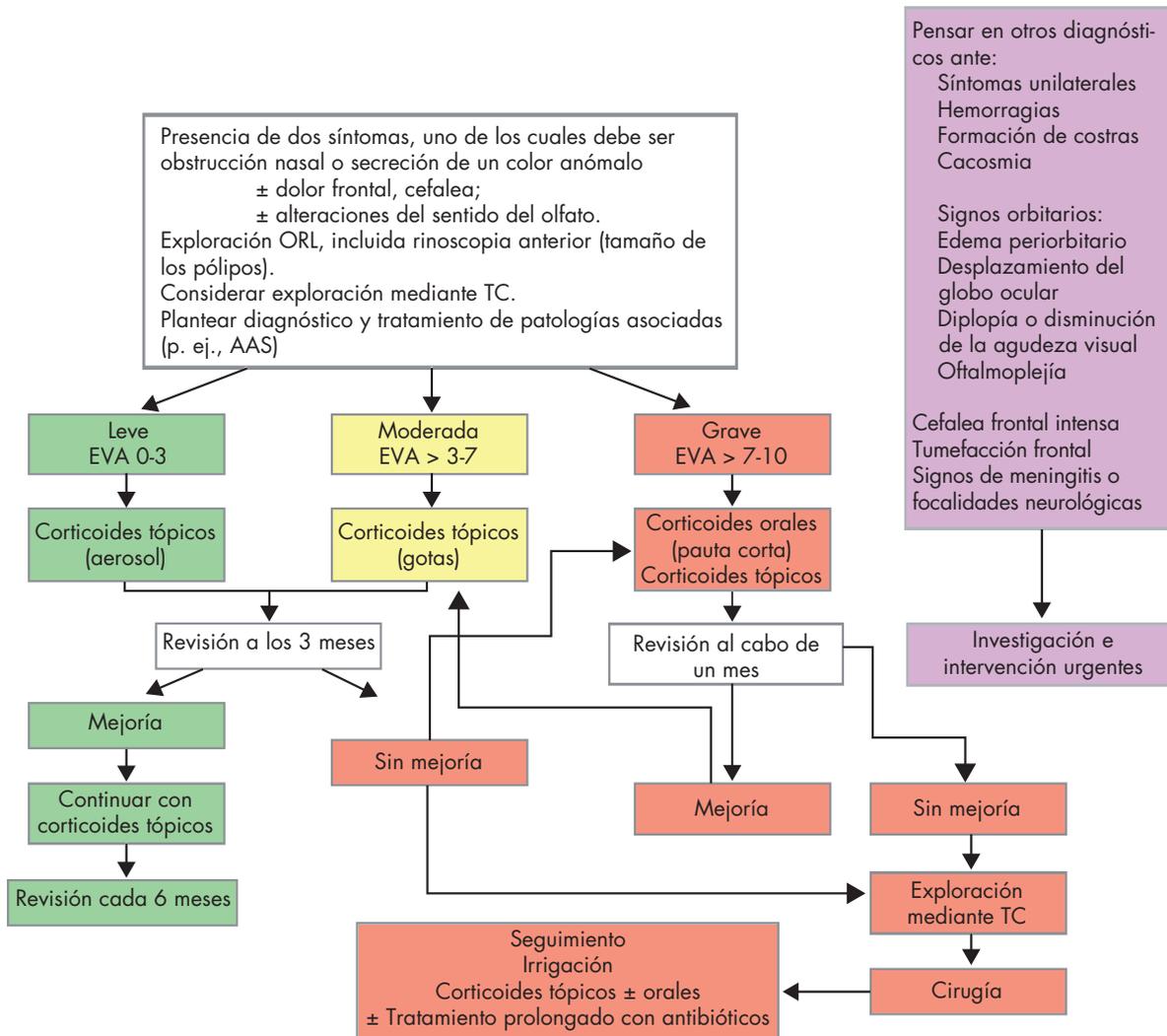


Figura 13.5. Esquema terapéutico para su aplicación en adultos con rinosinusitis crónica y poliposis nasal por parte de especialistas en ORL

13.5. Esquemas basados en pruebas científicas para el tratamiento en niños

El siguiente esquema debería ayudar a los especialistas en distintas disciplinas en el tratamiento de la rinosinusitis en niños. Las recomendaciones se basan en las pruebas científicas disponibles, pero las decisiones se tienen que tomar en función de las circunstancias específicas de cada caso.

13.5.1. Esquema basado en pruebas científicas para el diagnóstico y el tratamiento de la rinosinusitis aguda en niños

Diagnóstico

Síntomas

Aparición súbita de dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser o bien bloqueo/obstrucción/congestión nasal o bien secreción nasal (rinorrea anterior/posterior):

- ± dolor/sensación de presión facial;
- ± pérdida total o parcial del sentido del olfato.

Signos (si procede)

- exploración nasal (tumefacción, eritema, pus);
- exploración bucal: secreción posterior;
- descartar infecciones odontógenas.

Exploración ORL (incluida endoscopia nasal).

No se recomiendan: radiografías simples.

Las exploraciones mediante TC **tampoco** se recomiendan **a menos** que existan problemas adicionales como:

- enfermedades muy graves;
- pacientes inmunodeprimidos;
- signos de complicaciones.

Tratamiento

Pruebas científicas y recomendaciones para el tratamiento de la rinosinusitis aguda (véase la Tabla 13.2).

El tratamiento inicial dependerá de la gravedad de la enfermedad (véase la Figura 13.6).

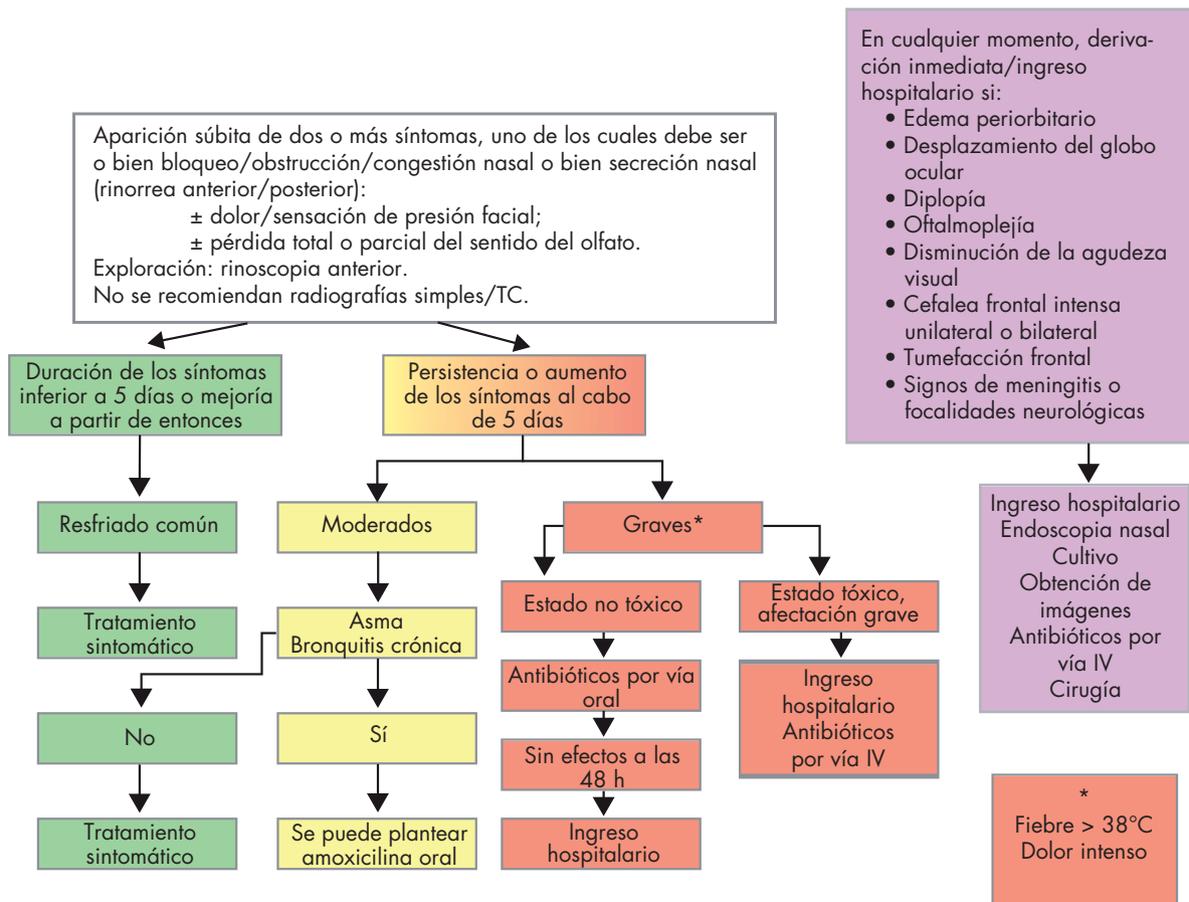


Figura 13.6. Esquema terapéutico para su aplicación en niños con rinosinusitis aguda

13.5.2. Esquema basado en pruebas científicas para el diagnóstico y el tratamiento de la rinosinusitis crónica en niños

Diagnóstico

Síntomas presentes durante más de 12 semanas

Dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser o bien bloqueo/obstrucción/congestión nasal o bien secreción nasal (rinorrea anterior/posterior):

- ± dolor/sensación de presión facial;
- ± pérdida total o parcial del sentido del olfato.

Información diagnóstica adicional

- se debe añadir un cuestionario para la evaluación de la alergia y, si es positivo, se tienen que llevar a cabo pruebas de alergia;
- se debe pensar en la posibilidad de que estén presentes otros factores predisponentes: inmunodeficiencias (innatas, adquiridas), enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Signos (si procede)

- exploración nasal (tumefacción, eritema, pus);
- exploración bucal: secreción posterior;
- descartar infecciones odontógenas.

Exploración ORL (incluida endoscopia nasal).

No se recomiendan: radiografías simples.

Las exploraciones mediante TC **tampoco** se recomiendan **a menos** que existan problemas adicionales como:

- enfermedades muy graves;
- pacientes inmunodeprimidos;
- signos de complicaciones;
- exploración ORL, endoscopia si está disponible.

El tratamiento dependerá de la gravedad de los síntomas.

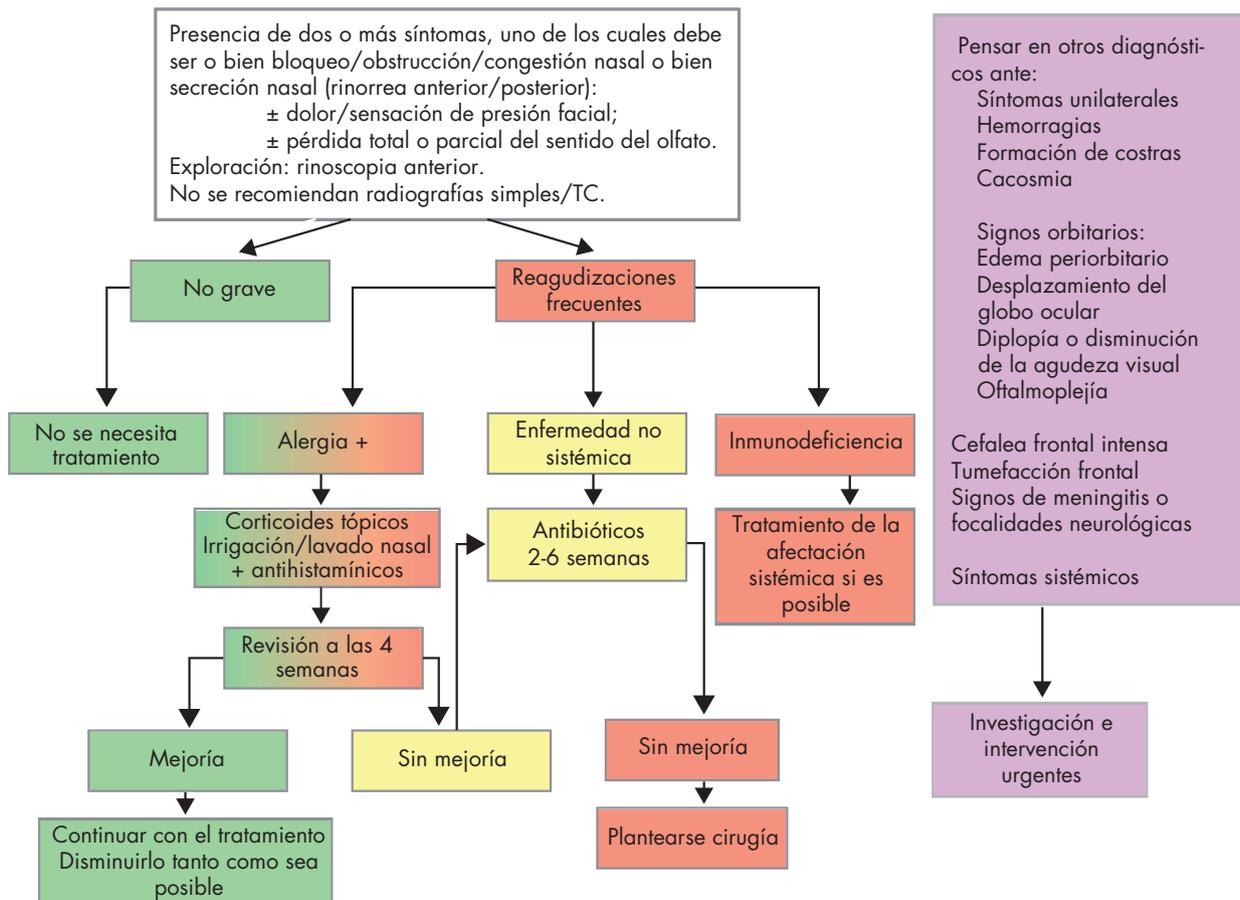


Figura 13.7. Esquema terapéutico para su aplicación en niños con rinosinusitis crónica

14. Necesidades y prioridades en investigación

Nuestros conocimientos sobre la RSC han aumentado considerablemente, pero esto sólo ha servido para definir áreas en las que se necesitarán análisis y ensayos clínicos adicionales para validar las observaciones y las hipótesis.

14.1. Epidemiología: identificación de los factores de riesgo para la aparición de la rinosinusitis crónica y la poliposis nasal

Nuestros conocimientos sobre los factores que predisponen a la aparición de la RSC y la PN aún se encuentran en fase embrionaria, ya que hasta la fecha se han llevado a cabo pocos estudios. Se necesitan estudios epidemiológicos centrados en la identificación de factores de riesgo personales y de modificadores ambientales que permitan conocer mejor el proceso patológico, seleccionar a las poblaciones adecuadas para los ensayos clínicos, e interpretar la información procedente de los estudios genéticos.

Para hacer frente a esta necesidad se necesitarán evaluaciones detalladas y seguimientos a largo plazo de poblaciones de pacientes bien caracterizadas para identificar factores de riesgo asociados a la aparición de la RSC. Un estudio poblacional prospectivo de cinco años de duración en el que participasen individuos atópicos y no atópicos confrontados según edad y sexo permitiría caracterizar mejor la incidencia de todos los síntomas del tracto respiratorio superior, entre ellos los de las rinosinusitis agudas y crónicas. Igualmente, un seguimiento a largo plazo de una cohorte de pacientes con poliposis nasal permitiría estudiar la evolución natural de esta patología.

Para que se puedan identificar los modificadores ambientales se necesitará una valoración prospectiva de una cohorte muy numerosa de pacientes que permita monitorizar la aparición de la enfermedad. Aunque probablemente carece de practicidad en el caso de la RSC aislada, la tendencia a crear bases de datos con información médica y genética de grandes poblaciones (p. ej., la iniciativa *BioBank* en el Reino Unido) puede en última instancia aportar poblaciones para estos estudios.

14.2. Más allá de la infección: nuevas funciones de las bacterias

Cada vez está más aceptado que las bacterias pueden desempeñar algún papel en la inflamación crónica de la RSC. Entre otros, se ha implicado específicamente a *Staphylococcus aureus*, cuya tendencia a formar biopelículas posiblemente favorece su persistencia. En vista de estos datos, es necesario investigar más el papel que desempeñan las bacterias en la RSC por lo menos en tres áreas:

1. Es necesario caracterizar mejor los factores del huésped que favorecen la persistencia de la colonización bacteriana.
2. Se debe determinar la importancia relativa de las biopelículas y las formas intracelulares de *S. aureus* en la aparición o en la persistencia de la RSC.
3. Se tiene que validar el papel que desempeña *S. aureus* en la aparición o en la persistencia de la RSC mediante el mecanismo superantigénico propuesto a través del que las enterotoxinas estafilocócicas estimulan directamente a los linfocitos T.

14.3. Respuesta del huésped

Se deben identificar más estudios centrados en los mecanismos que conducen a la aparición de la RSC. Se necesita una mejor descripción de los fenómenos que tienen lugar en el epitelio (p. ej., los que participan en mecanismos de defensa inespecíficos como los de la inmunidad innata), ya que podrían proporcionarnos nuevas dianas terapéuticas.

14.4. Genética

Finalmente, la patogenia de la RSC se podría explorar mejor mediante técnicas de investigación pertenecientes al floreciente campo de la genética. Mediante estudios de asociación de poblaciones quizá se podrían detectar polimorfismos génicos en individuos que presentan RSC. Es posible que mediante estudios sobre genes candidatos en vías ya conocidas se llegaran a identificar polimorfismos génicos específicos en las diferentes etapas de dichas vías; asimismo, tenemos la esperanza de que con exploraciones de todo el genoma se podrían identificar nuevos genes que no se sospecha que estén implicados.

Los estudios de expresión génica en muestras de biopsia ayudarán a identificar patrones de activación diferencial de los genes en distintos estadios de la enfermedad y tras diversos tipos de tratamiento. En ambos casos, tenemos la esperanza de que se lleguen a diseñar pruebas que permitan una mejor diferenciación de los estados patológicos y un uso más eficaz de los tratamientos dirigidos, y de que se identifiquen nuevas dianas farmacológicas que en la actualidad no se han explotado.

Para llevar a cabo dichos estudios se necesitará una legión de investigadores que dominen estas nuevas técnicas y se deberán crear grupos multidisciplinarios que reúnan y utilicen a las grandes poblaciones necesarias. Serán necesarias iniciativas de colaboración multinacional para reunir las grandes muestras de individuos afectados que requerirán estos trabajos.

14.5. Ensayos clínicos

Aunque recientemente se han llevado a cabo muchos trabajos centrados en la rinosinusitis crónica y en la poliposis nasal, se tienen que validar sus conclusiones desde el punto de vista de su impacto clínico. Es necesario que los datos de que disponemos se traduzcan en la obtención de tratamientos para las enfermedades; además, se deben verificar las hipótesis experimentales mediante ensayos clínicos adecuados. Las siguientes sugerencias pretenden destacar algunas áreas de interés para investigaciones posteriores.

1. Es necesario encontrar tratamientos específicos centrados en los elementos identificados. En particular, se deben diseñar mecanismos para actuar sobre las biopelículas, para disminuir la colonización por *S. aureus*, y para modular la respuesta a las enterotoxinas de *S. aureus*, y evaluarlos mediante ensayos clínicos bien diseñados.
2. Se tienen que estudiar de forma crítica los nuevos tratamientos para determinar cuáles son eficaces y en qué contextos se pueden utilizar. Se necesitan urgentemente ensayos controlados con placebo y con asignación al azar para investigar los efectos que tienen los antibióticos en la rinosinusitis aguda, la rinosinusitis crónica, y las reagudizaciones de esta última. Además, se le tendría que comparar con pautas con corticoides nasales como modalidad en forma de monoterapia para el tratamiento de estos cuadros patológicos.

3. Un estudio prospectivo sobre la eficacia de los macrólidos en la RSC y la PN que contase con una potencia adecuada quizá permitiría validar los efectos positivos propuestos para estos fármacos a partir de los resultados de algunas investigaciones. Se debe establecer el papel del tratamiento con antibióticos en las reagudizaciones de la RSC en pacientes bien caracterizados para identificar situaciones óptimas para su uso.
4. De igual modo, se tendrán que examinar con detalle los nuevos tratamientos introducidos en los próximos años antes de que se proceda a su adopción generalizada. En concreto, se espera que en el futuro los clínicos estén atentos a las afirmaciones propuestas sin el apoyo de ensayos clínicos prospectivos y dotados de una potencia adecuada.
5. La cirugía probablemente continuará desempeñando algún papel en el tratamiento de la RSC y la PN. En el futuro, los estudios deberán centrarse, más que en tratar de demostrar que un tratamiento es mejor que otro, en analizar poblaciones de pacientes seleccionados o situaciones específicas para ofrecer al clínico unas guías que le permitan un uso racional de las opciones médicas y/o quirúrgicas como parte de un plan terapéutico exhaustivo e individualizado según el estadio de la enfermedad y las necesidades del paciente.
6. La mayoría de los cuestionarios sobre CdV y síntomas específicos se han diseñado para su aplicación en pacientes estadounidenses, de modo que se tienen que validar en la población europea.
7. Se debe investigar más la relación entre los tramos superior e inferior del tracto respiratorio para conocer mejor la fisiopatología de la inflamación y las posibilidades terapéuticas.

15. Glosario de términos

Antrostomía en el meato medio: abertura hacia el seno maxilar a través de la pared lateral del meato medio.

Cacosmia: sensación de olor desagradable, con frecuencia a podrido o a materia fecal.

Cirugía convencional: tipo de intervenciones que ya se llevaban a cabo antes de la introducción de las técnicas endoscópicas de cirugía sinusal (p. ej., polipectomía, antrostomía en el meato inferior, intervención de Caldwell-Luc, técnica de Denker, frontoetmoidectomía externa).

Cirugía endonasal: cualquier intervención llevada a cabo a través de las fosas nasales.

Cirugía funcional: intervención en la que se pretenden recuperar funciones (p. ej., restitución del aclaramiento mucociliar, mejora del sentido del olfato).

Complejo ostiomeatal: área del meato medio en la que drenan los senos maxilares y frontales y las celdas etmoidales anteriores.

Complicaciones orbitarias:

Celulitis periorbitaria: inflamación del párpado y de la conjuntiva.

Enfisema orbitario: presencia de aire en los tejidos blandos del ojo.

Enoftalmía: retracción anormal del globo ocular en la órbita.

Equimosis: área de coloración anómala de la piel de origen hemorrágico.

Miosferulosis: reacción granulomatosa frente a cuerpo extraño en los tejidos blandos debido a la extravasación de parafina o de aceites.

Corticoide tópico: instilación intranasal tópica de una preparación de corticoides.

Empedrado: aspecto irregular y accidentado de la superficie de la mucosa que se observa habitualmente tras el tratamiento quirúrgico de los pólipos.

Meato medio: región de la pared externa de la fosa nasal que se encuentra en situación lateral en relación con el cornete medio.

Pansinusitis: afectación de todos los senos paranasales, normalmente visible radiológicamente.

Patógeno: cualquier organismo capaz de inducir enfermedades.

Polipectomía simple: extirpación quirúrgica de los pólipos situados en la cavidad nasal sin intervención adicional sobre los senos paranasales.

Resfriado común: Rinosinusitis vírica aguda.

Rinitis medicamentosa: patología asociada al uso de descongestionantes intranasales que cursa con atrofia de la mucosa nasal.

Rinorrea: cualquier secreción nasal. Puede dirigirse a la parte anterior (rinorrea anterior) o posterior (rinorrea posterior o posnasal) de las fosas nasales.

Rinosinusitis: inflamación de las fosas nasales y de los senos paranasales.

Rinosinusitis crónica (RSC): cuadro de más de 12 semanas de duración que cursa con dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser o bien bloqueo/obstrucción/congestión nasal o bien secreción nasal (rinorrea anterior/posterior):

± dolor/sensación de presión facial;

± pérdida total o parcial del sentido del olfato.

Se puede acompañar o no de poliposis nasal.

Rinosinusitis aguda no vírica (RSA): episodio de inicio súbito que cursa con un aumento de la sintomatología al cabo de cinco días o con persistencia de los síntomas al cabo de 10 días, y que no se mantiene durante más de 12 semanas.

Rinosinusitis aguda vírica: episodio de inicio súbito en el que los síntomas se mantienen durante menos de 10 días.

Secreción mucopurulenta: mezcla de mucosidad opaca y de color anómalo que no llega a ser pus.

Tratamiento:

Pauta corta de tratamiento: normalmente de dos o menos semanas de duración.

Pauta larga de tratamiento: normalmente de 12 ó más semanas de duración.

Yatrógena: se dice de una alteración inducida involuntariamente por un médico, normalmente en el curso de una intervención terapéutica.

16. Información sobre instrumentos para la evaluación de la CdV

16.1. Instrumentos para la evaluación del estado de salud general

- SF-36: www.sf-36.org
- Euro-QOL: www.euroqol.org
- SF-12 (derivado del SF-36): www.sf-36.org
- *Quality of Well-Being Scale*: jharvey@ucsd.edu
- *Glasgow Benefit Inventory*: www.ihr.mrc.ac.uk/scottish/products/ghsq.php
- Cuestionario de dolor de Mc-Gill: Ronald Melzack, *Department of Psychology*, McGill University, 1205 Dr. Penfield Avenue, Montreal, Que. H3A 1B1, Canadá

16.2. Instrumentos para la evaluación del estado de salud relacionado con enfermedades específicas

- RSOM-31: Jay Piccirillo, piccirij@msnotes.wustl.edu
- SNOT-20 (derivado del RSOM-31): Jay Piccirillo, piccirij@msnotes.wustl.edu
- SNOT-16 (derivado del SNOT-20): Eric Anderson, *Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, University of Washington School of Medicine, Box 356515, Seattle, WA 98195-6515, EE.UU.
- RSDI: Michael Benninger, *Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, Henry Ford Hospital, 2799 W Grand Blvd, Detroit, MI 48202, EE.UU.
- RQLQ: www.qoltech.co.uk
- RSUI: D.A. Revicki, revicki@medtap.com
- SN-5: David Kay, davidkay@pol.net
- RhinoQol: Steven Atlas, satlas@partners.org

17. Revisión de las pruebas olfatorias publicadas

<i>Autor(es)</i>	<i>Año</i>	<i>Nombre de la prueba</i>	<i>Tiempo para la realización de la prueba</i>	<i>País</i>	<i>Tamaño de la muestra</i>	<i>Prueba y repetición</i>	<i>Diferencias entre los sujetos</i>	<i>Método</i>
Cain ⁽¹⁰⁸¹⁻¹⁰⁸³⁾	1983 1988 1989	CCCRC	35 min	EE.UU.	>700		Edad, sexo, enfermedades, trastornos olfatorios	1/ Umbral. N-butanol. 2-AFC, 4 correctas en una fila. Orificios nasales separados. Olores en ampollas para apretar. 2/ Identificación. 10 olores (puntuación en &+1). Elección forzada entre 20 (ó 16) descriptores. Olores en tarros. Orificios nasales separados. Retroalimentación.
Doty y cols. ⁽¹⁰⁸⁴⁾	1984 (a,b) 1985	UPSIT	15 min	EE.UU.	>3.000	$r = 0,981$	Edad, sexo, nivel cultural, tabaquismo, enfermedades, trastornos olfatorios, simulación	Identificación de 40 olores encapsulados. 4-AFC. Técnica de rascar y oler.
Wright ⁽¹⁰⁸⁵⁾	1987	<i>Odourant Confusion Matrix</i> (OCM, Matriz de Confusión de Odorantes)	15 min.	EE.UU.	480		Enfermedades	Identificación de diez olores, cada uno de los cuales se presenta una sola vez (100 estímulos, ó 121 si se añade un blanco) Elección forzada de una lista de diez nombres. Patrón de identificación y de confusión de los odorantes.
Kurtz y cols. ⁽¹⁰⁸⁶⁾	2001							
Hendriks ⁽¹⁰⁸⁷⁾	1988	GITU		Holanda	221		Edad, sexo, trastornos olfatorios	Identificación de 18 ó 36 olores. Elección forzada entre cuatro alternativas o bien en una lista de 24 para identificar 18 olores. Olores "de la vida diaria". Olores en tarros.
Corwin ⁽¹⁰⁸⁸⁾	1989 1992	YN-OIT		EE.UU.			Edad, enfermedades	Basado en 20 olores UPSIT. Asignación de <i>sí</i> o <i>no</i> a un descriptor para un olor propuesto.
Takagi ⁽¹⁰⁸⁹⁾	1989	Olfatómetro T&T		Japón	> 1.000		Trastornos olfatorios	Umbral de detección y reconocimiento para cinco odorantes. Olores en tiras o papeles de filtro. Orificios nasales separados.
Anderson y cols.	1992	SDOIT		EE.UU.	Niños de corta edad		Edad	Identificación de diez olores. Elección forzada con el uso de una serie de 20 estímulos visuales. Olores en tarros.
Eloit y Trotier ⁽¹⁰⁹⁰⁾	1994			Francia	84		Trastornos olfatorios, enfermedades	Olores en ampollas. 1/ Umbral para cinco odorantes. 2/ Identificación de seis odorantes. Olores en ampollas.
Doty y cols. ^(1091, 1092)	1995 1996	CC-SIT MOD-SIT	5min	EE.UU. Europa Asia	>3.000	$r = 0,71$	Edad, sexo, trastornos olfatorios	Identificación de 12 olores encapsulados. 4-AFC. Técnica de rascar y oler.

<i>Autor(es)</i>	<i>Año</i>	<i>Nombre de la prueba</i>	<i>Tiempo para la realización de la prueba</i>	<i>País</i>	<i>Tamaño de la muestra</i>	<i>Prueba y repetición</i>	<i>Diferencias entre los sujetos</i>	<i>Método</i>
Kobal y cols. ⁽¹⁰⁹³⁾	1996		5 min.	Alemania	152	$r = 0,73$	Sexo, trastornos olfatorios, edad	Identificación de siete olores en plumas. Elección forzada entre cuatro alternativas.
Robson y cols. ⁽¹⁰⁹⁴⁾	1996	Prueba de olfato combinada		Reino Unido y Nueva Zelanda	227		Trastornos olfatorios	1/ Umbral para el n-butanol. Olores en recipientes de plástico. 2/ Identificación de nueve olores. 4-AFCE. Olores en tarros.
Hummel y cols. ⁽¹⁰⁹⁵⁾ Kobal y cols. ⁽¹⁰⁹⁶⁾	1997 2000	<i>Sniffin'</i> - <i>Stricks</i>		Alemania, Suiza, Austria, Australia, Italia, EE.UU.	>1.000	$r = 0,72$	Edad, trastornos olfatorios	Olores en plumas. 1/ Umbral para el n-butanol. Paradigma de elección forzada triple. Método en escalera simple. 2/ Discriminación: 16 grupos de tres odorantes. Identificación de la pluma con el olor diferente. Elección forzada. 3/ Identificación: 16 olores. 4-AFC
Davidson y Murphy ⁽¹⁰⁹⁷⁾	1997	AST	5 min	EE.UU.	100		Trastornos olfatorios	Detección de isopropanol. Determinación a distancia de la nariz.
Ahlskog y cols. ⁽¹⁰⁹⁸⁾	1998	CA-UPSIT		Guamanianos Chamorros	57		Enfermedades neurodegenerativas Nivel cultural	Identificación de 20 olores encapsulados. 4-AFC. Técnica de rascar y oler.
Nordin ⁽¹⁰⁹⁹⁾	1998	SOIT	15 min	Suecia Finlandia	>600	$r = 0,79$	Edad, sexo, trastornos olfatorios	Identificación de 16 olores en ampollas. 4-AFC.
Kremer y cols. ⁽¹¹⁰⁰⁾	1998		4 min	Alemania Holanda	>200		Hyposmia.	Pulverización de seis sustancias olorosas en la boca abierta. Olores en pulverizadores nasales.
McCaffre y cols. ⁽¹¹⁰¹⁾	2000	PST		EE.UU.	40		Discriminación entre demencia de tipo Alzheimer y depresión mayor	Identificación de tres olores encapsulados. 4AFC. Técnica de rascar y oler.
Kobal y cols. ⁽¹¹⁰²⁾	2001	Prueba "aleatoria"	10 min	Alemania	273	$r = 0,71$	Sexo, trastornos olfatorios	Etiquetado de 16 concentraciones de 2 olores presentados al azar.
Hummel y cols. ⁽¹¹⁰³⁾	2001	Prueba de identificación de olores en cuatro minutos	4 min	Alemania	1.012	$r = 0,78$	Edad, trastornos olfatorios	Identificación de 12 olores. 4-AFC. Olores en plumas.
Cardesin y cols., ⁽¹¹⁰⁴⁾	2006	<i>Barcelona Smell Test-24</i> (BAST-24) (Prueba de Olfato de Barcelona-24)		España	120			24 olores con puntuación de la detección, la identificación, y la elección forzada por el olfato.

18. Bibliografía

- Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C. Impact of rhinosinusitis in health care delivery: the Quebec experience. *J Otolaryngol.* 2001;30(2):93-7.
- Goetzl RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. *J Occup Environ Med.* 2003;45(1):5-14.
- Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, Rinehart CS, Gergen PJ, Kaliner M, et al. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(3 Pt 1):408-14.
- Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, Ambrose PG, Benninger MS, Hadley JA, et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Jan;130(1 Suppl):1-45.
- Report of the Rhinosinusitis Task Force Committee Meeting. Alexandria, Virginia, August 17, 1996. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Sep;117(3 Pt 2):S1-68.
- Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Nov;118(5 Suppl):S17-61.
- Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery.* 2004;131(6 SUPPL.):S1-S62.
- Fokkens W, Lund V, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol Suppl.* 2005(18):1-87.
- Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, et al. EAAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy.* 2005;60(5):583-601.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Bmj.* 1996 Jan 13;312(7023):71-2.
- Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *Bmj.* 1999 Feb 27;318(7183):593-6.
- New guidelines for sinusitis target prescribing practices. *Dis Manag Advis.* 2004 Mar;10(3):27-30.
- Bachert C, Hormann K, Mosges R, Rasp G, Riechelmann H, Muller R, et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy.* 2003;58(3):176-91.
- Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding GK, VJ L. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2007;in press.
- Winstead W. Rhinosinusitis. *Prim Care.* 2003;30(1):137-54.
- Slavin RG. Nasal polyps and sinusitis. *Jama.* 1997;278(22):1849-54.
- Sturgess JM, Chao J, Wong J, Aspin N, Turner JA. Cilia with defective radial spokes: a cause of human respiratory disease. *N Engl J Med.* 1979;300(2):53-6.
- Bhattacharyya NI. The role of infection in chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002;2(6):500-6.
- Zacharek MA, Krouse JH. The role of allergy in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;11(3):196-200.
- Jones NS. CT of the paranasal sinuses: a review of the correlation with clinical, surgical and histopathological findings. *Clin Otolaryngol.* 2002;27(1):11-7.
- Jones NS, Strobl A, Holland I. A study of the CT findings in 100 patients with rhinosinusitis and 100 controls. *Clin Otolaryngol.* 1997;22(1):47-51.
- Steinke JW, Bradley D, Arango P, Crouse CD, Frierson H, Kountakis SE, et al. Cysteinyl leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis-nasal polyposis: importance to eosinophilia and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2):342-9.
- Ichimura K, Shimazaki Y, Ishibashi T, Higo R. Effect of new macrolide roxithromycin upon nasal polyps associated with chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx.* 1996;23:48-56.
- Dykewicz MS. 7. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2 Suppl):S520-9.
- Vento SI, Ertama LO, Hytonen ML, Wolff CH, Malmberg CH. Nasal polyposis: clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85(3):209-14.
- Bachert C, Van Cauwenberge PBI. Inflammatory mechanisms in chronic sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1997;51(4):209-17.
- Berger G, Kattan A, Bernheim J, Ophir DI. Polypoid mucosa with eosinophilia and glandular hyperplasia in chronic sinusitis: a histopathological and immunohistochemical study. *Laryngoscope.* 2002;112(4):738-45.
- Rudack C, Stoll W, Bachert C. Cytokines in nasal polyposis, acute and chronic sinusitis. *Am J Rhinol.* 1998;12(6):383-8.
- Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Bean DK, Song YL, Schotman E, et al. Eosinophil infiltration in nonallergic chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (CHS/NP) is associated with endothelial VCAM-1 upregulation and expression of TNF-alpha. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1996;15(4):443-50.
- Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasruef Z, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96(4):537-44.
- Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack CI. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(6 Pt 1):837-42.
- Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol.* 1999;28(4):717-22.
- Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc.* 1996;17(5):243-9.
- Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1977;59(1):17-21.
- Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy.* 1971;29(12):631-4.
- van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen ML, Bartelds AI, Peters MF, van der Plas SM, Wilbrink B. A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in The Netherlands. *Clin Infect Dis.* 2005 Aug 15;41(4):490-7.
- Gwaltney JM, Jr., Jones JG, Kennedy DW. Medical management of sinusitis: educational goals and management guidelines. The International Conference on sinus Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1995;167:22-30.
- Leggett JE. Acute sinusitis. When--and when not--to prescribe antibiotics. *Postgrad Med.* 2004 Jan;115(1):13-9.
- Lindbaek M. Acute sinusitis: guide to selection of antibacterial therapy. *Drugs.* 2004;64(8):805-19.
- Williams Jr JW, Aguilar C, Cornell J, Chiquette E, Dolor RJ, Makela M, Holleman DR, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(4).
- Varonen H, Savolainen S, Kunnamo I, Heikkinen R, Revonta M. Acute rhinosinusitis in primary care: a comparison of symptoms, signs, ultrasound, and radiography. *Rhinology.* 2003 Mar;41(1):37-43.
- Engels EA, Terrin N, Barza M, Lau J. Meta-analysis of diagnostic tests for acute sinusitis. *J Clin Epidemiol.* 2000 Aug;53(8):852-62.
- Giesbers HrNo-IVTV, Nationale Atlas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, < Gezondheid/Ziekten en aandoeningen/Ziekten van de ademhalingswegen, 27 september 2002. Neusbijholte ontsteking 1995-1999. 2002 [cited; Available from: <http://www.zorgatlas.nl>
- Gijssen R, Poos M. Nationaal Kompas. 2003 [cited; Available from: <http://www.zorgatlas.nl>
- Gwaltney JM, Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis.* 1996;23(6):1209-23; quiz 24-5.

46. Berg O, Carenfelt C, Kronvall G. Bacteriology of maxillary sinusitis in relation to character of inflammation and prior treatment. *Scand J Infect Dis.* 1988;20(5):511-6.
47. Felmingham D, Feldman C, Hryniewicz W, Klugman K, Kohno S, Low DE, et al. Surveillance of resistance in bacteria causing community-acquired respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(Suppl 2):12-42.
48. Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50(Suppl S1):49-59.
49. Klossek JM, Chidiac C, Serrano E. Current position of the management of community-acquired acute maxillary sinusitis or rhinosinusitis in France and literature review. *Rhinology.* 2005;43(SUPPL. 19):1-33.
50. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet.* 2001;357(9271):1851-3.
51. Benninger M, Brook I, Farrell DJ. Disease severity in acute bacterial rhinosinusitis is greater in patients infected with *Streptococcus pneumoniae* than in those infected with *Haemophilus influenzae*. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Oct;135(4):523-8.
52. Pedersen M, Sakakura Y, Winther B, Brofeldt S, Mygind N. Nasal mucociliary transport, number of ciliated cells, and beating pattern in naturally acquired common colds. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1983;128 (Pt 1):355-65.
53. Hinni ML, McCaffrey TV, Kasperbauer JL. Early mucosal changes in experimental sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992 Oct;107(4):537-48.
54. Kaliner M. Treatment of sinusitis in the next millennium. *Allergy Asthma Proc.* 1998;19(4):181-4.
55. Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117(3 Pt 2):S1-7.
56. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy.* 1989;44(2):116-22.
57. Alho OP, Karttunen TJ, Karttunen R, Tuokko H, Koskela M, Suramo I, et al. Subjects with allergic rhinitis show signs of more severely impaired paranasal sinus functioning during viral colds than nonallergic subjects. *Allergy.* 2003 Aug;58(8):767-71.
58. Hinriksdottir I, Melen I. Allergic rhinitis and upper respiratory tract infections. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1994;515:30-2.
59. Newman LJ, Platts-Mills TA, Phillips CD, Hazen KC, Gross CW. Chronic sinusitis. Relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia. *Jama.* 1994;271(5):363-7.
60. Emanuel IA, Shah SB. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123(6):687-91.
61. Iwens P, Clement PA. Sinusitis in allergic patients. *Rhinology.* 1994;32(2):65-7.
62. Naclerio RM, deTineo ML, Baroody FM. Ragweed allergic rhinitis and the paranasal sinuses. A computed tomographic study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123(2):193-6.
63. Moser FG, Panush D, Rubin JS, Honigsberg RM, Sprayregen S, Eisig SB. Incidental paranasal sinus abnormalities on MRI of the brain. *Clin Radiol.* 1991 Apr;43(4):252-4.
64. Lloyd GA. CT of the paranasal sinuses: study of a control series in relation to endoscopic sinus surgery. *J Laryngol Otol.* 1990;104(6):477-81.
65. Havas TE, Motbey JA, Gullane PJ. Prevalence of incidental abnormalities on computed tomographic scans of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988;114(8):856-9.
66. Patel K, Chavda SV, Violaris N, Pahor AL. Incidental paranasal sinus inflammatory changes in a British population. *J Laryngol Otol.* 1996 Jul;110(7):649-51.
67. Zinreich SJ, Kennedy DW, Kumar AJ, Rosenbaum AE, Arrington JA, Johns ME. MR imaging of normal nasal cycle: comparison with sinus pathology. *J Comput Assist Tomogr.* 1988 Nov-Dec;12(6):1014-9.
68. Holzmann D, Willi U, Nadal D. Allergic rhinitis as a risk factor for orbital complication of acute rhinosinusitis in children. *Am J Rhinol.* 2001;15(6):387-90.
69. Chen CF, Wu KG, Hsu MC, Tang RB. Prevalence and relationship between allergic diseases and infectious diseases. *J Microbiol Immunol Infect.* 2001 Mar;34(1):57-62.
70. Karlsson G, Holmberg K. Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? *Acta Otolaryngol Suppl.* 1994;515:26-8; discussion 9.
71. Wise SK, Wise JC, DelGaudio JM. Association of nasopharyngeal and laryngopharyngeal reflux with postnasal drip symptomatology in patients with and without rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology.* 2006;20(3):283-9.
72. Dinis PB, Martins ML, Subtil J. Does *Helicobacter pylori* play a role in upper respiratory tract inflammation? A case report. *Ear Nose Throat J.* 2005 Apr;84(4):238-40.
73. Skoulas IG, Helidonis E, Kountakis SE. Evaluation of sinusitis in the intensive care unit patient. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Apr;128(4):503-9.
74. Rouby JJ, Poete P, Martin de Lassale E, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V, et al. Prevention of gram negative nosocomial bronchopneumonia by intratracheal colistin in critically ill patients. Histologic and bacteriologic study. *Intensive Care Med.* 1994;20(3):187-92.
75. Holzapfel L. Nasal vs oral intubation. *Minerva Anestesiol.* 2003 May;69(5):348-52.
76. van Zanten AR, Dixon JM, Nipshagen MD, de Bree R, Girbes AR, Polderman KH. Hospital-acquired sinusitis is a common cause of fever of unknown origin in orotracheally intubated critically ill patients. *Crit Care.* 2005 Oct 5;9(5):R583-90.
77. Le Moal G, Lemerre D, Grollier G, Desmont C, Klossek JM, Robert R. Nosocomial sinusitis with isolation of anaerobic bacteria in ICU patients. *Intensive Care Med.* 1999 Oct;25(10):1066-71.
78. Degano B, Genestal M, Serrano E, Rami J, Arnal JF. Effect of treatment on maxillary sinus and nasal nitric oxide concentrations in patients with nosocomial maxillary sinusitis. *Chest.* 2005 Sep;128(3):1699-705.
79. Collins JG. Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992. *Vital Health Stat 10.* 1997(194):1-89.
80. Blackwell DCJ, Coles R. Summary health statistics for US adults: National Health Interview Survey 1997. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat.* 2002;10(205):15.
81. Shashy RG, Moore EJ, Weaver A. Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Mar;130(3):320-3.
82. Hughes RG, Jones NS. The role of nasal endoscopy in outpatient management. *Clin Otolaryngol.* 1998;23(3):224-6.
83. Bhattacharyya N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2006 Jul;116(7 Pt 2 Suppl 110):1-22.
84. Bonfils P, Nores JM, Halimi P, Avan P, Le Bihan C, Landais P. Correlation between nasosinus symptoms and topographic diagnosis in chronic rhinosinusitis. *Annals of Otolaryngology & Laryngology.* 2005;114(1 I):74-83.
85. Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope.* 2003;113(7):1199-205.
86. Greisner WA, 3rd, Settupane GA. Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy Asthma Proc.* 1996;17(5):283-6.
87. Gordts F, Clement, P.A.R., Buisseret, T. Prevalence of sinusitis signs in a non-ENT population. *Otorhinolaryngology.* 1996;58:315-9.
88. Ahsan SF, Jumans S, Nunez DA. Chronic rhinosinusitis: a comparative study of disease occurrence in North of Scotland and Southern Caribbean otolaryngology outpatient clinics over a two month period. *Scott Med J.* 2004 Nov;49(4):130-3.
89. Al-Rawi MM, Edelstein DR, Erlandson RAI. Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: a clinicopathologic and electron microscopic study. *Laryngoscope.* 1998;108(12):1816-23.
90. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clin Otolaryngol.* 2000;25(1):19-22.
91. Rowe-Jones JM, Shembekar M, Trendell-Smith N, Mackay IS. Polypoidal rhinosinusitis in cystic fibrosis: a clinical and histopathological study. *Clin Otolaryngol.* 1997;22(2):167-71.

92. Rowe-Jones JM, Trendell-Smith N, Shembekar M, Mackay IS. Polypoid rhinosinusitis in patients with host defence deficiencies: cellular infiltration and disease severity. *Rhinology*. 1997;35(3):113-7.
93. Wojtczak HA, Kerby GS, Wagener JS, Copenhaver SC, Gotlin RW, Riches DW, et al. Beclomethasone dipropionate reduced airway inflammation without adrenal suppression in young children with cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Oct;32(4):293-302.
94. Krause HF. Allergy and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;128(1):14-6.
95. Jones NS, Carney AS, Davis A. The prevalence of allergic rhinosinusitis: a review. *J Laryngol Otol*. 1998 Nov;112(11):1019-30.
96. Bailey B. The impact of pollution on the upper alimentary and respiratory tracts. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;106:736-40.
97. Stammberger H. *Functional endoscopic sinus surgery*. Philadelphia: B.C. Decker; 1991.
98. Slavin RG. Sinusitis in adults and its relation to allergic rhinitis, asthma, and nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82(5 Pt 2):950-6.
99. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Meyers A, Stephens JK, Barkans J, et al. Chronic hyperplastic sinusitis: association of tissue eosinophilia with mRNA expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(1 Pt 1):39-48.
100. Rachelefsky GS, Goldberg M, Katz RM, Boris G, Gyepes MT, Shapiro MJ, et al. Sinus disease in children with respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1978;61(5):310-4.
101. Shapiro GG. Role of allergy in sinusitis. *Pediatr Infect Dis*. 1985;4(6 Suppl):S55-9.
102. Shapiro GG, Virant FS, Furukawa CT, Pierson WE, Bierman CW. Immunologic defects in patients with refractory sinusitis. *Pediatrics*. 1991;87(3):311-6.
103. Beninger M. Rhinitis, sinusitis and their relationship to allergies. *Am J Rhinol*. 1992;6:37-43.
104. Grove R, Farrior, J. Chronic hyperplastic sinusitis in allergic patients: a bacteriologic study of 200 operative cases. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;11:271-6.
105. Friedman WH. Surgery for chronic hyperplastic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 1975;85(12 Pt 1):1999-2011.
106. Lane AP, Pine HS, Pillsbury HC, 3rd. Allergy testing and immunotherapy in an academic otolaryngology practice: a 20-year review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Jan;124(1):9-15.
107. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Nov;108(5 Suppl):S147-334.
108. Slavin RG. Relationship of nasal disease and sinusitis to bronchial asthma. *Ann Allergy*. 1982;49(2):76-9.
109. Juntunen K, Tarkkanen J, Makinen J. Caldwell-Luc operation in the treatment of childhood bronchial asthma. *Laryngoscope*. 1984;94(2 Pt 1):249-51.
110. Nisioka GI, Cook, P.R., Davis, W.E., McKinsey, J.P. Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;110(6):494-500.
111. Salvin RG, Cannon RE, Friedman WH, Palitang E, Sundaram M. Sinusitis and bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1980 Sep;66(3):250-7.
112. Schwartz HJ, Thompson JS, Sher TH, Ross RJ. Occult sinus abnormalities in the asthmatic patient. *Arch Intern Med*. 1987;147(12):2194-6.
113. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):73-80.
114. Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope*. 2001;111(2):233-5.
115. Porter JP, Patel AA, Dewey CM, Stewart MG. Prevalence of sinonasal symptoms in patients with HIV infection. *Am J Rhinol*. 1999 May-Jun;13(3):203-8.
116. Garcia-Rodriguez JF, Corominas M, Fernandez-Viladrich P, Monfort JL, Dicenta M. Rhinosinusitis and atopy in patients infected with HIV. *Laryngoscope*. 1999 Jun;109(6):939-44.
117. Sabini P, Josephson GD, Reisacher WR, Pincus R. The role of endoscopic sinus surgery in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Otolaryngol*. 1998;19(6):351-6.
118. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989 Sep 8;245(4922):1066-73.
119. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989 Sep 8;245(4922):1073-80.
120. Cuppens H, Marynen P, De Boeck C, Cassiman JJ. Detection of 98.5% of the mutations in 200 Belgian cystic fibrosis alleles by reverse dot-blot and sequencing of the complete coding region and exon/intron junctions of the CFTR gene. *Genomics*. 1993 Dec;18(3):693-7.
121. De Gaudemar I, Contencin P, Van den Abbeele T, Munck A, Navarro J, Narcy P. Is nasal polyposis in cystic fibrosis a direct manifestation of genetic mutation or a complication of chronic infection? *Rhinology*. 1996;34(4):194-7.
122. Kerrebijn JD, Poublon RM, Overbeek SE. Nasal and paranasal disease in adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 1992;5(10):1239-42.
123. Stern RC, Boat TF, Wood RE, Matthews LW, Doershuk CF. Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis. *Am J Dis Child*. 1982;136(12):1067-70.
124. Davidson TM, Stearns G. Extended indications for endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J*. 1994 Jul;73(7):467-8, 73-4.
125. Jorissen MB, De Boeck K, Cuppens H. Genotype-phenotype correlations for the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(5 Pt 1):1412-6.
126. Wang X, Moylan B, Leopold DA, Kim J, Rubenstein RC, Togias A, et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *Jama*. 2000;284(14):1814-9.
127. Ellegard EK. The etiology and management of pregnancy rhinitis. *Am J Respir Med*. 2003;2(6):469-75.
128. Sobol SE, Frenkiel S, Nachtigal D, Wiener D, Teblum C. Clinical manifestations of sinonasal pathology during pregnancy. *J Otolaryngol*. 2001 Feb;30(1):24-8.
129. Sorri M, Hartikainen-Sorri AL, Karja J. Rhinitis during pregnancy. *Rhinology*. 1980 Jun;18(2):83-6.
130. Zinreich SJ, Mattox, D.E., Kennedy, D.W., Chisholm, H.L., Diffley, D.M., Rosenbaum, A.E. Concha bullosa: CT evaluation. *J Comput Assist Tomogr*. 1988;12:788-4.
131. Caughey RJ, Jameson MJ, Gross CW, Han JK. Anatomic risk factors for sinus disease: fact or fiction? *Am J Rhinol*. 2005 Jul-Aug;19(4):334-9.
132. Bolger WE, Butzin CA, Parsons DS. Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 1991;101(1 Pt 1):56-64.
133. Holbrook EH, Brown CL, Lyden ER, Leopold DA. Lack of significant correlation between rhinosinusitis symptoms and specific regions of sinus computer tomography scans. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(4):382-7.
134. Wagenmann M, Naclerio RM. Complications of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(3 Pt 2):552-4.
135. Willner A, Choi SS, Vezina LG, Lazar RH. Intranasal anatomic variations in pediatric sinusitis. *Am J Rhinol*. 1997;11(5):355-60.
136. Min YG, Jung HW, Kim HS, Park SK, Yoo KY. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: results of a nationwide survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1996;253(7):435-9.
137. Yasan H, Dogru H, Baykal B, Douner F, Tuz M. What is the relationship between chronic sinus disease and isolated nasal septal deviation? *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2005;133(2):190-3.
138. Calhoun KH, Waggenspack GA, Simpson CB, Hokanson JA, Bailey BJ. CT evaluation of the paranasal sinuses in symptomatic and asymptomatic populations. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;104(4):480-3.

139. Kayalioglu G, Oyar O, Govsa F. Nasal cavity and paranasal sinus bony variations: a computed tomographic study. *Rhinology*. 2000;38(3):108-13.
140. Perez P, Sabate J, Carmona A, Catalina-Herrera CJ, Jimenez-Castellanos J. Anatomical variations in the human paranasal sinus region studied by CT. *J Anat*. 2000;197(Pt 2):221-7.
141. Bhattacharyya N. Bacterial infection in chronic rhinosinusitis: A controlled paired analysis. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(6):544-8.
142. Araujo E, Palombini BC, Cantarelli V, Pereira A, Mariante AI. Microbiology of middle meatus in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2003;17(1):9-15.
143. Brook I. Microbiology and management of sinusitis. *J Otolaryngol*. 1996;25(4):249-56.
144. Brook I. Bacteriology of chronic maxillary sinusitis in adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989;98(6):426-8.
145. Plouin-Gaudon I, Clement S, Huggler E, Chaponnier C, Francois P, Lew D, et al. Intracellular residency is frequently associated with recurrent *Staphylococcus aureus* rhinosinusitis. *Rhinology*. 2006 Dec;44(4):249-54.
146. Schubert MS. Fungal rhinosinusitis: diagnosis and therapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001;1(3):268-76.
147. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004 Apr;37(2):301-26.
148. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(9):877-84.
149. Braun H, Buzina W, Freudenschuss K, Beham A, Stammberger H. 'Eosinophilic fungal rhinosinusitis': a common disorder in Europe? *Laryngoscope*. 2003;113(2):264-9.
150. Pant H, Kette FE, Smith WB, Wormald PJ, Macardle PJ. Fungal-specific humoral response in eosinophilic mucus chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2005;115(4):601-6.
151. Sasama J, Sherris DA, Shin SH, Kephart GM, Kern EB, Ponikau JU. New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*. 2005;13(1):2-8.
152. Shin SH, Ponikau JU, Sherris DA, Congdon D, Frigas E, Homburger HA, et al. Chronic rhinosinusitis: An enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2004;114(6):1369-75.
153. Ragab A, Clement P, Vincken W, Nolard N, Simones F. Fungal cultures of different parts of the upper and lower airways in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2006 Mar;44(1):19-25.
154. Murr AH, Goldberg AN, Vesper S. Fungal speciation using quantitative polymerase chain reaction (QPCR) in patients with and without chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006;116(8):1342-8.
155. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Podbielski A, Riechelmann H. Effect of nasal antifungal therapy on nasal cell activation markers in chronic rhinosinusitis. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*. 2006;132(7):743-7.
156. Ebbens FA, Scadding GK, Badia L, Hellings PW, Jorissen M, Mullol J, et al. Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Nov;118(5):1149-56.
157. Lee JT, Kennedy DW, Palmer JN, Feldman M, Chiu AG. The incidence of concurrent osteitis in patients with chronic rhinosinusitis: A clinicopathological study. *American Journal of Rhinology*. 2006;20(3):278-82.
158. Kennedy DW, Senior BA, Gannon FH, Montone KT, Hwang P, Lanza DC. Histology and histomorphometry of ethmoid bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 1998;108(4 Pt 1):502-7.
159. Khalid AN, Hunt J, Perloff JR, Kennedy DW. The role of bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2002;112(11):1951-7.
160. Perloff JR, Gannon FH, Bolger WE, Montone KT, Orlandi R, Kennedy DW. Bone involvement in sinusitis: an apparent pathway for the spread of disease. *Laryngoscope*. 2000;110(12):2095-9.
161. Raynal M, Peynegre R, Beautru R, Coste A. [Sinus mucocoeles and surgery in iatrogenic diseases]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1999 May;116(2):85-91.
162. Gutman M, Houser S. Iatrogenic maxillary sinus recirculation and beyond. *Ear Nose Throat J*. 2003 Jan;82(1):61-3.
163. Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. Detection of *Helicobacter pylori* in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 2003;113(9):1557-63.
164. Ozdek A, Cirak MY, Samim E, Bayiz U, Safak MA, Turet S. A possible role of *Helicobacter pylori* in chronic rhinosinusitis: a preliminary report. *Laryngoscope*. 2003;113(4):679-82.
165. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112(7):625-9.
166. el Hasnaoui A, Jankowski R, Serrano E, Pribil C, Neukirch F, Klossek JM. Evaluation of a diagnostic questionnaire for nasal polyposis: an observational, cross-sectional study. *Rhinology*. 2004 Mar;42(1):1-7.
167. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: A cross-sectional, case-control study. *Allergy*. 2005;60(2):233-7.
168. Johansson L, Bramerson A, Holmberg K, Melen I, Akerlund A, Bende M. Clinical relevance of nasal polyps in individuals recruited from a general population-based study. *Acta Otolaryngol*. 2004 Jan;124(1):77-81.
169. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps. *Laryngoscope*. 1991;101(3):305-12.
170. Larsen PL, Tos M. Site of origin of nasal polyps. Transcranially removed naso-ethmoidal blocks as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Rhinology*. 1995;33(4):185-8.
171. Larsen P, Tos M. Anatomic site of origin of nasal polyps: endoscopic nasal and paranasal sinus surgery as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Am J Rhinol*. 1996;10:211-6.
172. Drake-Lee A. Nasal polyps. In: Mygind N, Naclerio RM, editor. *Allergic and non-allergic rhinitis*. Copenhagen: Munksgaard; 1993.
173. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 2002;122(2):179-82.
174. Settipane GA, Chafee, F.H. Nasal polyps in asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1977;59:17-21.
175. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. In: Settipane G, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M, editor. *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997. p. 97-104.
176. Larsen K, Tos M. A long-term follow-up study of nasal polyp patients after simple polypectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1997;254(Suppl 1):S85-8.
177. Rugina M, Serrano E, Klossek JM, Crampette L, Stoll D, Bebear JP, et al. Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France; the ORLI group experience. *Rhinology*. 2002;40(2):75-9.
178. Collins MM, Pang YT, Loughran S, Wilson JA. Environmental risk factors and gender in nasal polyposis. *Clin Otolaryngol*. 2002;27(5):314-7.
179. Drake-Lee AB, Lowe D, Swanston A, Grace A. Clinical profile and recurrence of nasal polyps. *J Laryngol Otol*. 1984;98(8):783-93.
180. Moloney JR. Nasal polyps, nasal polypectomy, asthma, and aspirin sensitivity. Their association in 445 cases of nasal polyps. *J Laryngol Otol*. 1977;91(10):837-46.
181. Larsen K, Tos M. Clinical course of patients with primary nasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 1994;114(5):556-9.
182. Settipane G. Epidemiology of nasal polyps. In: Settipane G, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M, editor. *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997. p. 17-24.
183. Hosemann W, Gode U, Wagner W. Epidemiology, pathophysiology of nasal polyposis, and spectrum of endonasal sinus surgery. *Am J Otolaryngol*. 1994;15(2):85-98.
184. Bunnag C, Pacharee P, Vipulakom P, Siriyananda C. A study of allergic factor in nasal polyp patients. *Ann Allergy*. 1983;50(2):126-32.
185. Kern R, Schenck H-P. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J Allergy*. 1993;4:483.
186. Delaney JC. Aspirin idiosyncrasy in patients admitted for nasal polypectomy. *Clin Otolaryngol*. 1976;1(1):27-30.

187. Blumstein GI, Tuft LI. Allergy treatment in recurrent nasal polyposis: its importance and value. *Am J Med Sci.* 1957;234(3):269-80.
188. English G. Nasal polyposis. In: GM E, editor. *Otolaryngology.* Philadelphia: Harper and Row; 1985. p. 1-30.
189. Pepys J, Duveen GE. Negative skin tests in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Int Arch Allergy Immunol.* 1951;2:147-60.
190. Drake-Lee AB. Histamine and its release from nasal polyps: preliminary communication. *J R Soc Med.* 1984;77(2):120-4.
191. Liu CM, Shun CT, Hsu MM. Lymphocyte subsets and antigen-specific IgE antibody in nasal polyps. *Ann Allergy.* 1994;72(1):19-24.
192. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge PI. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(4):607-14.
193. Collins MM, Loughran S, Davidson P, Wilson JA. Nasal polyposis: prevalence of positive food and inhalant skin tests. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Nov;135(5):680-3.
194. Pang YT, Eskici O, Wilson JA. Nasal polyposis: role of subclinical delayed food hypersensitivity. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(2):298-301.
195. Downing E, Brame S, Settupane GA. Bronchial reactivity in patients with nasal polyposis before and after polypectomy. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;69(2):102.
196. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J.* 2000;16(3):432-6.
197. Settupane GA, Chafee FH, Klein DE. Aspirin intolerance. II. A prospective study in an atopic and normal population. *J Allergy Clin Immunol.* 1974;53(4):200-4.
198. Chafee F, Settupane GA. Aspirin intolerance. I. Frequency in an allergic population. *J Allergy Clin Immunol.* 1974;53:193-9.
199. Weber RW, Hoffman M, Raine DA, Jr., Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol.* 1979;64(1):32-7.
200. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 1977;60(5):276-84.
201. Spector SL, Wan gaard CH, Farr RS. Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1979;64(6 Pt 1):500-6.
202. Ogino S, Harada T, Okawachi I, Irifune M, Matsunaga T, Nagano T. Aspirin-induced asthma and nasal polyps. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1986;430:21-7.
203. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(1):5-13.
204. May A, Wagner D, Langenbeck U, Weber A. [Family study of patients with aspirin intolerance and rhinosinusitis]. *Hno.* 2000;48(9):650-4.
205. Moloney JR, Oliver RT. HLA antigens, nasal polyps and asthma. *Clin Otolaryngol.* 1980;5(3):183-9.
206. Zhang N, Gevaert P, van Zele T, Perez-Novo C, Patou J, Holtappels G, et al. An update on the impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis. *Rhinology.* 2005;43(3):162-8.
207. Lockey RF, Rucknagel DL, Vanselow NA. Familial occurrence of asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. *Ann Intern Med.* 1973;78(1):57-63.
208. Settupane GA. Benefit/risk ratio of aspirin. *NES Allergy Proceedings.* 1981;2:96-102.
209. Drake-Lee A. Nasal polyps in identical twins. *J Laryngol Otol.* 1992;106(12):1084-5.
210. Karjalainen J, Joki-Erkkilä VP, Hulkkonen J, Pessi T, Nieminen MM, Aromaa A, et al. The IL1A genotype is associated with nasal polyposis in asthmatic adults. *Allergy.* 2003 May;58(5):393-6.
211. Yea SS, Yang YI, Park SK, Jang WH, Lee SS, Seog DH, et al. Interleukin-4 C-590T polymorphism is associated with protection against nasal polyps in a Korean population. *Am J Rhinol.* 2006 Sep-Oct;20(5):550-3.
212. Luxenberger W, Posch U, Berghold A, Hofmann T, Lang-Loidolt D. HLA patterns in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257(3):137-9.
213. Molnar-Gabor E, Endreffy E, Rozsasi A. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. *Laryngoscope.* 2000;110(3 Pt 1):422-5.
214. Fajardo-Dolci G, Solorio-Abreu J, Romero-Alvarez JC, Zavaleta-Villa B, Cerezo-Camacho O, Jimenez-Lucio R, et al. DQA1 and DQB1 association and nasal polyposis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery.* 2006;135(2):243-7.
215. Ramirez-Anguiano J, Yamamoto-Furusho JK, Barquera R, Beltran O, Granados J. Association of HLA-DR3 and HLA-DR4 with sinonasal polyposis in Mexican Mestizos. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery.* 2006;135(1):90-3.
216. Liu Z, Kim J, Sypek JP, Wang IM, Horton H, Oppenheim FG, et al. Gene expression profiles in human nasal polyp tissues studied by means of DNA microarray. *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* 2004;114(4):783-90.
217. Wang X, Dong Z, Zhu DD, Guan B. Expression profile of immune-associated genes in nasal polyps. *Annals of Otolaryngology & Laryngology.* 2006;115(6):450-6.
218. Kim J, Hanley JA. The role of woodstoves in the etiology of nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(6):682-6.
219. Maresh MM Washburn A. Paranasal sinuses from birth to late adolescence. Clinical and roentgenographic evidence of infection. *Am J Dis Child.* 1940(60):841-61.
220. van der Veken PJ, Clement PA, Buisseret T, Desprechins B, Kaufman L, Derde MP. CT-scan study of the incidence of sinus involvement and nasal anatomic variations in 196 children. *Rhinology.* 1990;28(3):177-84.
221. Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Koivunen P, Ilkko E, Tapiainen T, et al. Paranasal sinus findings in children during respiratory infection evaluated with magnetic resonance imaging. *Pediatrics.* 2003 May;111(5 Pt 1):e586-9.
222. Bagatsch K DK, Parthenheimer F, Ritter B. Morbiditates analyse der unspezifisch-infektbedingten acute Erkrankungen der Respirationstraktes und der Mittelohrräume des Kindesalters in einem Ballungsgebiet mit modernen Wohnbedingungen. *HNO Praxis.* 1980(5):1-8.
223. Van Buchem FL, Peeters MF, Knottnerus JA. Maxillary sinusitis in children. *Clin Otolaryngol.* 1992;17(1):49-53.
224. Kakish KS, Mahafza T, Batiha A, Ekteish F, Daoud A. Clinical sinusitis in children attending primary care centers. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Nov;19(11):1071-4.
225. Celedon JC, Litonjua AA, Weiss ST, Gold DR. Day care attendance in the first year of life and illnesses of the upper and lower respiratory tract in children with a familial history of atopy. *Pediatrics.* 1999 Sep;104(3 Pt 1):495-500.
226. Chen Y, Li WX, Yu SZ, Qian WH. Chang-Ning epidemiological study of children's health: I: Passive smoking and children's respiratory diseases. *Int J Epidemiol.* 1988;17(2):348-55.
227. Samet JM. Adverse effects of smoke exposure on the upper airway. *Tob Control.* 2004 Mar;13 Suppl 1:i57-60.
228. Baier G, Stopper H, Kopp C, Winkler U, Zwirner-Baier II. [Respiratory diseases and genotoxicity in tobacco smoke exposed children]. *Laryngorhinootologie.* 2002;81(3):217-25.
229. Incaudo GA. Diagnosis and treatment of allergic rhinitis and sinusitis during pregnancy and lactation. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology.* 2004;27(2):159-77.
230. Jain SK, Tunkel DE, Bishai WR. Management of acute rhinosinusitis, bronchitis syndromes, and acute otitis media. *Advanced Studies in Medicine.* 2005;5(7):344-50.
231. Sih T. Correlation between respiratory alterations and respiratory diseases due to urban pollution. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999;49(Suppl 1):S261-7.
232. Kvaerner KJ, Tambs K, Harris JR, Mair IW, Magnus P. Otitis media: relationship to tonsillitis, sinusitis and atopic diseases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1996 Apr;35(2):127-41.
233. Krzeski A, Kapiszewska-Dzedzej D, Gorski NP, Jakubczyk I. Cystic fibrosis in rhinologic practice. *Am J Rhinol.* 2002;16(3):155-60.

234. Raman V, Clary R, Siegrist KL, Zehnbauser B, Chatila TA. Increased prevalence of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in children with chronic rhinosinusitis. *Pediatrics*. 2002;109(1):E13.
235. Sivasli E, Sirikci A, Bayazyt YA, Gumusburun E, Erbagci H, Bayram M, et al. Anatomic variations of the paranasal sinus area in pediatric patients with chronic sinusitis. *Surg Radiol Anat*. 2003;24(6):400-5.
236. Yu X, Sperling A, Blair C, Thompson K, Naclerio R. Antigen stimulation of TH2 cells augments acute bacterial sinusitis in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Aug;114(2):328-34.
237. Ramadan HH, Meek RB, Dawson GS, Spirou GA, Cuff CF, Berrebi AS. Histologic and immunologic observations of viral-induced rhinosinusitis in the mouse. *Am J Rhinol*. 2002;16(1):61-7.
238. Khoury P, Baroody FM, Klemens JJ, Thompson K, Naclerio RM. Effect of montelukast on bacterial sinusitis in allergic mice. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Sep;97(3):329-35.
239. Passariello C, Schippa S, Conti C, Russo P, Poggiali F, Garaci E, et al. Rhinoviruses promote internalisation of *Staphylococcus aureus* into non-fully permissive cultured pneumocytes. *Microbes Infect*. 2006 Mar;8(3):758-66.
240. Rudack C, Hauser U, Wagenmann M, Bachert C, Ganzer U. [Cytokine pattern in various forms of sinusitis]. *Laryngorhinootologie*. 1998;77(11):34-7.
241. Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms in a rabbit model of sinusitis. *Am J Rhinol*. 2005 Jan-Feb;19(1):1-6.
242. Min YG, Lee KS. The role of cytokines in rhinosinusitis. *J Korean Med Sci*. 2000;15(3):255-9.
243. Whiteman SC, Bianco A, Knight RA, Spiteri MA. Human rhinovirus selectively modulates membranous and soluble forms of its intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) receptor to promote epithelial cell infectivity. *J Biol Chem*. 2003 Apr 4;278(14):11954-61.
244. Engquist S, Lundberg C, Venge P. Granulocyte proteases in human maxillary sinus secretions. *Scand J Infect Dis*. 1983;15(1):119-23.
245. Westrin KM, Stiern P, Soderlund K. Microorganisms and leukocytes in purulent sinusitis: a symbiotic relationship in metabolism. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1994;515:18-21.
246. Repka-Ramirez S, Naranch K, Park YJ, Clauw D, Baraniuk JN. Cytokines in nasal lavage fluids from acute sinusitis, allergic rhinitis, and chronic fatigue syndrome subjects. *Allergy Asthma Proc*. 2002;23(3):185-90.
247. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U. Proinflammatory cytokines: measurement in nasal secretion and induction of adhesion receptor expression. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995 May-Jun;107(1-3):106-8.
248. Riechelmann H, Deutschle T, Rozsasi A, Keck T, Polzehl D, Burner H. Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2005;35(9):1186-91.
249. Roseler S, Holtappels G, Wagenmann M, Bachert C. Elevated levels of interleukins IL-1 beta, IL-6 and IL-8 in naturally acquired viral rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1995;252 Suppl 1:S61-3.
250. Greve JM, Davis G, Meyer AM, Forte CP, Yost SC, Marlor CW, et al. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell*. 1989 Mar 10;56(5):839-47.
251. Papi A, Johnston SL. Respiratory epithelial cell expression of vascular cell adhesion molecule-1 and its up-regulation by rhinovirus infection via NF-kappaB and GATA transcription factors. *J Biol Chem*. 1999 Oct 15;274(42):30041-51.
252. Sarin S, Udem B, Sanico A, Toggias A. The role of the nervous system in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Nov;118(5):999-1016.
253. Tai CF, Baraniuk JN. Upper airway neurogenic mechanisms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2(1):11-9.
254. Stiern P, Carlsoo B. Histopathological observations in chronic maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol*. 1990;110(5-6):450-8.
255. Georgitis JW, Matthews BL, Stone B. Chronic sinusitis: characterization of cellular influx and inflammatory mediators in sinus lavage fluid. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995;106(4):416-21.
256. Jankowski R, Bouchoua F, Coffinet L, Vignaud JM. Clinical factors influencing the eosinophil infiltration of nasal polyps. *Rhinology*. 2002;40(4):173-8.
257. Muluk NB, Koc C, Atasoy P. Localization of T cells and subtypes in the paranasal sinus and turbinate mucosa in patients with chronic sinusitis. *Journal of Otolaryngology*. 2004;33(4):235-42.
258. Kim J, Myers AC, Chen L, Pardoll DM, Truong-Tran QA, Lane AP, et al. Constitutive and inducible expression of b7 family of ligands by human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005 Sep;33(3):280-9.
259. Bhattacharyya N, Vyas DK, Fechner FP, Gliklich RE, Metson RL. Tissue eosinophilia in chronic sinusitis: quantification techniques. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(9):1102-5.
260. Szucs E, Ravandi S, Goossens A, Beel M, Clement PA. Eosinophilia in the ethmoid mucosa and its relationship to the severity of inflammation in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2002;16(3):131-4.
261. Zadeh MH, Banthia V, Anand VK, Huang C. Significance of eosinophilia in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2002;16(6):313-7.
262. Bernardes JF, Shan J, Tewfik M, Hamid Q, Frenkiel S, Eidelman DH. Protein nitration in chronic sinusitis and nasal polyposis: Role of eosinophils. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2004;131(5):696-703.
263. Citardi MJ, Song W, Batra PS, Lanza DC, Hazen SL. Characterization of oxidative pathways in chronic rhinosinusitis and sinonasal polyposis. *American Journal of Rhinology*. 2006;20(3):353-9.
264. Chan KH, Abzug MJ, Coffinet L, Simoes EAF, Cool C, Liu AH. Chronic rhinosinusitis in young children differs from adults: A histopathology study. *Journal of Pediatrics*. 2004;144(2):206-12.
265. Hafidh M, Harney M, Kane R, Donnelly M, Landers R, Smyth D. The role of fungi in the etiology of chronic rhinosinusitis: A prospective study. *Auris Nasus Larynx*. 2006 Oct 26.
266. Ragab A, Clement P, Vincken W. Correlation between the cytology of the nasal middle meatus and BAL in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2005;43(1):11-7.
267. Lindsay R, Slaughter T, Britton-Webb J, Mog SR, Conran R, Tadros M, et al. Development of a murine model of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2006;134(5):724-30.
268. Seiberling KA, Conley DB, Tripathi A, Grammer LC, Shuh L, Haines IG, et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis: Detection of staphylococcal exotoxins in nasal polyps. *Laryngoscope*. 2005;115(9):1580-5.
269. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy*. 2006 Nov;61(11):1280-9.
270. Polzehl D, Weschta M, Podbielski A, Riechelmann H, Rimek D. Fungus culture and PCR in nasal lavage samples of patients with chronic rhinosinusitis. *Journal of Medical Microbiology*. 2005;54(1):31-7.
271. Claeys S, De Belder T, Holtappels G, Gevaert P, Verhasselt B, Van Cauwenberge P, et al. Macrophage mannose receptor in chronic sinus disease. *Allergy*. 2004 Jun;59(6):606-12.
272. Kramer MF, Burow G, Pfrogner E, Rasp G. In vitro diagnosis of chronic nasal inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2004 Jul;34(7):1086-92.
273. Carney AS, Tan LW, Adams D, Varelias A, Ooi EH, Wormald PJ. Th2 immunological inflammation in allergic fungal sinusitis, nonallergic eosinophilic fungal sinusitis, and chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology*. 2006;20(2):145-9.
274. Rudack C, Sachse F, Alberty J. Chronic rhinosinusitis--need for further classification? *Inflamm Res*. 2004 Mar;53(3):111-7.
275. Claeys S, De Belder T, Holtappels G, Gevaert P, Verhasselt B, Van Cauwenberge P, et al. Macrophage mannose receptor in chronic sinus disease. *Allergy*. 2004;59(6):606-12.
276. Rudack C, Sachse F, Alberty J. Chronic rhinosinusitis - Need for further classification? *Inflammation Research*. 2004;53(3):111-7.

277. Seiberling KA, Grammer L, Kern RC. Chronic rhinosinusitis and superantigens. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2005;38(6):1215-36.
278. Bachert C, Wagenmann M, Rudack C, Hopken K, Hillebrandt M, Wang D, et al. The role of cytokines in infectious sinusitis and nasal polyposis. *Allergy*. 1998;53(1):2-13.
279. Rhyoo C, Sanders SP, Leopold DA, Proud D. Sinus mucosal IL-8 gene expression in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(3 Pt 1):395-400.
280. Nonoyama T, Harada T, Shinogi J, Yoshimura E, Sakakura Y. Immunohistochemical localization of cytokines and cell adhesion molecules in maxillary sinus mucosa in chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 2000;27(1):51-8.
281. Demoly P, Crampette L, Mondain M, Enander I, Jones I, Bousquet J. Myeloperoxidase and interleukin-8 levels in chronic sinusitis. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(6):672-5.
282. Takeuchi K, Yuta A, Sakakura Y. Interleukin-8 gene expression in chronic sinusitis. *Am J Otolaryngol*. 1995;16(2):98-102.
283. Suzuki H, Takahashi Y, Wataya H, Ikeda K, Nakabayashi S, Shimomura A, et al. Mechanism of neutrophil recruitment induced by IL-8 in chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(3):659-70.
284. Persson CGA EJ, Andersson M, et al. Epithelium, microcirculation and eosinophils - new aspects of the allergic airway in vivo. *Allergy*. 1997;52:241.
285. Xu R, Xu G, Shi J, Wen W. A correlative study of NF-kappaB activity and cytokines expression in human chronic nasal sinusitis. *J Laryngol Otol*. 2006 Oct 11:1-6.
286. Rudack C, Sachse F, Alberty J. Primary role of growth-related oncogene-a and granulocyte chemoattractant protein-2 as neutrophil chemoattractants in chronic rhinosinusitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2006;36(6):748-59.
287. Bradley DT, Kountakis SE. Role of interleukins and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2005;115(4):684-6.
288. Perez-Novo CA, Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2005;115(6):1189-96.
289. Furu kido K, Takeno S, Ueda T, Yajin K. Cytokine profile in paranasal effusions in patients with chronic sinusitis using the YAMIK sinus catheter with and without betamethasone. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2005;262(1):50-4.
290. Liu T, Wang BQ, Yang PC. A possible link between sinusitis and lower airway hypersensitivity: the role of Staphylococcal enterotoxin B. *Clin Mol Allergy*. 2006;4:7.
291. Damm M, Quante G, Rosenbohm J, Rieckmann R. Proinflammatory effects of Staphylococcus aureus exotoxin B on nasal epithelial cells. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Feb;134(2):245-9.
292. Vandermeer J, Sha Q, Lane AP, Schleimer RP. Innate immunity of the sinonasal cavity: expression of messenger RNA for complement cascade components and toll-like receptors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Dec;130(12):1374-80.
293. Lane AP, Truong-Tran QA, Schleimer RP. Altered expression of genes associated with innate immunity and inflammation in recalcitrant rhinosinusitis with polyps. *American Journal of Rhinology*. 2006;20(2):138-44.
294. Elhini A, Abdelwahab S, Ikeda K. Th1 and Th2 cell population in chronic ethmoidal rhinosinusitis: A chemokine receptor assay. *Laryngoscope*. 2005;115(7):1272-7.
295. Lee JH, Kang HJ, Woo JS, Chae SW, Lee SH, Hwang SJ, et al. Up-regulation of chemokine ligand 20 in chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 May;132(5):537-41.
296. Toppila-Salmi SK, Myller JP, Torckeli TVM, Muhonen JV, Renkonen JA, Rautiainen ME, et al. Endothelial L-selectin ligands in sinus mucosa during chronic maxillary rhinosinusitis. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2005;171(12):1350-7.
297. Perez-Novo CA, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Expression of eicosanoid receptors subtypes and eosinophilic inflammation: implication on chronic rhinosinusitis. *Respir Res*. 2006;7:75.
298. Watelet JB CC, Perez-Novo C, Gevaert P, van Cauwenberge P, Bachert C. TGF-beta 1 in remodeling of nasal tissue: differences between chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Am J Rhinol*. 2003;in press.
299. Watelet JB BC, Claeys C, van Cauwenberge P. Matrix Metalloproteinases MMP-7, MMP-9 and their tissue inhibitor TIMP-1: expression in chronic sinusitis versus nasal polyposis. *Allergy*. 2003;in press.
300. Watelet JB, Demetter P, Claeys C, Van Cauwenberge P, Cuvelier C, Bachert C. Neutrophil-derived metalloproteinase-9 predicts healing quality after sinus surgery. *Laryngoscope*. 2005;115(1 D):56-61.
301. Watelet JB, Claeys C, Perez-Novo C, Gevaert P, Van Cauwenberge P, Bachert C. Transforming growth factor beta1 in nasal remodeling: Differences between chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *American Journal of Rhinology*. 2004;18(5):267-72.
302. Lu X, Liu Z, Cui Y. [The protein expression difference of transforming growth factor beta1, matrix metalloproteinases 1,7,9 and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases-1 between chronic rhinosinusitis, nasal polyps and normal mucosa tissues]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2005 Jul;19(14):633-5.
303. Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Predictive and monitoring value of matrix metalloproteinase-9 for healing quality after sinus surgery. *Wound Repair Regen*. 2004 Jul-Aug;12(4):412-8.
304. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Cervin A. Effect of clarithromycin on nuclear factor-kappa B and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2004 Feb;114(2):286-90.
305. Lin A, Busaba NY. Staphylococcus aureus and endoscopic sinus surgery. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*. 2006;14(1):19-22.
306. Watelet JB, Demetter P, Claeys C, Van Cauwenberge P, Cuvelier C, Bachert C. Wound healing after paranasal sinus surgery: Neutrophilic inflammation influences the outcome. *Histopathology*. 2006;48(2):174-81.
307. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Oct;114(4):981-3.
308. Lal D, Baroody FM, Weitzel EK, DeTineo M, Naclerio RM. Total IgE levels do not change 1 year after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. *International Archives of Allergy & Immunology*. 2006;139(2):146-8.
309. Wang C, Dong Z, Guan G, Yang Z. [Expression of inducible nitric oxide synthase mRNA in epithelial cell of nasal mucosa is upregulated through Toll-like receptor-4]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2004 May;18(5):268-9.
310. Ragab SM, Lund VJ, Saleh HA, Scadding G. Nasal nitric oxide in objective evaluation of chronic rhinosinusitis therapy. *Allergy*. 2006;61(6):717-24.
311. Struben VM, Wieringa MH, F eenstra L, de Jongste JC. Nasal nitric oxide and nasal allergy. *Allergy*. 2006 Jun;61(6):665-70.
312. Baraniuk JN. Neurogenic mechanisms in rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001;1(3):252-61.
313. Bellamy JL, Cady RK, Durham PL. Salivary levels of CGRP and VIP in rhinosinusitis and migraine patients. *Headache*. 2006;46(1):24-33.
314. Kim DH, Chu HS, Lee JY, Hwang SJ, Lee SH, Lee HM. Up-regulation of MUC5AC and MUC5B mucin genes in chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Jun;130(6):747-52.
315. Viswanathan H, Brownlee IA, Pearson JP, Carrie S. MUC5B secretion is up-regulated in sinusitis compared with controls. *Am J Rhinol*. 2006 Sep-Oct;20(5):554-7.
316. Ali MS, Hutton DA, Wilson JA, Pearson JP. Major secretory mucin expression in chronic sinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2005;133(3):423-8.

317. Lee HM, Kim DH, Kim JM, Lee SH, Hwang SJ. MUC8 mucin gene up-regulation in chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004 Aug;113(8):662-6.
318. Martinez-Anton A, Debolos C, Garrido M, Roca-Ferrer J, Barranco C, Alobid I, et al. Mucin genes have different expression patterns in healthy and diseased upper airway mucosa. *Clin Exp Allergy*. 2006 Apr;36(4):448-57.
319. Martinez-Anton A, Roca-Ferrer J, Mullol J. Mucin gene expression in rhinitis syndromes. *Current Allergy & Asthma Reports*. 2006;6(3):189-97.
320. Pena A. [A medical history of Bernardo O'Higgins (1778-1842)]. *Rev Med Chil*. 1999;127(7):862-8.
321. Sun D, Matsune S, Ohori J, Fukuiwa T, Ushikai M, Kurono Y. TNF- α and endotoxin increase hypoxia-induced VEGF production by cultured human nasal fibroblasts in synergistic fashion. *Auris, Nasus, Larynx*. 2005;32(3):243-9.
322. Hu KH, Lee FP, Cheng YJ, Huang HM. Vascular endothelial growth factor and children featuring nasal polyps. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007 Jan;71(1):23-8.
323. Lee HM, Kang HJ, Woo JS, Chae SW, Lee SH, Hwang SJ. Upregulation of surfactant protein A in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006 Feb;116(2):328-30.
324. Maniscalco M, Sofia M, Weitzberg E, De Laurentiis G, Stanzola A, Rossillo V, et al. Humming-induced release of nasal nitric oxide for assessment of sinus obstruction in allergic rhinitis: pilot study. *Eur J Clin Invest*. 2004 Aug;34(8):555-60.
325. Hall-Stoodley L, Stoodley P. Biofilm formation and dispersal and the transmission of human pathogens. *Trends Microbiol*. 2005 Jan;13(1):7-10.
326. Stoodley P, Sauer K, Davies DG, Costerton JW. Biofilms as complex differentiated communities. *Annu Rev Microbiol*. 2002;56:187-209.
327. Post JC, Stoodley P, Hall-Stoodley L, Ehrlich GD. The role of biofilms in otolaryngologic infections. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Jun;12(3):185-90.
328. Harvey R, Lund V. Biofilms and chronic rhinosinusitis: systematic review of evidence, current concepts and directions for research. *Rhinology*. 45(1):3-13 2007.
329. Cryer J, Schipor I, Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms in human chronic sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2004;66(3):155-8.
330. Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms on frontal recess stents in patients with chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology*. 2004;18(6):377-80.
331. Ferguson BJ, Stolz DB. Demonstration of biofilm in human bacterial chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(5):452-7.
332. Palmer JN. Bacterial biofilms: Do they play a role in chronic sinusitis? *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2005;38(6):1193-201.
333. Ramadan HH, Sanclement JA, Thomas JG. Chronic rhinosinusitis and biofilms. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2005;132(3):414-7.
334. Sanclement JA, Webster P, Thomas J, Ramadan HH. Bacterial biofilms in surgical specimens of patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2005;115(4):578-82.
335. Bendouah Z, Barbeau J, Hamad WA, Desrosiers M. Biofilm formation by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is associated with an unfavorable evolution after surgery for chronic sinusitis and nasal polyposis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2006;134(6):991-6.
336. Bendouah Z, Barbeau J, Hamad WA, Desrosiers M. Use of an in vitro assay for determination of biofilm-forming capacity of bacteria in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2006 Sep-Oct;20(5):434-8.
337. Sanderson AR, Leid JG, Hunsaker D. Bacterial biofilms on the sinus mucosa of human subjects with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006;116(7):1121-6.
338. Zuliani G, Carron M, Gurrola J, Coleman C, Hauptert M, Berk R, et al. Identification of adenoid biofilms in chronic rhinosinusitis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2006;70(9):1613-7.
339. Taylor M. Histochemical studies on nasal polypi. *J Laryngol Otol*. 1963;77:326-41.
340. Kakoi H, Hiraide F. A histological study of formation and growth of nasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 1987;103(1-2):137-44.
341. Mygind N LT. Nasal Polyposis: an inflammatory disease and its treatment. Copenhagen: Munksgaard; 1997.
342. Stoop AE, van der Heijden HA, Bi ewenga J, van der Baan S. Eosinophils in nasal polyps and nasal mucosa: an immunohistochemical study. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91(2):616-22.
343. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, van Cauwenberge PI. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhinol*. 2000;14(5):279-90.
344. Fokkens WJ, Holm AF, Rijntjes E, Mulder PG, Vroom TM. Characterization and quantification of cellular infiltrates in nasal mucosa of patients with grass pollen allergy, non-allergic patients with nasal polyps and controls. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1990;93(1):66-72.
345. Hao J, Pang YT, Wang DY. Diffuse mucosal inflammation in nasal polyps and adjacent middle turbinate. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2006;134(2):267-75.
346. Zhang N, Holtappels G, Claeys C, Huang G, van Cauwenberge P, Bachert C. Pattern of inflammation and impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyps from southern China. *Am J Rhinol*. 2006 Jul-Aug;20(4):445-50.
347. Conley DB, Tripathi A, Seiberling KA, Schleimer RP, Suh LA, Harris K, et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis: skewing of T-cell receptor V beta-distributions in polyp-derived CD4+ and CD8+ T cells. *Am J Rhinol*. 2006 Sep-Oct;20(5):534-9.
348. Conley DB, Tripathi A, Ditto AM, Reid K, Grammer LC, Kern RC. Chronic sinusitis with nasal polyps: Staphylococcal exotoxin immunoglobulin E and cellular inflammation. *American Journal of Rhinology*. 2004;18(5):273-8.
349. Bachert C, Gevaert P, Howarth P, Holtappels G, van Cauwenberge P, Johansson SG. IgE to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in serum is related to severity of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):1131-2.
350. Jankowski R. Eosinophils in the pathophysiology of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*. 1996;116(2):160-3.
351. Sobol SE, Christodoulopoulos P, Manoukian JJ, Hauber HP, Frenkiel S, Desrosiers M, et al. Cytokine profile of chronic sinusitis in patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(11):1295-8.
352. Haas N, Hamann K, Grabbe J, Niehus J, Kunkel G, Kolde G, et al. Demonstration of the high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on Langerhans' cells of diseased nasal mucosa. *Allergy*. 1997;52(4):436-9.
353. Loesel LS. Immunopathologic study of chronic sinusitis: a proposal for atopic and non-atopic IgE-activated mast cell allergic inflammation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110(5 Pt 1):447-52.
354. Drake-Lee A, Price J. Mast cell ultrastructure in the inferior turbinate and stroma of nasal polyps. *J Laryngol Otol*. 1997;111(4):340-5.
355. Kowalski ML, Lewandowska-Polak A, Wozniak J, Ptasinska A, Jankowski A, Wagrowska-Danilewicz M, et al. Association of stem cell factor expression in nasal polyp epithelial cells with aspirin sensitivity and asthma. *Allergy*. 2005;60(5):631-7.
356. Shin SH, Lee SH, Jeong HS, Kita H. The effect of nasal polyp epithelial cells on eosinophil activation. *Laryngoscope*. 2003;113(8):1374-7.
357. Schaefer D, Meyer JE, Pods R, Pethe W, Hedderich J, Schmidt C, et al. Endothelial and epithelial expression of eotaxin-2 (CCL24) in nasal polyps. *International Archives of Allergy & Immunology*. 2006;140(3):205-14.
358. Watanabe K, Shirasaki H, Kanaizumi E, Himi T. Effects of glucocorticoids on infiltrating cells and epithelial cells of nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004 Jun;113(6):465-73.
359. Seong JK, Koo JS, Lee WJ, Kim HN, Park JY, Song KS, et al. Upregulation of MUC8 and downregulation of MUC5AC by inflammatory mediators in human nasal polyps and cultured nasal epithelium. *Acta Otolaryngol*. 2002;122(4):401-7.

360. Chen PH, Fang SY. The expression of human antimicrobial peptide LL-37 in the human nasal mucosa. *Am J Rhinol.* 2004 Nov-Dec;18(6):381-5.
361. Jahnsen FL, Brandtzaeg P, Haye R, Haraldsen G. Expression of functional VCAM-1 by cultured nasal polyp-derived microvascular endothelium. *Am J Pathol.* 1997;150(6):2113-23.
362. Wittekindt C, Hess A, Bloch W, Sultanie S, Michel O. Immunohistochemical expression of VEGF and VEGF receptors in nasal polyps as compared to normal turbinate mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2002;259(6):294-8.
363. Gosepath J, Brieger J, Lehr HA, Mann WJ. Expression, localization, and significance of vascular permeability/vascular endothelial growth factor in nasal polyps. *American Journal of Rhinology.* 2005;19(1):7-13.
364. Chen PH, Fang SY. Expression of human beta-defensin 2 in human nasal mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004 May;261(5):238-41.
365. Conley DB, Tripathi A, Seiberling KA, Suh LA, Harris KE, Paniagua MC, et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis II: analysis of T-cell receptor V beta domains in nasal polyps. *Am J Rhinol.* 2006 Jul-Aug;20(4):451-5.
366. Ramanathan M, Jr., Lee WK, Dubin MG, Lin S, Spannhake EW, Lane AP. Sinonasal epithelial cell expression of toll-like receptor 9 is decreased in chronic rhinosinusitis with polyps. *Am J Rhinol.* 2007 Jan-Feb;21(1):110-6.
367. Denburg JA, Otsuka H, Ohnisi M, Ruhno J, Bienenstock J, Dolovich J. Contribution of basophil/mast cell and eosinophil growth and differentiation to the allergic tissue inflammatory response. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1987;82(3-4):321-6.
368. Mullol J, Xaubet A, Gaya A, Roca-Ferrer J, Lopez E, Fernandez JC, et al. Cytokine gene expression and release from epithelial cells. A comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. *Clin Exp Allergy.* 1995;25(7):607-15.
369. Ohno I, Lea R, Finotto S, Marshall J, Denburg J, Dolovich J, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) gene expression by eosinophils in nasal polyposis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1991;5(6):505-10.
370. Xaubet A, Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J, Rozman M, Carrion T, et al. Comparison of the role of nasal polyp and normal nasal mucosal epithelial cells on in vitro eosinophil survival. Mediation by GM-CSF and inhibition by dexamethasone. *Clin Exp Allergy.* 1994;24(4):307-17.
371. Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol.* 1997;158(8):3902-8.
372. Ming YG LC, Rhee CS, et al. Inflammatory cytokine expression on nasal polyps developed in allergic and infectious rhinitis. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997;117:302.
373. Lee CH, Rhee CS, Min YG. Cytokine gene expression in nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1998;107(8):665-70.
374. Wagenmann M G-AM, Helmig P. Increased production of type-2 and type-1 cytokines in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(Supplement):S210.
375. Gevaert P, Bachert C, Holtappels G, Novo CP, Van Der Heyden J, Franssen L, et al. Enhanced soluble interleukin-5 receptor alpha expression in nasal polyposis. *Allergy.* 2003;58(5):371-9.
376. Bartels J, Maune S, Meyer JE, Kulke R, Schluter C, Rowert J, et al. Increased eotaxin-mRNA expression in non-atopic and atopic nasal polyps: comparison to RANTES and MCP-3 expression. *Rhinology.* 1997;35(4):171-4.
377. Jahnsen FL, Haye R, Gran E, Brandtzaeg P, Johansen FE. Glucocorticosteroids inhibit mRNA expression for eotaxin, eotaxin-2, and monocyte-chemotactic protein-4 in human airway inflammation with eosinophilia. *J Immunol.* 1999;163(3):1545-51.
378. Olze H, Forster U, Zuberbier T, Mo rawietz L, Luger EO. Eosinophilic nasal polyps are a rich source of eotaxin, eotaxin-2 and eotaxin-3. *Rhinology.* 2006;44(2):145-50.
379. Mullol J, Roca-Ferrer J, Alobid I, Pujols L, Valero A, Xaubet A, et al. Effect of desloratadine on epithelial cell granulocyte-macrophage colony-stimulating factor secretion and eosinophil survival. *Clin Exp Allergy.* 2006 Jan;36(1):52-8.
380. Shin SH, Park JY, Jeon CH, Choi JK, Lee SH. Quantitative analysis of eotaxin and RANTES messenger RNA in nasal polyps: association of tissue and nasal eosinophils. *Laryngoscope.* 2000;110(8):1353-7.
381. Symon FA, Walsh GM, Watson SR, Wardlaw AJ. Eosinophil adhesion to nasal polyp endothelium is P-selectin-dependent. *J Exp Med.* 1994;180(1):371-6.
382. Jahnsen FL, Haraldsen G, Aanesen JP, Haye R, Brandtzaeg P. Eosinophil infiltration is related to increased expression of vascular cell adhesion molecule-1 in nasal polyps. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995;12(6):624-32.
383. Tingsgaard PK, Bock T, Larsen PL, Tos M. Topical budesonide treatment reduces endothelial expression of intercellular adhesion molecules (vascular cell adhesion molecule-1 and P-selectin) and eosinophil infiltration in nasal polyps. *Acta Otolaryngol.* 1999;119(3):362-8.
384. Palframan RT, Collins PD, Severs NJ, Rothery S, Williams TJ, Rankin SM. Mechanisms of acute eosinophil mobilization from the bone marrow stimulated by interleukin 5: the role of specific adhesion molecules and phosphatidylinositol 3-kinase. *J Exp Med.* 1998;188(9):1621-32.
385. Baenkler HW, Schafer D, Hosemann Wl. Eicosanoids from biopsy of normal and polypous nasal mucosa. *Rhinology.* 1996;34(3):166-70.
386. Klapan I, Culo F, Culig J, Bukovec Z, Simovic S, Viseslav C, et al. Arachidonic acid metabolites and sinonasal polyposis. I. Possible prognostic value. *Am J Otolaryngol.* 1995;16(6):396-402.
387. Szczeklik A, Sladek K, Dworski R, Nizankowska E, Soja J, Sheller J, et al. Bronchial aspirin challenge causes specific eicosanoid response in aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(6 Pt 1):1608-14.
388. Kowalski ML, Sliwiska-Kowalska M, Igarashi Y, White MV, Wojciechowska B, Brayton P, et al. Nasal secretions in response to acetylsalicylic acid. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91(2):580-98.
389. Adamjee J, Suh HJ, Park HS, Choi JH, Penrose JF, Lam BK, et al. Expression of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase pathway enzymes in nasal polyps of patients with aspirin-intolerant asthma. *Journal of Pathology.* 2006;209(3):392-9.
390. Kedda MA, Shi J, Duffy D, Phelps S, Yang I, O'Hara K, et al. Characterization of two polymorphisms in the leukotriene C4 synthase gene in an Australian population of subjects with mild, moderate, and severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 May;113(5):889-95.
391. Chao SS, Graham SM, Brown CL, Kline JN, Hussain I. Cysteinyl leukotriene 1 receptor expression in nasal polyps. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology.* 2006;115(5):394-7.
392. Sousa AR, Parikh A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee TH. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N Engl J Med.* 2002;347(19):1493-9.
393. Figueroa DJ, Borish L, Baramki D, Philip G, Austin CP, Evans JF. Expression of cysteinyl leukotriene synthetic and signalling proteins in inflammatory cells in active seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2003 Oct;33(10):1380-8.
394. Maclouf JA, Murphy RC. Transcellular metabolism of neutrophil-derived leukotriene A4 by human platelets. A potential cellular source of leukotriene C4. *J Biol Chem.* 1988 Jan 5;263(1):174-81.
395. Mullol J, Fernandez-Morata JC, Roca-Ferrer J, Pujols L, Xaubet A, Benitez P, et al. Cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 expression is abnormally regulated in human nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(5):824-30.
396. Gosepath J, Brieger J, Gletsou E, Mann WJ. Expression and localization of cyclooxygenases (Cox-1 and Cox-2) in nasal respiratory mucosa. Does Cox-2 play a key role in the immunology of nasal polyps? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(2):114-8.
397. Smith WL, Dewitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2. *Adv Immunol.* 1996;62:167-215.
398. Picado C, Fernandez-Morata JC, Juan M, Roca-Ferrer J, Fuentes M, Xaubet A, et al. Cyclooxygenase-2 mRNA is downexpressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(1):291-6.

399. Pinto S, Gallo O, Polli G, Bocuzzi S, Paniccia R, Brunelli T, et al. Cyclooxygenase and lipoxygenase metabolite generation in nasal polyps. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1997;57(6):533-7.
400. Ying S, Meng Q, Scadding G, Parikh A, Corrigan CJ, Lee TH. Aspirin-sensitive rhinosinusitis is associated with reduced E-prostanoid 2 receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2006;117(2):312-8.
401. Xue L, Gyles SL, Wetley FR, Gazi L, Townsend E, Hunter MG, et al. Prostaglandin D2 causes preferential induction of proinflammatory Th2 cytokine production through an action on chemoattractant receptor-like molecule expressed on Th2 cells. *J Immunol*. 2005 Nov 15;175(10):6531-6.
402. Nantel F, Fong C, Lamontagne S, Wright DH, Giaid A, Desrosiers M, et al. Expression of prostaglandin D synthase and the prostaglandin D2 receptors DP and CRTH2 in human nasal mucosa. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2004 Jan;73(1-2):87-101.
403. McMahon B, Godson C. Lipoxins: endogenous regulators of inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004 Feb;286(2):F189-201.
404. Maddox JF, Serhan CN. Lipoxin A4 and B4 are potent stimuli for human monocyte migration and adhesion: selective inactivation by dehydrogenation and reduction. *J Exp Med*. 1996 Jan 1;183(1):137-46.
405. Edenius C, Kumlin M, Bjork T, Anggard A, Lindgren JA. Lipoxin formation in human nasal polyps and bronchial tissue. *FEBS Lett*. 1990;272(1-2):25-8.
406. Chu HW, Balzar S, Westcott JY, Trudeau JB, Sun Y, Conrad DJ, et al. Expression and activation of 15-lipoxygenase pathway in severe asthma: relationship to eosinophilic phenotype and collagen deposition. *Clin Exp Allergy*. 2002 Nov;32(11):1558-65.
407. Sanak M, Levy BD, Clish CB, Chiang N, Gronert K, Mastalerz L, et al. Aspirin-tolerant asthmatics generate more lipoxins than aspirin-intolerant asthmatics. *Eur Respir J*. 2000 Jul;16(1):44-9.
408. Watelet JB, Bachert C, Claeys C, Van Cauwenberge P. Matrix metalloproteinases MMP-7, MMP-9 and their tissue inhibitor TIMP-1: expression in chronic sinusitis vs nasal polyposis. *Allergy*. 2004 Jan;59(1):54-60.
409. Kanai K, Asano K, Hisamitsu T, Suzaki H. Suppression of matrix metalloproteinase production from nasal fibroblasts by macrolide antibiotics in vitro. *Eur Respir J*. 2004 May;23(5):671-8.
410. Parikh A, Scadding GK, Gray P, Belvisi MG, Mitchell JA. High levels of nitric oxide synthase activity are associated with nasal polyp tissue from aspirin-sensitive asthmatics. *Acta Otolaryngol*. 2002;122(3):302-5.
411. Donovan R, Johansson SG, Bennich H, Soothill JF. Immunoglobulins in nasal polyp fluid. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1970;37(2):154-66.
412. Perez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P, Ptasinska A, Holtappels G, van Cauwenberge P, et al. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004 Mar;133(3):255-60.
413. Tripathi A, Conley DB, Grammer LC, Ditto AM, Lowery MM, Seiberling KA, et al. Immunoglobulin E to *Staphylococcal* and *Streptococcal* Toxins in Patients with Chronic Sinusitis/Nasal Polyposis. *Laryngoscope*. 2004 Oct;114(10):1822-6.
414. Suh YJ, Yoon SH, Sampson AP, Kim HJ, Kim SH, Nahm DH, et al. Specific immunoglobulin E for staphylococcal enterotoxins in nasal polyps from patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004 Aug;34(8):1270-5.
415. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, et al. *Staphylococcus aureus* colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis [6]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2004;114(4):981-3.
416. Gevaert P, Holtappels G, Johansson SGO, Cuvelier C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy*. 2005;60(1):71-9.
417. Hofer MF, Harbeck RJ, Schlievert PM, Leung DY. Staphylococcal toxins augment specific IgE responses by atopic patients exposed to allergen. *J Invest Dermatol*. 1999;112(2):171-6.
418. Jabara HH, Geha RS. The superantigen toxic shock syndrome toxin-1 induces CD40 ligand expression and modulates IgE isotype switching. *Int Immunol*. 1996;8(10):1503-10.
419. Roben PW, Salem AN, Silverman GJ. VH3 family antibodies bind domain D of staphylococcal protein A. *J Immunol*. 1995;154(12):6437-45.
420. Bachert C, Gevaert P, van Cauwenberge P. *Staphylococcus aureus* enterotoxins: a key in airway disease? *Allergy*. 2002;57(6):480-7.
421. Herz U, Ruckert R, Wollenhaupt K, Tschernig T, Neuhaussteinmetz U, Pabst R, et al. Airway exposure to bacterial superantigen (SEB) induces lymphocyte-dependent airway inflammation associated with increased airway responsiveness--a model for non-allergic asthma. *Eur J Immunol*. 1999 Mar;29(3):1021-31.
422. Hellings PW, Hens G, Meyts I, Bullens D, Vanoirbeek J, Gevaert P, et al. Aggravation of bronchial eosinophilia in mice by nasal and bronchial exposure to *Staphylococcus aureus* enterotoxin B. *Clin Exp Allergy*. 2006 Aug;36(8):1063-71.
423. Rohde G, Gevaert P, Holtappels G, Borg I, Wiethege A, Arinir U, et al. Increased IgE-antibodies to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in patients with COPD. *Respir Med*. 2004 Sep;98(9):858-64.
424. Carrabino S, Carpani D, Livraghi A, Di Cicco M, Costantini D, Copreni E, et al. Dysregulated interleukin-8 secretion and NF-kappaB activity in human cystic fibrosis nasal epithelial cells. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2006;5(2):113-9.
425. Claeys S, Van Hoecke H, Holtappels G, Gevaert P, De Belder T, Verhasselt B, et al. Nasal polyps in patients with and without cystic fibrosis: A differentiation by innate markers and inflammatory mediators. *Clinical & Experimental Allergy*. 2005;35(4):467-72.
426. Hauber HP, Manoukian JJ, Nguyen LH, Sobol SE, Levitt RC, Holroyd KJ, et al. Increased expression of interleukin-9, interleukin-9 receptor, and the calcium-activated chloride channel hCLCA1 in the upper airways of patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 2003;113(6):1037-42.
427. Mullol J, Xaubet A, Lopez E, Roca-Ferrer J, Picado C. Comparative study of the effects of different glucocorticosteroids on eosinophil survival primed by cultured epithelial cell supernatants obtained from nasal mucosa and nasal polyps. *Thorax*. 1995;50(3):270-4.
428. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Apr;107(4):607-14.
429. Lane AP, Truong-Tran QA, Myers A, Bickel C, Schleimer RP. Serum amyloid A, properdin, complement 3, and toll-like receptors are expressed locally in human sinonasal tissue. *American Journal of Rhinology*. 2006;20(1):117-23.
430. Samter M, Beers RF, Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med*. 1968;68(5):975-83.
431. Jantti-Alanko S, Holopainen E, Malmberg H. Recurrence of nasal polyps after surgical treatment. *Rhinol Suppl*. 1989;8:59-64.
432. McFadden EA, Kany RJ, Fink JN, Toohill RJ. Surgery for sinusitis and aspirin triad. *Laryngoscope*. 1990;100(10 Pt 1):1043-6.
433. Kowalski ML. Rhinosinusitis and nasal polyposis in aspirin sensitive and aspirin tolerant patients: are they different? *Thorax*. 2000;55(Suppl 2):S84-6.
434. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Oct;118(4):773-86; quiz 87-8.
435. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J*. 1975;1(5949):67-9.
436. Kowalski ML, Grzegorzczak J, Wojciechowska B, Poniatowska M. Intranasal challenge with aspirin induces cell influx and activation of eosinophils and mast cells in nasal secretions of ASA-sensitive patients. *Clin Exp Allergy*. 1996;26(7):807-14.

437. Nasser S, Christie PE, Pfister R, Sousa AR, Walls A, Schmitz-Schumann M, et al. Effect of endobronchial aspirin challenge on inflammatory cells in bronchial biopsy samples from aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Thorax*. 1996 Jan;51(1):64-70.
438. Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Rubin P, Cohn J, et al. Direct evidence for a role of the mast cell in the nasal response to aspirin in aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1994 Dec;94(6 Pt 1):1046-56.
439. Picado C, Ramis I, Rosello J, Prat J, Bulbena O, Plaza V, et al. Release of peptide leukotriene into nasal secretions after local instillation of aspirin in aspirin-sensitive asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(1):65-9.
440. Pawliczak R, Lewandowska-Polak A, Kowalski ML. Pathogenesis of nasal polyps: An update. *Current Allergy & Asthma Reports*. 2005;5(6):463-71.
441. Kowalski ML, Lewandowska A, Wozniak J, Makowska J, Jankowski A, DuBuske L. Inhibition of nasal polyp mast cell and eosinophil activation by desloratadine. *Allergy*. 2005;60(1):80-5.
442. Hamilos DL, Leung DY, Hantus DP, Kamil A, Wood R, Hamid Q. GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP). *Clin Exp Allergy*. 1998;28(9):1145-52.
443. Varga EM, Jacobson MR, Masuyama K, Rak S, Till SJ, Darby Y, et al. Inflammatory cell populations and cytokine mRNA expression in the nasal mucosa in aspirin-sensitive rhinitis. *Eur Respir J*. 1999;14(3):610-5.
444. Pods R, Ross D, van Hulst S, Rudack C, Maune S. RANTES, eotaxin and eotaxin-2 expression and production in patients with aspirin triad. *Allergy*. 2003 Nov;58(11):1165-70.
445. Kowalski ML, Grzegorzczak J, Pawliczak R, Kornatowski T, Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Decreased apoptosis and distinct profile of infiltrating cells in the nasal polyps of patients with aspirin hypersensitivity. *Allergy*. 2002;57(6):493-500.
446. Pawankar R. Nasal polyposis: an update: editorial review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3(1):1-6.
447. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Olszewski E, Dembinska-Kiec A, Czerniawska-Mysik G. Aspirin-sensitive asthma: the effect of aspirin on the release of prostaglandins from nasal polyps. *Pharmacol Res Commun*. 1977;9(5):415-25.
448. Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J, Siuda K, Poniatowska M, Iwazskiewicz J, et al. Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):391-8.
449. Pujols L, Mullol J, Alobid I, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Picado C. Dynamics of COX-2 in nasal mucosa and nasal polyps from aspirin-tolerant and aspirin-intolerant patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 10;114(4):814-9.
450. Picado C, Bioque G, Roca-Ferrer J, Pujols L, Mullol J, Benitez P, et al. Nuclear factor-kappaB activity is down-regulated in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Allergy*. 2003;58(2):122-6.
451. Yamashita T, Tsuji H, Maeda N, Tomoda K, Kumazawa T. Etiology of nasal polyps associated with aspirin-sensitive asthma. *Rhinol Suppl*. 1989;8:15-24.
452. Jung TT, Juhn SK, H wang D, Stewart R. Prostaglandins, leukotrienes, and other arachidonic acid metabolites in nasal polyps and nasal mucosa. *Laryngoscope*. 1987;97(2):184-9.
453. Gray PA, Warner TD, Vojnovic I, Del Soldato P, Parikh A, Scadding GK, et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cyclo-oxygenase and lipoxygenase activity in whole blood from aspirin-sensitive asthmatics vs healthy donors. *Br J Pharmacol*. 2002 Dec;137(7):1031-8.
454. Owens JM, Shroyer KR, Kingdom TT. Expression of cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes in nasal polyps of aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*. 2006;132(6):579-87.
455. Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol*. 1988 Mar-Apr;105(3-4):343-9.
456. Williams JW, Jr., Simel DL, Roberts L, Samsa GP. Clinical evaluation for sinusitis. Making the diagnosis by history and physical examination. *Ann Intern Med*. 1992 Nov 1;117(9):705-10.
457. Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1995;167:17-21.
458. Spector SL, Bernstein IL, Li JT, Berger WE, Kaliner MA, Schuller DE, et al. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Dec;102(6 Pt 2):S107-44.
459. Damm M, Quante G, Jungehue Ising M, Stennert E. Impact of functional endoscopic sinus surgery on symptoms and quality of life in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2002;112(2):310-5.
460. O'Hara J, Jones NS. "Post-nasal drip syndrome": most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough. *Rhinology*. 2006 Dec;44(4):270-3.
461. Benninger MS, Senior BA. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123(11):1175-9.
462. Metson RB, Gliklich RE. Clinical outcomes in patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 2000;110(3 Pt 3):24-8.
463. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
464. Anderson RT, Aaronson NK, Wilkin D. Critical review of the international assessments of health-related quality of life. *Qual Life Res*. 1993;2(6):369-95.
465. Piccirillo JF, Merritt MG, Jr., Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126(1):41-7.
466. Fairley JW, Durham LH, Eil SR. Correlation of subjective sensation of nasal patency with nasal inspiratory peak flow rate. *Clin Otolaryngol*. 1993;18(1):19-22.
467. Sipilä J, Suonpää J, Laippala P. Sensation of nasal obstruction compared to rhinomanometric results in patients referred for septoplasty. *Rhinology*. 1994;32(3):141-4.
468. Simola M, Malmberg H. Sensation of nasal airflow compared with nasal airway resistance in patients with rhinitis. *Clin Otolaryngol*. 1997;22(3):260-2.
469. Hirschberg A, Rezek O. Correlation between objective and subjective assessments of nasal patency. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1998;60(4):206-11.
470. Numminen J, Ahtinen M, Huhtala H, Rautiainen M. Comparison of rhinometric measurements methods in intranasal pathology. *Rhinology*. 2003;41(2):65-8.
471. Jones AS, Willatt DJ, Durham LM. Nasal airflow: resistance and sensation. *J Laryngol Otol*. 1989;103(10):909-11.
472. Eccles R, Jones AS. The effect of menthol on nasal resistance to air flow. *J Laryngol Otol*. 1983 Aug;97(8):705-9.
473. Roithmann R, Cole P, Chapnik J, Barreto SM, Szalai JP, Zamel N. Acoustic rhinometry, rhinomanometry, and the sensation of nasal patency: a correlative study. *J Otolaryngol*. 1994 Dec;23(6):454-8.
474. Szucs E, Clement PA. Acoustic rhinometry and rhinomanometry in the evaluation of nasal patency of patients with nasal septal deviation. *Am J Rhinol*. 1998;12(5):345-52.
475. Ostberg B, Winther B, Borum P, Mygind N. Common cold and high-dose ipratropium bromide: use of anticholinergic medication as an indicator of reflex-mediated hypersecretion. *Rhinology*. 1997 Jun;35(2):58-62.
476. Malmberg H, Grahne B, Holopainen E, Binder E. Ipratropium (Atrovent) in the treatment of vasomotor rhinitis of elderly patients. *Clin Otolaryngol*. 1983 Aug;8(4):273-6.
477. Amore JE, Ollman BG. Practical test kits for quantitatively evaluating the sense of smell. *Rhinology*. 1983;21(1):49-54.
478. Cain WS. Testing olfaction in a clinical setting. *Ear Nose Throat J*. 1989;68(4):316, 22-8.
479. Simola M. Allergic and non-allergic rhinitis: a long-term clinical follow-up study. Helsinki: Helsinki University; 2001.

480. Cardesin A, Alobid I, Benitez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology*. 2006 Mar;44(1):83-9.
481. Williams JW, Jr., Roberts L, Jr., Distell B, Simel DL. Diagnosing sinusitis by X-ray: is a single Waters view adequate? *J Gen Intern Med*. 1992 Sep-Oct;7(5):481-5.
482. Jones NS, Cooney TR. Facial pain and sinonasal surgery. *Rhinology*. 2003 Dec;41(4):193-200.
483. Mudgil SP, Wise SW, Hopper KD, Kasales CJ, Mauger D, Fornadley JA. Correlation between presumed sinusitis-induced pain and paranasal sinus computed tomographic findings. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Feb;88(2):223-6.
484. Linder A. Symptom scores as measures of the severity of rhinitis. *Clin Allergy*. 1988 Jan;18(1):29-37.
485. Gliklich RE, Metson R. Techniques for outcomes research in chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 1995;105(4 Pt 1):387-90.
486. Gliklich RE, Metson R. Effect of sinus surgery on quality of life. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117(1):12-7.
487. Metson R, Gliklich RE. Clinical outcome of endoscopic surgery for frontal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(10):1090-6.
488. Hoffman SR, Mahoney MC, Chmiel JF, Stinziano GD, Hoffman KN. Symptom relief after endoscopic sinus surgery: an outcomes-based study. *Ear Nose Throat J*. 1993;72(6):413-4, 9-20.
489. Annamalai S, Kumar NA, Madkour MB, Sivakumar S, Kubba H. An association between acquired epiphora and the signs and symptoms of chronic rhinosinusitis: A prospective case-control study. *American Journal of Rhinology*. 2003;17(2):111-4.
490. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993;31(4):183-4.
491. Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebo-controlled study of budesonide. *Clin Otolaryngol*. 1995;20(1):26-30.
492. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Stierna P, Bende M. Evaluation of methods for endoscopic staging of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*. 2000;120(1):72-6.
493. Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123(6):595-600.
494. Klossek JM, Dubreuil L, Richet H, Richet B, Sedallian A, Beutter P. Bacteriology of the adult middle meatus. *J Laryngol Otol*. 1996;110(9):847-9.
495. Gold SM, Tami TA. Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 1997;107(12 Pt 1):1586-9.
496. Vogan JC, Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Mar;122(3):370-3.
497. Casiano RR, Cohn S, Villasuso E, 3rd, Brown M, Memari F, Barquist E, et al. Comparison of antral tap with endoscopically directed nasal culture. *Laryngoscope*. 2001;111(8):1333-7.
498. Joniau S, Vlaminck S, Van Landuyt H, Kuhweide R, Dick C. Microbiology of sinus puncture versus middle meatal aspiration in acute bacterial maxillary sinusitis. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(2):135-40.
499. Benninger MS, Payne SC, Ferguson BJ, Hadley JA, Ahmad N. Endoscopically directed middle meatal cultures versus maxillary sinus taps in acute bacterial maxillary rhinosinusitis: A meta-analysis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2006;134(1):3-9.
500. Talbot GH, Kennedy DW, Scheld WM, Granito K. Rigid nasal endoscopy versus sinus puncture and aspiration for microbiologic documentation of acute bacterial maxillary sinusitis. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov 15;33(10):1668-75.
501. Jonas I, Mann W. [Misleading x-ray diagnosis due to maxillary sinus asymmetries (author's transl)]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*. 1976;55(11):905-13.
502. McAlister WH, Lusk R, Muntz HR. Comparison of plain radiographs and coronal CT scans in infants and children with recurrent sinusitis. *AJR Am J Roentgenol*. 1989;153(6):1259-64.
503. Iinuma T, Hirota Y, Kase Y. Radio-opacity of the paranasal sinuses. Conventional views and CT. *Rhinology*. 1994;32(3):134-6.
504. Landman MD. Ultrasound screening for sinus disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;94(2):157-64.
505. Otten FW, Grote JJ. The diagnostic value of transillumination for maxillary sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1989;18(1):9-11.
506. Vento SI, Ertama LO, Hytonen ML, Malmberg CH. A-mode ultrasound in the diagnosis of chronic polypous sinusitis. *Acta Otolaryngol*. 1999;119(8):916-20.
507. Laine K, Maatta T, Varonen H, Makela M. Diagnosing acute maxillary sinusitis in primary care: a comparison of ultrasound, clinical examination and radiography. *Rhinology*. 1998 Mar;36(1):2-6.
508. Kazkayasi M, Karadeniz Y, Arikan OK. Anatomic variations of the sphenoid sinus on computed tomography. *Rhinology*. 2005;43(2):109-14.
509. Erdem G, Erdem T, Miman MC, Ozturk O. A radiological anatomic study of the cribriform plate compared with constant structures. *Rhinology*. 2004 Dec;42(4):225-9.
510. Arikan OK, Unal B, Kazkayasi M, Koc C. The analysis of anterior skull base from two different perspectives: coronal and reconstructed sagittal computed tomography. *Rhinology*. 2005 Jun;43(2):115-20.
511. Badia L, Lund VJ, Wei W, Ho WK. Ethnic variation in sinonasal anatomy on CT-scanning. *Rhinology*. 2005 Sep;43(3):210-4.
512. Baumann I, Blumenstock G. Impact of gender on general health-related quality of life in patients with chronic sinusitis. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(3):282-7.
513. Friedman WH, Katsantonis GP, Sivore M, Kay S. Computed tomography staging of the paranasal sinuses in chronic hyperplastic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 1990;100(11):1161-5.
514. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope*. 1992;102(12 Pt 2 Suppl 57):1-18.
515. Gliklich R, Metson R. A comparison of sinus computed tomography (CT) staging system for outcomes research. *Am J Rhinol*. 1994;8:291-7.
516. Jorgensen RA. Endoscopic and computed tomographic findings in ostiomeatal sinus disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117(3):279-87.
517. Gaskin RE. A surgical staging system for chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 1992;6:5-12.
518. Oluwole M, Russell N, Tan L, Gardiner Q, White P. A comparison of computerized tomographic staging systems in chronic sinusitis. *Clin Otolaryngol*. 1996;21(1):91-5.
519. Smith TL, Batra PS, Seiden AM, Hanley M. Evidence supporting endoscopic sinus surgery in the management of adult chronic rhinosinusitis: A systematic review. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(6):537-43.
520. Browne JP, Hopkins C, Slack R, Topham J, Reeves B, Lund V, et al. Health-related quality of life after polypectomy with and without additional surgery. *Laryngoscope*. 2006 Feb;116(2):297-302.
521. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund VJ, Topham J, Reeves BC, et al. Complications of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis: The results of a national audit in England and Wales. *Laryngoscope*. 2006;116(8):1494-9.
522. Wabnitz DAM, Nair S, Wormald PJ. Correlation between preoperative symptom scores, quality-of-life questionnaires, and staging with computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(1):91-6.
523. Bhattacharyya N. A comparison of symptom scores and radiographic staging systems in chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(2):175-9.
524. Ashraf N, Bhattacharyya NI. Determination of the "incidental" Lund score for the staging of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125(5):483-6.
525. Hill M, Bhattacharyya N, Hall TR, Lufkin R, Shapiro NL. Incidental paranasal sinus imaging abnormalities and the normal Lund score in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Feb;130(2):171-5.

526. Andersen I, Camner P, Jensen PL, Philipson K, Proctor DF. Nasal clearance in monozygotic twins. *Am Rev Respir Dis.* 1974;110(3):301-5.
527. Puchelle E, Aug F, Pham QT, Bertrand A. Comparison of three methods for measuring nasal mucociliary clearance in man. *Acta Otolaryngol.* 1981 Mar-Apr;91(3-4):297-303.
528. Passali D, Bellussi L, Bianchini Ciampoli M, De Seta E. Experiences in the determination of nasal mucociliary transport time. *Acta Otolaryngol.* 1984 Mar-Apr;97(3-4):319-23.
529. Passali D, Ferri R, Becchini G, Passali GC, Bellussi L. Alterations of nasal mucociliary transport in patients with hypertrophy of the inferior turbinates, deviations of the nasal septum and chronic sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1999;256(7):335-7.
530. Rutland J, Dewar A, Cox T, Cole P. Nasal brushing for the study of ciliary ultrastructure. *J Clin Pathol.* 1982;35(3):357-9.
531. Rautiainen M, Matsune S, Shima S, Sakamoto K, Hanamura Y, Ohyama M. Ciliary beat of cultured human respiratory cells studied with differential interference microscope and high speed video system. *Acta Otolaryngol.* 1992 Sep;112(5):845-51.
532. Lund VJ, Scadding GK. Objective assessment of endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis: an update. *J Laryngol Otol.* 1994;108(9):749-53.
533. Abdel-Hak B, Gunkel A, Kanonier G, Schrott-Fischer A, Ulmer H, Thumfart WJ. Ciliary beat frequency, olfaction and endoscopic sinus surgery. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1998;60(4):202-5.
534. Jorissen M, Van der Schueren B, Van den Bergh H, Cassiman JJ. Contribution of in vitro culture methods for respiratory epithelial cells to the study of the physiology of the respiratory tract. *Eur Respir J.* 1991 Feb;4(2):210-7.
535. Colantonio D, Brouillette L, Parikh A, Scadding GK. Paradoxical low nasal nitric oxide in nasal polyposis. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(5):698-701.
536. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope.* 2004 May;114(5):923-30.
537. Holmstrom M, Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. *Rhinology.* 1990;28(3):191-6.
538. Lund VJ, Flood J, Sykes AP, Richards DH. Effect of fluticasone in severe polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(5):513-8.
539. Ottaviano G, Scadding GK, Coles S, Lund VJ. Peak nasal inspiratory flow; normal range in adult population. *Rhinology.* 2006 Mar;44(1):32-5.
540. Braat JP, Fokkens WJ, Mulder PG, Kianmaneshrad N, Rijntjes E, Gerth van Wijk R. Forced expiration through the nose is a stimulus for NANIPER but not for controls. *Rhinology.* 2000 Dec;38(4):172-6.
541. Lund VJ, Holmstrom M, Scadding GK. Functional endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. An objective assessment. *J Laryngol Otol.* 1991;105(10):832-5.
542. Numminen J, Dastidar P, Heinonen T, Karhuketo T, Rautiainen M. Reliability of acoustic rhinometry. *Respir Med.* 2003;97(4):421-7.
543. Juto JE, Lundberg C. An optical method for determining changes in mucosal congestion in the nose in man. *Acta Otolaryngol.* 1982;94(1-2):149-56.
544. Grudemo H, Juto JE. Intranasal histamine challenge in normal subjects and allergic rhinitis before and after intranasal budesonide studied with rhinostereometry and micromanipulator-guided laser Doppler flowmetry. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2000 Jan-Feb;62(1):33-8.
545. Amoore JE. Odor standards in squeeze bottlekits for matching quality and intensity. *Wat Sci Tech.* 1992;25:1-9.
546. Rowe-Jones JM, Mackay IS. A prospective study of olfaction following endoscopic sinus surgery with adjuvant medical treatment. *Clin Otolaryngol.* 1997;22(4):377-81.
547. Delank KW, Stoll W. Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *Rhinology.* 1998;36(1):15-9.
548. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav.* 1984;32(3):489-502.
549. Simmen D. Screeningtest des Geruchssinnes mit Riechdisketten. *Laryngorhinootologie.* 1998;77:1-6.
550. Briner HR, Simmen D, Jones N. Impaired sense of smell in patients with nasal surgery. *Clin Otolaryngol.* 2003 Oct;28(5):417-9.
551. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology.* 1996;34(4):222-6.
552. Thomas-Danguin T, Rouby C, Sicard G, Vigouroux M, Farget V, Johanson A, et al. Development of the ETOC: a European test of olfactory capabilities. *Rhinology.* 2003 Sep;41(3):142-51.
553. Gerth van Wijk R, Dieges PH. Nasal hyper-responsiveness to histamine, methacholine and phenolamine in patients with perennial non-allergic rhinitis and in patients with infectious rhinitis. *Clin Otolaryngol.* 1991 Apr;16(2):133-7.
554. Simola M, Malmberg H. Sense of smell in allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy.* 1998;53(2):190-4.
555. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;74(4 Pt 2):617-22.
556. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 May;111(5):913-21; quiz 22.
557. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J.* 2000 May;15(5):863-9.
558. Dahlen B, Zetterstrom O. Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *Eur Respir J.* 1990 May;3(5):527-34.
559. Schmitz-Schumann M, Schaub E, Virchow C. [Inhalation provocation test with lysine-acetylsalicylic acid in patients with analgetics-induced asthma (author's transl)]. *Prax Klin Pneumol.* 1982 Jan;36(1):17-21.
560. Phillips GD, Foord R, Holgate ST. Inhaled lysine-aspirin as a bronchoprovocation procedure in aspirin-sensitive asthma: its repeatability, absence of a late-phase reaction, and the role of histamine. *J Allergy Clin Immunol.* 1989 Aug;84(2):232-41.
561. Melillo G, Balzano G, Bianco S, Dahlen B, Godard P, Kowalsky ML, et al. Report of the INTERASMA Working Group on Standardization of Inhalation Provocation Tests in Aspirin-induced Asthma. Oral and inhalation provocation tests for the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy.* 2001 Sep;56(9):899-911.
562. Ortolani C, Mirone C, Fontana A, Folco GC, Miadonna A, Montalbetti N, et al. Study of mediators of anaphylaxis in nasal wash fluids after aspirin and sodium metabisulfite nasal provocation in intolerant rhinitic patients. *Ann Allergy.* 1987 Nov;59(5 Pt 2):106-12.
563. Patriarca G, Nucera E, DiRienzo V, Schiavino D, Pellegrino S, Fais G. Nasal provocation test with lysine acetylsalicylate in aspirin-sensitive patients. *Ann Allergy.* 1991 Jul;67(1):60-2.
564. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Dahlén B, Dahlén S-E, Picado C, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *J Allergy. Allergy 2007;* June in press.
565. Cambau E. [C-reactive protein: general review and role in the study of infections]. *Pathol Biol (Paris).* 1988 Dec;36(10):1232-6.
566. Ahlers AA, Schonheyder HC. [C-reactive protein in patients with infection]. *Ugeskr Laeger.* 1990 Dec 31;153(1):13-6.
567. Hansen JG, Dahler-Er iksen BS. [C-reactive protein and infections in general practice]. *Ugeskr Laeger.* 2000 Apr 24;162(17):2457-60.
568. Radenne F, Lamblin C, Vandezande LM, Tillie-Leblond I, Darras J, Tonnel AB, et al. Quality of life in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(1):79-84.
569. Winstead W, Barnett SN. Impact of endoscopic sinus surgery on global health perception: an outcomes study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;119(5):486-91.

570. Linder JA, Singer DE, Ancker M, Atlas SJ. Measures of health-related quality of life for adults with acute sinusitis. *J Gen Intern Med.* 2003;18(5):390-401.
571. Salhab M, Matai V, Salam MA. The impact of functional endoscopic sinus surgery on health status. *Rhinology.* 2004 Jun;42(2):98-102.
572. van Agthoven M, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Marijke van Bolhuis E, Uyl-de Groot CA, Busschbach JJ. Quality of life of patients with refractory chronic rhinosinusitis: effects of flugrastim treatment. *Am J Rhinol.* 2001;15(4):231-7.
573. Videler WJM, Wreesmann VB, Van Der Meulen FW, Kneeg PP, Fokkens WJ. Repetitive endoscopic sinus surgery failure: A role for radical surgery? *Otolaryngology - Head & Neck Surgery.* 2006;134(4):586-91.
574. Piccirillo JF ED, Haiduk A et al. P sychometric and clinimetric validity of the 3-item rhinosinusitis outcome measure (RSOM-31). *Am J Rhinol.* 1995;9:297-306.
575. Morley AD, Sharp HR. A review of sinonasal outcome scoring systems - Which is best? *Clinical Otolaryngology.* 2006;31(2):103-9.
576. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, Taylor J, Vadas M, Gillis D, et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* 2006;118(1):128-33.
577. Browne J, Hopkins J, Hopkins C, Slack R, van der Meulen J, Lund V, et al. The National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Chronic Rhinosinusitis. *Royal College of Surgeons of England* 2003. 2003.
578. Anderson ER, Murphy MP, Weymuller EA, Jr. Clinimetric evaluation of the Sinonasal Outcome Test-16. *Student Research Award* 1998. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;121(6):702-7.
579. Senior BA, Glaze C, Benninger MS. Use of the Rhinosinusitis Disability Index (RSDI) in rhinologic disease. *Am J Rhinol.* 2001;15(1):15-20.
580. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy.* 1991;21(1):77-83.
581. Friedman M, Vidyasagar R, Joseph N. A randomized, prospective, double-blind study on the efficacy of Dead Sea salt nasal irrigations. *Laryngoscope.* 2006;116(6):878-82.
582. Atlas SJ, Gallagher PM, Wu YA, Singer DE, Gliklich RE, Metson RB, et al. Development and validation of a new health-related quality of life instrument for patients with sinusitis. *Quality of Life Research.* 2005;14(5):1375-86.
583. Revicki DA, Leidy NK, Brennan-Diemer F, Thompson C, Togias A. Development and preliminary validation of the multiattribute Rhinitis Symptom Utility Index. *Qual Life Res.* 1998;7(8):693-702.
584. Kay DJ, Rosenfeld RM. Quality of life for children with persistent sinonasal symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;128(1):17-26.
585. Rudnick EF, Mitchell RB. Improvements in quality of life in children after surgical therapy for sinonasal disease. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery.* 2006;134(5):737-40.
586. Durr DG, Desr osiers MY, Dassa C. Quality of life in patients with rhinosinusitis. *J Otolaryngol.* 1999;28(2):108-11.
587. Alobid I, Benitez P, Bernal-Sprekelsen M, Roca J, Alonso J, Picado C, et al. Nasal polyposis and its impact on quality of life: Comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy.* 2005;60(4):452-8.
588. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113(1):104-9.
589. Uri N, Cohen-Kerem R, Barzilai G, Greenberg E, Doweck I, Weiler-Ravell D. Functional endoscopic sinus surgery in the treatment of massive polyposis in asthmatic patients. *J Laryngol Otol.* 2002;116(3):185-9.
590. Mendolia-Loffredo S, Laud PW, Sparapani R, Loehrl TA, Smith TL. Sex differences in outcomes of sinus surgery. *Laryngoscope.* 2006;116(7):1199-203.
591. Gliklich RE, Hilinski JM. Longitudinal sensitivity of generic and specific health measures in chronic sinusitis. *Qual Life Res.* 1995;4(1):27-32.
592. Wang PC, Tai CJ, Lin MS, Chu CC, Liang SC. Quality of life in Taiwanese adults with chronic rhino-sinusitis. *Qual Life Res.* 2003;12(4):443-8.
593. Aukema AA, Fokkens WJ. Chronic rhinosinusitis: management for optimal outcomes. *Treat Respir Med.* 2004;3(2):97-105.
594. Khalid AN, Quraishi SA, Kennedy DW. Long-term quality of life measures after functional endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.* 2004 May-Jun;18(3):131-6.
595. Mullol J, Xaubet A, Lopez E, Roca-Ferrer J, Carrion T, Rosello-Catafau J, et al. [Eosinophil activation by epithelial cells of the respiratory mucosa. Comparative study of normal mucosa and inflammatory mucosa]. *Med Clin (Barc).* 1997;109(1):6-11.
596. Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Pujols L, Fernandez-Morata JC, et al. Effects of topical anti-inflammatory drugs on eosinophil survival primed by epithelial cells. Additive effect of glucocorticoids and nedocromil sodium. *Clin Exp Allergy.* 1997;27(12):1432-41.
597. Mullol J, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Raserra J, Picado C. Inhibition of GM-CSF secretion by topical corticosteroids and nedocromil sodium. A comparison study using nasal polyp epithelial cells. *Respir Med.* 2000;94(5):428-31.
598. Roca-Ferrer J, Mullol J, Lopez E, Xaubet A, Pujols L, Fernandez JC, et al. Effect of topical anti-inflammatory drugs on epithelial cell-induced eosinophil survival and GM-CSF secretion. *Eur Respir J.* 1997;10(7):1489-95.
599. Xaubet A, Mullol J, Roca-Ferrer J, Pujols L, Fuentes M, Perez M, et al. Effect of budesonide and nedocromil sodium on IL-6 and IL-8 release from human nasal mucosa and polyp epithelial cells. *Respir Med.* 2001;95(5):408-14.
600. Leung DY, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(1):3-22; quiz 3.
601. Pujols L, Mullol J, Roca-Ferrer J, Torrego A, Xaubet A, Cidlowski JA, et al. Expression of glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human cells and tissues. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002;283(4):C1324-31.
602. Oakley RH, Sar M, Cidlowski JA. The human glucocorticoid receptor beta isoform. Expression, biochemical properties, and putative function. *J Biol Chem.* 1996;271(16):9550-9.
603. Pujols L, Mullol J, Benitez P, Torrego A, Xaubet A, de Haro J, et al. Expression of the glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human nasal mucosa and polyp epithelial cells. *Respir Med.* 2003;97(1):90-6.
604. Hamilos DL, Leung DY, Muro S, Kahn AM, Hamilos SS, Thawley SE, et al. GRbeta expression in nasal polyp inflammatory cells and its relationship to the anti-inflammatory effects of intranasal fluticasone. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(1):59-68.
605. Knutsson PU, Bronnegard M, Marcus C, Stierna P. Regulation of glucocorticoid receptor mRNA in nasal mucosa by local administration of fluticasone and budesonide. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(2):655-61.
606. Pujols L, Mullol J, Perez M, Roca-Ferrer J, Juan M, Xaubet A, et al. Expression of the human glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human respiratory epithelial cells and their regulation by dexamethasone. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;24(1):49-57.
607. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: Comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* 2005;116(6):1289-95.
608. Qvarnberg Y, Kantola O, Salo J, Toivanen M, Valtonen H, Vuori E. Influence of topical steroid treatment on maxillary sinusitis. *Rhinology.* 1992;30(2):103-12.
609. Meltzer EO, Orgel HA, Backhaus JW, Busse WW, Druce HM, Metzger WJ, et al. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92(6):812-23.

610. Barlan IB, Erkan E, Bakir M, Berrak S, Basaran MM. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;78(6):598-601.
611. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Danzig MR. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(4):630-7.
612. Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, Williams JW, Jr., Califf RM, Simel DL. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: a randomized controlled trial. *Jama.* 2001;286(24):3097-105.
613. Nayak AS, Settipane GA, Pedinoff A, Charous BL, Meltzer EO, Busse WW, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(3):271-8.
614. Gehanno P, Beauvillain C, Bobin S, Chobaut JC, Desautly A, Dubreuil C, et al. Short therapy with amoxicillin-clavulanate and corticosteroids in acute sinusitis: results of a multicentre study in adults. *Scand J Infect Dis.* 2000;32(6):679-84.
615. Klossek JM, Desmouts-Gohler C, Deslandes B, Coriat F, Bordure P, Dubreuil C, et al. [Treatment of functional signs of acute maxillary rhinosinusitis in adults. Efficacy and tolerance of administration of oral prednisone for 3 days]. *Presse Med.* 2004 Mar 13;33(5):303-9.
616. Puhakka T, Makela MJ, Malmstrom K, Uhari M, Savolainen J, Terho EO, et al. The common cold: effects of intranasal fluticasone propionate treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 1998 Jun;101(6 Pt 1):726-31.
617. Cook PR. *J Allergy Clin Immunol* 2002 Feb(1):39-56.
618. Parikh A, Scadding GK, Darby Y, Baker RC. Topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology.* 2001;39(2):75-9.
619. Lavigne F, Cameron L, Renzi PM, Planet JF, Christodouloupolos P, Lamkioued B, et al. Intranasal administration of topical budesonide to allergic patients with chronic rhinosinusitis following surgery. *Laryngoscope.* 2002;112(5):858-64.
620. Cuenant G, Stipon JP, Plante-Longchamp G, Baudoin C, Guerrier Y. Efficacy of endonasal neomycin-tixocortol pivalate irrigation in the treatment of chronic allergic and bacterial sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1986;48(4):226-32.
621. Sykes DA, Wilson R, Chan KL, Mackay IS, Cole PJ. Relative importance of antibiotic and improved clearance in topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. A controlled study. *Lancet.* 1986;2(8503):359-60.
622. Lund VJ, Black JH, Szabo LZ, Schrewelius C, Akerlund A. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology.* 2004 Jun;42(2):57-62.
623. Mygind N, Pedersen CB, Prytz S, Sorensen H. Treatment of nasal polyps with intranasal beclomethasone dipropionate aerosol. *Clin Allergy.* 1975;5(2):159-64.
624. Deuschl H, Drettner B. Nasal polyps treated by beclomethasone nasal aerosol. *Rhinology.* 1977;15(1):17-23.
625. Holopainen E, Grahne B, Malmberg H, Makinen J, Lindqvist N. Budesonide in the treatment of nasal polyposis. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1982;122:221-8.
626. Tos M, Svendstrup F, Arndal H, Orntoft S, Jakobsen J, Borum P, et al. Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol.* 1998;12(3):183-9.
627. Vendelo Johansen L, Illum P, Kristensen S, Winther L, Vang Petersen S, Synnerstad B. The effect of budesonide (Rhinocort) in the treatment of small and medium-sized nasal polyps. *Clin Otolaryngol.* 1993;18(6):524-7.
628. Holmberg K, Juliusson S, Balder B, Smith DL, Richards DH, Karlsson G. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;78(3):270-6.
629. Keith P, Nieminen J, Hollingworth K, Dolovich J. Efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microgram once daily compared with placebo for the treatment of bilateral polyposis in adults. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(10):1460-8.
630. Penttila M, Poulsen P, Hollingworth K, Holmstrom M. Dose-related efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microg once daily and twice daily in the treatment of bilateral nasal polyposis: a placebo-controlled randomized study in adult patients. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(1):94-102.
631. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Rhinology.* 2000;38(2):63-5.
632. Small CB, Hernandez J, Reyes A, Schenkel E, Damiano A, Stryszak P, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* 2005;116(6):1275-81.
633. Stjarne P, Mosges R, Jorissen M, Passali D, Bellussi L, Staudinger H, et al. A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery.* 2006;132(2):179-85.
634. Stjarne P, Blomgren K, Caye-Thomasen P, Salo S, Soderstrom T. The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Oto-Laryngologica.* 2006;126(6):606-12.
635. Aukema AAC, Mulder PGH, Fokkens WJ. Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* 2005;115(5):1017-23.
636. Salib RJ, Howarth PH. Safety and tolerability profiles of intranasal antihistamines and intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Drug Saf.* 2003;26(12):863-93.
637. Lund VJ, Preziosi P, Hercberg S, Hamoir M, Dubreuil C, Pessey JJ, et al. Yearly incidence of rhinitis, nasal bleeding, and other nasal symptoms in mature women. *Rhinology.* 2006 Mar;44(1):26-31.
638. Holm AF, Fokkens WJ, Godthelp T, Mulder PG, Vroom TM, Rijntjes E. A 1-year placebo-controlled study of intranasal fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis: a safety and biopsy study. *Clin Otolaryngol.* 1998;23(1):69-73.
639. Bielory L, Blaiss M, Fineman SM, Ledford DK, Lieberman P, Simons FE, et al. Concerns about intranasal corticosteroids for over-the-counter use: position statement of the Joint Task Force for the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Apr;96(4):514-25.
640. Skoner D. Update of growth effects of inhaled and intranasal corticosteroids. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002 Feb;2(1):7-10.
641. Lildholdt T, Fogstrup J, Gammelgaard N, Kortholm B, Ulsoe C. Surgical versus medical treatment of nasal polyps. *Acta Otolaryngol.* 1988;105(1-2):140-3.
642. van Camp C, Clement PA. Results of oral steroid treatment in nasal polyposis. *Rhinology.* 1994;32(1):5-9.
643. Damm M, Jungehulsing M, Eckel HE, Schmidt M, Theissen P. Effects of systemic steroid treatment in chronic polypoid rhinosinusitis evaluated with magnetic resonance imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120(4):517-23.
644. Benitez P, Alobid I, De Haro J, Berenguer J, Bernal-Sprekelsen M, Pujols L, et al. A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps. *Laryngoscope.* 2006;116(5):770-5.
645. Sean C. Sweetman, Paul S. Blake, Julie M. McGlashan, C. G. Martindale: the complete Drug reference. London: Pharmaceutical Press.
646. Drettner B, Ebbesen A, Nilsson M. Prophylactic treatment with flunisolide after polypectomy. *Rhinology.* 1982;20(3):149-58.
647. Virolainen E, Puhakka H. The effect of intranasal beclomethasone dipropionate on the recurrence of nasal polyps after ethmoidectomy. *Rhinology.* 1980;18(1):9-18.

648. Karlsson G, Rundcrantz H. A randomized trial of intranasal beclomethasone dipropionate after polypectomy. *Rhinology*. 1982;20(3):144-8.
649. Dingsor G, Kramer J, Olsholt R, Soderstrom T. Flunisolide nasal spray 0.025% in the prophylactic treatment of nasal polyposis after polypectomy. A randomized, double blind, parallel, placebo controlled study. *Rhinology*. 1985;23(1):49-58.
650. Hartwig S, Linden M, Laurent C, Vargo AK, Lindqvist N. Budesonide nasal spray as prophylactic treatment after polypectomy (a double blind clinical trial). *J Laryngol Otol*. 1988;102(2):148-51.
651. Dijkstra MD, Ebbens FA, Poublon RM, Fokkens WJ. Fluticasone propionate aqueous nasal spray does not influence the recurrence rate of chronic rhinosinusitis and nasal polyps 1 year after functional endoscopic sinus surgery. *Clin Exp Allergy*. 2004 Sep;34(9):1395-400.
652. Rowe-Jones JM, Medcalf M, Durham SR, Richards DH, Mackay IS. Functional endoscopic sinus surgery: 5 year follow up and results of a prospective, randomised, stratified, double-blind, placebo controlled study of postoperative fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology*. 2005;43(1):2-10.
653. Cave A, Arlett P, Lee E. Inhaled and nasal corticosteroids: factors affecting the risks of systemic adverse effects. *Pharmacol Ther*. 1999 Sep;83(3):153-79.
654. Licata AA. Systemic effects of fluticasone nasal spray: report of 2 cases. *Endocr Pract*. 2005 May-Jun;11(3):194-6.
655. Allen DB. Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism, and adrenal function. *Adv Pediatr*. 2006;53:101-10.
656. Cervin A, Andersson M. Intranasal steroids and septum perforation--an overlooked complication? A description of the course of events and a discussion of the causes. *Rhinology*. 1998 Sep;36(3):128-32.
657. Walsh LJ, Lewis SA, Wong CA, Cooper S, Osborne J, Cawte SA, et al. The impact of oral corticosteroid use on bone mineral density and vertebral fracture. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Sep 1;166(5):691-5.
658. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxicillin in treatment of acute sinus infections in adults. *Bmj*. 1996;313(7053):325-9.
659. van Buchem FL, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJ, Peeters MF. Primary-care-based randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. *Lancet*. 1997;349(9053):683-7.
660. Axelsson A, Chidekel N, Grebelius N, Jensen C. Treatment of acute maxillary sinusitis. A comparison of four different methods. *Acta Otolaryngol*. 1970;70(1):71-6.
661. hCars O. The hidden impact of antibacterial resistance in respiratory tract infection. Steering an appropriate course: principles to guide antibiotic choice. *Respir Med*. 2001;95(Suppl A):S20-5; discussion S6-7.
662. McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *Jama*. 1995;273(3):214-9.
663. Murray JJ, Empanaza P, Lesinskas E, Tawadrous M, Breen JD. Efficacy and safety of a novel, single-dose azithromycin microsphere formulation versus 10 days of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2005;133(2):194-200.
664. Polonovski JM, El Mellah M. Treatment of acute maxillary sinusitis in adults: Comparison of cefpodoxime-proxetil and amoxicillin-clavulanic acid. [French]. *Presse Medicale*. 2006;35(1):33-8.
665. Poole M, Anon J, Paglia M, Xiang J, Khashab M, Kahn J. A trial of high-dose, short-course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2006;134(1):10-7.
666. Gehanno P, Berche P, Hercot O, D'Arras L, Cabrillac-Rives S, Derobert E, et al. Efficiency of a four-day course of pristinamycin compared to a five-day course of cefuroxime axetil for acute bacterial maxillary sinusitis in adult outpatients. [French]. *Medecine et Maladies Infectieuses*. 2004;34(7):293-302.
667. Henry DC, Kapral D, Busman TA, Paris MM. Cefdinir versus levofloxacin in patients with acute rhinosinusitis of presumed bacterial etiology: A multicenter, randomized, double-blind study. *Clinical Therapeutics*. 2004;26(12):2026-33.
668. Riffer E, Spiller J, Palmer R, Shortridge V, Busman TA, Valdes J. Once daily clarithromycin extended-release vs twice-daily amoxicillin/clavulanate in patients with acute bacterial sinusitis: A randomized, investigator-blinded study. *Current Medical Research & Opinion*. 2005;21(1):61-70.
669. Keating KN, Friedman HS, Perfetto EM. Moxifloxacin versus levofloxacin for treatment of acute rhinosinusitis: A retrospective database analysis of treatment duration, outcomes, and charges. *Current Medical Research & Opinion*. 2006;22(2):327-33.
670. Jareoncharsri P, Bunnag C, Fooanant S, Tunsuriyawong P, Voraprayoon S, Srifuengfung S, et al. An open label, randomized comparative study of levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of purulent sinusitis in adult Thai patients. *Rhinology*. 2004 Mar;42(1):23-9.
671. Murray JJ, Empanaza P, Lesinskas E, Tawdrous M, Breen JD, Marple BF. Editorial commentary: Dilemma in trial design: Do current study designs adequately evaluate effectiveness antibiotic in ABRS? *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2005;133(2):200-1.
672. Merenstein D, Whittaker C, Chadwell T, Wegner B, D'Amico F. Are antibiotics beneficial for patients with sinusitis complaints? A randomized double-blind clinical trial. *Journal of Family Practice*. 2005;54(2):144-51.
673. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Nov;135(5 Suppl):S31-80.
674. McNally PA, White MV, Kaliner MA. Sinusitis in an allergist's office: analysis of 200 consecutive cases. *Allergy Asthma Proc*. 1997;18(3):169-75.
675. Subramanian HN, Schechtman KB, Hamilos DL. A retrospective analysis of treatment outcomes and time to relapse after intensive medical treatment for chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 2002;16(6):303-12.
676. Legent F, Bordure P, Beauvillain C, Berche P. A double-blind comparison of ciprofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of chronic sinusitis. *Chemotherapy*. 1994;40(Suppl 1):8-15.
677. Namyslowski G, Misiolek M, Czecior E, Malafiej E, Orecka B, Namyslowski P, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of amoxicillin/clavulanic acid 875 mg b.i.d. with cefuroxime 500 mg b.i.d. in the treatment of chronic and acute exacerbation of chronic sinusitis in adults. *J Chemother*. 2002;14(5):508-17.
678. Huck W, Reed BD, Nielsen RW, Ferguson RT, Gray DW, Lund GK, et al. Cefaclor vs amoxicillin in the treatment of acute, recurrent, and chronic sinusitis. *Arch Fam Med*. 1993;2(5):497-503.
679. Hashiba M, Baba S. Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1996;525:73-8.
680. Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, Oshima T, Takasaka T. Effects of long-term low-dose macrolide administration on neutrophil recruitment and IL-8 in the nasal discharge of chronic sinusitis patients. *Tohoku J Exp Med*. 1997;182(2):115-24.
681. Nishi K, Mizuguchi M, Tachibana H, Ooka T, Amemiya T, Myou S, et al. [Effect of clarithromycin on symptoms and mucociliary transport in patients with sino-bronchial syndrome]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1995;33(12):1392-400.
682. Gandhi A, Brodsky L, Ballou M. Benefits of antibiotic prophylaxis in children with chronic sinusitis: assessment of outcome predictors. *Allergy Proc*. 1993;14(1):37-43.
683. Kohyama T, Takizawa H, Kawasaki S, Akiyama N, Sato M, Ito K. Fourteen-member macrolides inhibit interleukin-8 release by human eosinophils from atopic donors. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(4):907-11.
684. Khair OA, Andrews JM, Honeybourne D, Jevons G, Vacheron F, Wise R, et al. Lung concentrations of telithromycin after oral dosing Bacterial-induced release of inflammatory mediators by bronchial epithelial cells

- Effect of erythromycin on *Haemophilus influenzae* endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47(6):837-40.
685. Khair OA, Devalia JL, Abdelaziz MM, Sapsford RJ, Davies RJ. Effect of erythromycin on *Haemophilus influenzae* endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells. *Eur Respir J.* 1995 Sep;8(9):1451-7.
686. Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, Furukawa M, Oshima T, Takasaka T. Inhibitory effect of macrolides on interleukin-8 secretion from cultured human nasal epithelial cells. *Laryngoscope.* 1997;107(12 Pt 1):1661-6.
687. Miyanohara T, Ushikai M, Matsune S, Ueno K, Katahira S, Kurono Y. Effects of clarithromycin on cultured human nasal epithelial cells and fibroblasts. *Laryngoscope.* 2000;110(1):126-31.
688. Nonaka M, Pawankar R, Saji F, Yagi T. Effect of roxithromycin on IL-8 synthesis and proliferation of nasal polyp fibroblasts. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1998;539:71-5.
689. Cervin A. The anti-inflammatory effect of erythromycin and its derivatives, with special reference to nasal polyposis and chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol.* 2001;121(1):83-92.
690. Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. The effect of long-term antibiotic therapy upon ciliary beat frequency in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol.* 1995;109(1):24-6.
691. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2006 Feb;116(2):189-93.
692. Fombour JP, Barrault S, Koubbi G, Laurier JN, Ebbo D, Lecomte F, et al. Study of the efficacy and safety of ciprofloxacin in the treatment of chronic sinusitis. *Chemotherapy.* 1994;40(Suppl 1):24-8.
693. Matthews BL, Kohut RI, Edelstein DR, Rybak LP, Rapp M, McCaffrey TV, et al. Evaluation of cefixime in the treatment of bacterial maxillary sinusitis. *South Med J.* 1993;86(3):329-33.
694. Pakes GE, Graham JA, Rauch AM, Collins JJ. Cefuroxime axetil in the treatment of sinusitis. A review. *Arch Fam Med.* 1994;3(2):165-75.
695. Mosges R, Spaeth J, Berger K, Dubois F. Topical treatment of rhinosinusitis with fusafungine nasal spray. A double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in 20 patients. *Arzneimittelforschung.* 2002;52(12):877-83.
696. Wahl KJ, Otsuji A. New medical management techniques for acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;11(1):27-32.
697. Leonard DW, Bolger WE. Topical antibiotic therapy for recalcitrant sinusitis. *Laryngoscope.* 1999;109(4):668-70.
698. Desrosiers MY, Salas-Prato M. Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;125(3):265-9.
699. Scheinberg PA, Otsuji A. Nebulized antibiotics for the treatment of acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J.* 2002;81(9):648-52.
700. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005 Feb 12;365(9459):579-87.
701. Stringer SP, Mancuso AA, Avino AJ. Effect of a topical vasoconstrictor on computed tomography of paranasal sinus disease. *Laryngoscope.* 1993;103(1 Pt 1):6-9.
702. Benammar-Englmaier M, Hallermeier JK, Englmaier B. [Alpha-mimetic effects on nasal mucosa in magnetic resonance tomography]. *Digitale Bilddiag.* 1990;10(2):46-50.
703. Westerveld GJ, Voss HP, van der Hee RM, de Haan-Koelewijn GJ, den Hartog GJ, Scheeren RA, et al. Inhibition of nitric oxide synthase by nasal decongestants. *Eur Respir J.* 2000;16(3):437-44.
704. Westerveld GJ, Scheeren RA, Dekker I, Griffioen DH, Voss HP, Bast A. Anti-oxidant actions of oxymetazoline and xylometazoline. *Eur J Pharmacol.* 1995;291(1):27-31.
705. Inanli S, Ozturk O, Korkmaz M, Tutkun A, Batman C. The effects of topical agents of fluticasone propionate, oxymetazoline, and 3% and 0.9% sodium chloride solutions on mucociliary clearance in the therapy of acute bacterial rhinosinusitis in vivo. *Laryngoscope.* 2002;112(2):320-5.
706. Wiklund L, Stierna P, Berglund R, Westrin KM, Tonnesson M. The efficacy of oxymetazoline administered with a nasal bellows container and combined with oral phenoxymethyl-penicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1994;515:57-64.
707. McCormick DP, John SD, Swischuk LE, Uchida T. A double-blind, placebo-controlled trial of decongestant-antihistamine for the treatment of sinusitis in children. *Clin Pediatr (Phila).* 1996;35(9):457-60.
708. Pneumatikos I, Konstantonis D, Dragoumanis C, Danielides V, Bouros D. Preventing nosocomial sinusitis in the ICU: Reply to van Zanten et al. [12]. *Intensive Care Medicine.* 2006;32(9):1452-3.
709. Otten FW. Conservative treatment of chronic maxillary sinusitis in children. Long-term follow-up. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1997;51(3):173-5.
710. Elbez M, De Pressigny M, Halimi P, Aidan D, Bonfils P, Troux J. [Does the use of nasal vasoconstrictor agents change tomographic images of nasosinus polyposis?]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1993;110(5):277-80.
711. Johansson L, Oberg D, Melen I, Bende M. Do topical nasal decongestants affect polyps? *Acta Oto-Laryngologica.* 2006;126(3):288-90.
712. Graf P, Enerdal J, Hallen H. Ten days' use of oxymetazoline nasal spray with or without benzalkonium chloride in patients with vasomotor rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Oct;125(10):1128-32.
713. Glazener F, Blake K, Gradman M. Bradycardia, hypotension, and near-syncope associated with Afrin (oxymetazoline) nasal spray. *N Engl J Med.* 1983 Sep 22;309(12):731.
714. Montalban J, Ib anez L, Rodriguez C, Lopez M, Sumalla J, Codina A. Cerebral infarction after excessive use of nasal decongestants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989 Apr;52(4):541-3.
715. Loewen AH, Hudon ME, Hill MD. Thunderclap headache and reversible segmental cerebral vasoconstriction associated with use of oxymetazoline nasal spray. *Cmaj.* 2004 Sep 14;171(6):593-4.
716. Zavala JA, Pereira ER, Zetola VH, Teive HA, Novak EM, Werneck LC. Hemorrhagic stroke after naphazoline exposition: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004 Sep;62(3B):889-91.
717. Van Bever HP, Bosmans J, Stevens WJ. Nebulization treatment with saline compared to bromhexine in treating chronic sinusitis in asthmatic children. *Allergy.* 1987;42(1):33-6.
718. Tarantino V, Stura M, Marengo G, Leproux GB, Cremonesi G. [Advantages of treatment with bromhexine in acute sinus inflammation in children. Randomized double-blind study versus placebo]. *Minerva Pediatr.* 1988;40(11):649-52.
719. Szmaja Z, Golusinski W, Mielcarek-Kuchta D, Laczowska-Przybylska J. [Use of mucolytic preparations (Mucosolvan) in selected diseases of the upper respiratory tract. Part II]. *Otolaryngol Pol.* 1997;51(5):480-6.
720. Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, Quiniou M, Rat C, Cougnard J, et al. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy.* 1997;52(6):650-5.
721. Sederberg-Olsen JF, Sederberg-Olsen AE. Intranasal sodium cromoglycate in post-catarhal hyperreactive rhinosinusitis: a double-blind placebo controlled trial. *Rhinology.* 1989;27(4):251-5.
722. Bhattacharyya NI. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2003;17(1):27-32.
723. Haye R, Aanesen JP, Burtin B, Donnelly F, Duby C. The effect of cetirizine on symptoms and signs of nasal polyposis. *J Laryngol Otol.* 1998;112(11):1042-6.
724. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal rhinosinusitis: perioperative management, prevention of recurrence, and role of steroids and antifungal agents. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33(2):419-33.
725. Schubert MS. Medical treatment of allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85(2):90-7; quiz 7-101.

726. Rizk SS, Kraus DH, Gerresheim G, Mudan S. Aggressive combination treatment for invasive fungal sinusitis in immunocompromised patients. *Ear Nose Throat J*. 2000 Apr;79(4):278-80, 82, 84-5.
727. Rains BM, 3rd, Mineck CW. Treatment of allergic fungal sinusitis with high-dose itraconazole. *Am J Rhinol*. 2003;17(1):1-8.
728. Ponikau JU, Sherris DA, Kita H, Kern EB. Intranasal antifungal treatment in 51 patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(6):862-6.
729. Jen A, Kacker A, Huang C, Anand V. Fluconazole nasal spray in the treatment of allergic fungal sinusitis: A pilot study. *Ear, Nose, & Throat Journal*. 2004;83(10):692-5.
730. Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, Kita H. Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: A randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2005;115(1):125-31.
731. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Polzehl D, Podbielski A, Riechelmann H. Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, double-blind clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jun;113(6):1122-8.
732. Kennedy DW, Kuhn FA, Hamilos DL, Zinreich SJ, Butler D, Warsi G, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with high-dose oral terbinafine: A double blind, placebo-controlled study. *Laryngoscope*. 2005;115(10):1793-9.
733. Ricchetti A, Landis BN, Maffioli A, Giger R, Zeng C, Lacroix JS. Effect of anti-fungal nasal lavage with amphotericin B on nasal polyposis. *J Laryngol Otol*. 2002;116(4):261-3.
734. Corradini C, Del Ninno M, Buonomo A, Nucera E, Paludetti G, Alonzi C, et al. Amphotericin B and lysine acetylsalicylate in the combined treatment of nasal polyposis associated with mycotic infection. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. 2006;16(3):188-93.
735. Hartsel SC, Benz SK, Ayenew W, Bolard J. Na⁺, K⁺ and Cl⁻ selectivity of the permeability pathways induced through sterol-containing membrane vesicles by amphotericin B and other polyene antibiotics. *Eur Biophys J*. 1994;23(2):125-32.
736. Yang YL, Li SY, Cheng HH, Lo HJ. The trend of susceptibilities to amphotericin B and fluconazole of *Candida* species from 1999 to 2002 in Taiwan. *BMC Infect Dis*. 2005;5:99.
737. Barker KS, Crisp S, Wiederhold N, Lewis RE, Bareither B, Eckstein J, et al. Genome-wide expression profiling reveals genes associated with amphotericin B and fluconazole resistance in experimentally induced antifungal resistant isolates of *Candida albicans*. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Aug;54(2):376-85.
738. Rogers TR. Antifungal drug resistance: limited data, dramatic impact? *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Jun;27 Suppl 1:7-11.
739. Habermann W, Zimmermann K, Skarabis H, Kunze R, Rusch V. [Reduction of acute recurrence in patients with chronic recurrent hypertrophic sinusitis by treatment with a bacterial immunostimulant (*Enterococcus faecalis* Bacteriae of human origin)]. *Arzneimittelforschung*. 2002;52(8):622-7.
740. Serrano E, Demanez JP, Morgon A, Chastang C, Van Cauwenberge P. Effectiveness of ribosomal fractions of *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* and the membrane fraction of Kp (Ribomunyl) in the prevention of clinical recurrences of infectious rhinitis. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1997;254(8):372-5.
741. Heintz B, Schlenker WW, Kirsten R, Nelson K. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis—a multi-centric, placebo-controlled, double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1989;27(11):530-4.
742. Jyonouchi H, Sun S, Kelly A, Rimell FL. Effects of exogenous interferon gamma on patients with treatment-resistant chronic rhinosinusitis and dysregulated interferon gamma production: a pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(5):563-9.
743. Dalhoff A, Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(6):359-71.
744. Davidson R, Peloquin L. Anti-inflammatory effects of the macrolides. *J Otolaryngol*. 2002;31(Suppl 1):S38-40.
745. Talbot AR, Herr TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. *Laryngoscope*. 1997;107(4):500-3.
746. Adam P, Stiffman M, Blake RL, Jr. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. *Arch Fam Med*. 1998;7(1):39-43.
747. Axelsson A, Grebelius N, Jensen C, Melin O, Singer F. Treatment of acute maxillary sinusitis. IV. Ampicillin, cephradine and erythromycinestolate with and without irrigation. *Acta Otolaryngol*. 1975;79(5-6):466-72.
748. Bachmann G, Hommel G, Michel Ol. Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257(10):537-41.
749. Taccariello M, Parikh A, Darby Y, Scadding G. Nasal douching as a valuable adjunct in the management of chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 1999;37(1):29-32.
750. Rabago D, Zgierska A, Mundt M, Barrett B, Bobula J, Maberry R. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. *J Fam Pract*. 2002;51(12):1049-55.
751. Shoseyov D, Bibi H, Shai P, Shoseyov N, Shazberg G, Hurvitz H. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(5):602-5.
752. Levine HL, Cordray S, Miner LA. Use of Dead Sea salt solution for chronic rhinitis and rhinosinusitis. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2006;17(2):147-50.
753. Pinto JM, Elwany S, Baroody FM, Naclerio RM. Effects of saline sprays on symptoms after endoscopic sinus surgery. *American Journal of Rhinology*. 2006;20(2):191-6.
754. Pang YT, Willatt DJ. Do antral washouts have a place in the current management of chronic sinusitis? *J Laryngol Otol*. 1996;110(10):926-8.
755. Maes JJ, Clement PA. The usefulness of irrigation of the maxillary sinus in children with maxillary sinusitis on the basis of the Water's X-ray. *Rhinology*. 1987;25(4):259-64.
756. Neher A, Fischer H, Appenroth E, Lass-Flörl C, Mayr A, Gschwendtner A, et al. Tolerability of N-chlorotaurine in chronic rhinosinusitis applied via yamik catheter. *Auris, Nasus, Larynx*. 2005;32(4):359-64.
757. Filiaci F, Zambetti G, Luce M, Ciofalo A. Local treatment of nasal polyposis with capsaicin: preliminary findings. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1996;24(1):13-8.
758. Baudoin T, Kalogjera L, Hat JI. Capsaicin significantly reduces sinonasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 2000;120(2):307-11.
759. Zheng C, Wang Z, Lacroix JS. Effect of intranasal treatment with capsaicin on the recurrence of polyps after polypectomy and ethmoidectomy. *Acta Otolaryngol*. 2000;120(1):62-6.
760. Sancho R, Lucena C, Macho A, Calzado MA, Blanco-Molina M, Minassi A, et al. Immunosuppressive activity of capsaicinoids: capsiate derived from sweet peppers inhibits NF-kappaB activation and is a potent antiinflammatory compound in vivo. *Eur J Immunol*. 2002;32(6):1753-63.
761. Van Rijswijk JB, Boeke EL, Keizer JM, Mulder PG, Blom HM, Fokkens WJ. Intranasal capsaicin reduces nasal hyperreactivity in idiopathic rhinitis: a double-blind randomized application regimen study. *Allergy*. 2003 Aug;58(8):754-61.
762. Lacroix JS, Buvelot JM, Polla BS, Lundberg JM. Improvement of symptoms of non-allergic chronic rhinitis by local treatment with capsaicin. *Clin Exp Allergy*. 1991 Sep;21(5):595-600.
763. Riechelmann H, Davris S, Bader D. [Treatment of perennial non-allergic rhinopathy with capsaicin]. *Hno*. 1993 Oct;41(10):475-9.
764. Myers JD, Higham MA, Shakur BH, Wickremasinghe M, Ind PW. Attenuation of propranolol-induced bronchoconstriction by frusemide. *Thorax*. 1997 Oct;52(10):861-5.
765. Yates DH, O'Connor BJ, Yilmaz G, Aikman S, Worsdell M, Barnes PJ, et al. Effect of acute and chronic inhaled furosemide on bronchial hyperresponsiveness in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Dec;152(6 Pt 1):2173-5.

766. Munyard P, Chung KF, Bush A. Inhaled frusemide and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Thorax*. 1995 Jun;50(6):677-9.
767. Passali D, Bernstein JM, Passali FM, Damiani V, Passali GC, Bellussi L. Treatment of recurrent chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(6):656-9.
768. Kroflic B, Coer A, Baudoin T, Kalogjera L. Topical furosemide versus oral steroid in preoperative management of nasal polyposis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2006;263(8):767-71.
769. Loehrl TA, Smith TL, Merati A, Torrico-Brusky L, Hoffman RG, Toohill RJ. Pharyngeal pH probe findings in patients with post-nasal drainage. *Am J Rhinol*. 2005 Jul-Aug;19(4):340-3.
770. Weaver EM. Association between gastroesophageal reflux and sinusitis, otitis media, and laryngeal malignancy: a systematic review of the evidence. *Am J Med*. 2003;115(Suppl 3A):81S-9S.
771. Yuengsrigul A, Chin TW, Nussbaum E. Immunosuppressive and cytotoxic effects of furosemide on human peripheral blood mononuclear cells. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83(6 Pt 1):559-66.
772. Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126(7):831-6.
773. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 1999;13(3):197-202.
774. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD004823.
775. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterstrom O, Bochenek G, Kumlin M, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Apr;157(4 Pt 1):1187-94.
776. Kieff DA, Busaba NY. Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*. 2005;114(12 I):941-5.
777. Ragab S, Parikh A, Darby YC, Scadding GK. An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(9):1385-91.
778. Parnes SM, Chuma AV. Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2000;79(1):18-20, 4-5.
779. Ulualp SO, Sterman BM, Toohill RJ. Antileukotriene therapy for the relief of sinus symptoms in aspirin triad disease. *Ear Nose Throat J*. 1999;78(8):604-6, 8, 13, passim.
780. Mostafa BE, Abdel HH, Mohammed HE, Yamani M. Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2005;67(3):148.
781. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Oct;98(4):751-8.
782. Stevenson DD. Aspirin desensitization in patients with AERD. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24(2):159-68.
783. Mardiney M, Borish L. Aspirin desensitization for chronic hyperplastic sinusitis, nasal polyposis, and asthma triad. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(10):1287.
784. Nucera E, Schiavino D, Milani A, Del Ninno M, Misuraca C, Buonomo A, et al. Effects of lysine-acetylsalicylate (LAS) treatment in nasal polyposis: two controlled long term prospective follow up studies. *Thorax*. 2000;55(Suppl 2):S75-8.
785. Scadding GK, Hassab M, Darby YC, Lund VJ, Freedman A. Intranasal lysine aspirin in recurrent nasal polyposis. *Clin Otolaryngol*. 1995;20(6):561-3.
786. Parikh AA, Scadding GK. Intranasal lysine-aspirin in aspirin-sensitive nasal polyposis: A controlled trial. *Laryngoscope*. 2005;115(8):1385-90.
787. Blanc PD, Trupin L, Earnest G, Katz PP, Yelin EH, Eisner MDI. Alternative therapies among adults with a reported diagnosis of asthma or rhinosinusitis : data from a population-based survey. *Chest*. 2001;120(5):1461-7.
788. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. [Effects of standardized Myrtil in therapy of acute sinusitis--results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo]. *Laryngorhinootologie*. 1997;76(1):23-7.
789. Gabrielian ES, Shukarian AK, Goukasova GI, Chandanian GL, Panossian AG, Wikman G, et al. A double blind, placebo-controlled study of Andrographis paniculata fixed combination Kan Jang in the treatment of acute upper respiratory tract infections including sinusitis. *Phytomedicine*. 2002;9(7):589-97.
790. Wawrose SF, Tami TA, Amoils CP. The role of guaifenesin in the treatment of sinonasal disease in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV). *Laryngoscope*. 1992;102(11):1225-8.
791. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Nov;118(5):1133-41.
792. Settignano GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc*. 1996;17(5):231-6.
793. Deal RT, Kountakis SE. Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis: Symptoms and surgical outcomes. *Laryngoscope*. 2004;114(11 I):1932-5.
794. Eichel BS. A proposal for a staging system for hyperplastic rhinosinusitis based on the presence or absence of intranasal polyposis. *Ear Nose Throat J*. 1999;78(4):262-5, 8.
795. Cook PR, Nishioka GJ, Davis WE, McKinsey JP. Functional endoscopic sinus surgery in patients with normal computed tomography scans. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;110(6):505.
796. Khalil HS, Nunez DA. Functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004458.
797. Lund VJ. Evidence-based surgery in chronic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol*. 2001;121(1):5-9.
798. Wasserman JM, Wynn R, Bash TS, Rosenfeld RM. Levels of evidence in otolaryngology journals. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 May;134(5):717-23.
799. McLeod RS. Issues in surgical randomized controlled trials. *World J Surg*. 1999 Dec;23(12):1210-4.
800. Lund VJ, MacKay IS. Outcome assessment of endoscopic sinus surgery. *J R Soc Med*. 1994;87(2):70-2.
801. Marks SC, Shamsa F. Evaluation of prognostic factors in endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 1997;11(3):187-91.
802. Wang PC, Chu CC, Liang SC, Tai CJ. Outcome predictors for endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126(2):154-9.
803. Smith TL, Mendolia-Loffredo S, Loehrl TA, Sparapani R, Laud PW, Nattinger AB. Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2005;115(12):2199.
804. Terris MH, Davidson TM. Review of published results for endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J*. 1994;73(8):574-80.
805. Giger R, Dulguerov P, Quinodoz D, Leuba D, Landis BN, Lacroix JS, et al. Chronic panrhinosinusitis without nasal polyps: Long-term outcome after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Oct;131(4):534-41.
806. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Health Technol Assess*. 2003;7(17):iii, 1-159.
807. Wynn R, Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *Laryngoscope*. 2004 May;114(5):811-3.
808. Witsell DL, Stewart MG, Monsell EM, Hadley JA, Terrell JE, Hannley MT, et al. The Cooperative Outcomes Group for ENT: A multicenter prospective cohort study on the effectiveness of medical and surgical treatment for patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2005;132(2):171-9.

809. Blomqvist EH, Lundblad L, Anggard A, Haraldsson PO, Stjerne PI. A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(2):224-8.
810. Penttil, MA. Endoscopic findings after functional and radical sinus surgery: A prospective randomized study. *Am J Rhinology*. 1994;8:71.
811. Penttila MA, Rautiainen ME, Pukander JS, Karma PH. Endoscopic versus Caldwell-Luc approach in chronic maxillary sinusitis: comparison of symptoms at one-year follow-up. *Rhinology*. 1994;32(4):161-5.
812. Penttila M, Rautiainen M, Pukander J, Kataja M. Functional vs. radical maxillary surgery. Failures after functional endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1997;529:173-6.
813. DeFreitas J, Lucente FE. The Caldwell-Luc procedure: institutional review of 670 cases: 1975-1985. *Laryngoscope*. 1988;98(12):1297-300.
814. Forsgren K, Fukami M, Penttila M, Kumlien J, Stierna P. Endoscopic and Caldwell-Luc approaches in chronic maxillary sinusitis: a comparative histopathologic study on preoperative and postoperative mucosal morphology. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995;104(5):350-7.
815. Unlu HH, Akyar S, Caylan R, Nalca Y. Concha bullosa. *J Otolaryngol*. 1994;23(1):23-7.
816. Messerklinger W. [On the drainage of the human paranasal sinuses under normal and pathological conditions. I]. *Monatsschr Ohrenheilkd Laryngorhinol*. 1966;100(1-2):56-68.
817. Stammberger H. An endoscopic study of tubal function and the diseased ethmoid sinus. *Arch Otorhinolaryngol*. 1986;243(4):254-9.
818. Guevara N, Hofman V, Hofman P, Santini J, Castillo L. A comparison between functional and radical sinus surgery in an experimental model of maxillary sinusitis. *Rhinology*. 2006 Dec;44(4):255-8.
819. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery--concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part II. Surgical technique. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;94(2):147-56.
820. Kennedy DW, Zinreich SJ, Shaalan H, Kuhn F, Naclerio R, Loch E. Endoscopic middle meatal antrostomy: theory, technique, and patency. *Laryngoscope*. 1987;97(8 Pt 3 Suppl 43):1-9.
821. Arnes E, Anke IM, Mair IW. A comparison between middle and inferior meatal antrostomy in the treatment of chronic maxillary sinus infection. *Rhinology*. 1985;23(1):65-9.
822. Venkatachalam VP, Jain A. Comparative evaluation of functional endoscopic sinus surgery and conventional surgery in the management of chronic sinusitis. *J Indian Med Assoc*. 2002;100(2):78-9, 82-3.
823. Hartog B, van Benthem PP, Prins LC, Hordijk GJ. Efficacy of sinus irrigation versus sinus irrigation followed by functional endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997;106(9):759-66.
824. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Topham J, Reeves B, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol*. 2006;31(5):390.
825. Kuehnemund M, Lopatin A, Amedee RG, Mann WJ. Endonasal sinus surgery: extended versus limited approach. *Am J Rhinol*. 2002;16(4):187-92.
826. Catalano PJ, Roffman EJ. Evaluation of middle meatal stenting after minimally invasive sinus techniques (MIST). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;128(6):875-81.
827. Toffel PH. Secure endoscopic sinus surgery with partial middle turbinate modification: a 16-year long-term outcome report and literature review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11(1):13-8.
828. Giacchi RJ, Lebowitz RA, Jacobs JB. Middle turbinate resection: issues and controversies. *Am J Rhinol*. 2000;14(3):193-7.
829. Havas TE, Lowinger DS. Comparison of functional endonasal sinus surgery with and without partial middle turbinate resection. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000;109(7):634-40.
830. Albu S, Tomescu E. Small and large middle meatus antrostomies in the treatment of chronic maxillary sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Oct;131(4):542-7.
831. Wadwongtham W, Aejumjaturapat S. Large middle meatal antrostomy vs undisturbed maxillary ostium in the endoscopic sinus surgery of nasal polyposis. *J Med Assoc Thai*. 2003;86(Suppl 2):S373-8.
832. Jankowski R, Pigret D, Decroocq F, Blum A, Gillet P. Comparison of radical (nasalisation) and functional ethmoidectomy in patients with severe sinonasal polyposis. A retrospective study. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2006;127(3):131-40.
833. Bhattacharyya N. Clinical outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Aug;130(8):975-8.
834. Musy PY, Kountakis SE. Anatomic findings in patients undergoing revision endoscopic sinus surgery. *American Journal of Otolaryngology - Head & Neck Medicine & Surgery*. 2004;25(6):418-22.
835. Ramadan HH. Surgical causes of failure in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 1999;109(1):27.
836. Richtsmeier WJ. Top 10 reasons for endoscopic maxillary sinus surgery failure. *Laryngoscope*. 2001;111(11 Pt 1):1952-6.
837. Marks SC, Kissner D. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996 Jun;114(6):840-1.
838. King JM, Caldarelli DD, Pigato JB. A review of revision functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 1994 Apr;104(4):404-8.
839. McMains KC, Kountakis SE. Revision functional endoscopic sinus surgery: Objective and subjective surgical outcomes. *American Journal of Rhinology*. 2005;19(4):344-7.
840. Chu CT, Lebowitz RA, Jacobs JB. An analysis of sites of disease in revision endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 1997 Jul-Aug;11(4):287-91.
841. Cohen NA, Kennedy DW. Revision Endoscopic Sinus Surgery. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2006;39(3):417-35.
842. Cutler JL, Duncavage JA, Matheny K, Cross JL, Miman MC, Oh CK. Results of Caldwell-Luc after failed endoscopic middle meatus antrostomy in patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 2003;113(12):2148.
843. Vauterin T, Vander Poorten V, Jorissen M. Long term effects of cutting forceps in endoscopic sinus surgery. *Rhinology*. 2006 Jun;44(2):123-7.
844. Hackman TG, Ferguson BJ. Powered instrumentation and tissue effects in the nose and paranasal sinuses. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Feb;13(1):22-6.
845. Krouse JH, Christmas DA, Jr. Powered instrumentation in functional endoscopic sinus surgery. II: A comparative study. *Ear Nose Throat J*. 1996;75(1):42.
846. Selivanova O, Kuehnemund M, Mann WJ, Amedee RG. Comparison of conventional instruments and mechanical debridors for surgery of patients with chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 2003;17(4):197-202.
847. Metson R. Holmium:YAG laser endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled study. *Laryngoscope*. 1996;106(1 Pt 2 Suppl 77):1-18.
848. Gerlinger I, Lujber L, Jarai T, Pytel J. KTP-532 laser-assisted endoscopic nasal sinus surgery. *Clin Otolaryngol*. 2003;28(2):67-71.
849. Colclasure JC, Gross CW, Kountakis SE. Endoscopic sinus surgery in patients older than sixty. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2004;131(6):946-9.
850. Ramadan HH, VanMetre R. Endoscopic sinus surgery in geriatric population. *Am J Rhinol*. 2004 Mar-Apr;18(2):125-7.
851. Jiang RS, Hsu CY. Endoscopic sinus surgery for the treatment of chronic sinusitis in geriatric patients. *Ear Nose Throat J*. 2001;80(4):230-2.
852. Dunlop G, Scadding GK, Lund VJ. The effect of endoscopic sinus surgery on asthma: management of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, and asthma. *Am J Rhinol*. 1999;13(4):261-5.
853. Dejima K, Hama T, Miyazaki M, Yasuda S, Fukushima K, Oshima A, et al. A clinical study of endoscopic sinus surgery for sinusitis in patients with bronchial asthma. *International Archives of Allergy & Immunology*. 2005;138(2):97-104.

854. Kim HY, Dhong HJ, Chung SK, Chung YJ, Kim MG. Clinical characteristics of chronic rhinosinusitis with asthma. *Auris Nasus Larynx*. 2006;33(4):403.
855. Chambers DW, Davis WE, Cook PR, Nishioka GJ, Rudman DT. Long-term outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery: correlation of symptoms with endoscopic examination findings and potential prognostic variables. *Laryngoscope*. 1997;107(4):504-10.
856. Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, Wise RA, Shade DM, Irvin CG. Allergic rhinitis and sinusitis in asthma differential: Effects on symptoms and pulmonary function. *Chest*. 2006;130(2):429-35.
857. Lund VJ. The effect of sinonasal surgery on asthma. *Allergy*. 1999;54(Suppl 57):141-5.
858. Scadding G. The effect of medical treatment of sinusitis upon concomitant asthma. *Allergy*. 1999;54(Suppl 57):136-40.
859. Senior BA, Kennedy DW. Management of sinusitis in the asthmatic patient. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;77(1):6-15; quiz -9.
860. Park AH, Lau J, Stankiewicz J, Chow J. The role of functional endoscopic sinus surgery in asthmatic patients. *J Otolaryngol*. 1998;27(5):275.
861. Ikeda K, Tanno N, Tamura G, Suzuki H, Oshima T, Shimomura A, et al. Endoscopic sinus surgery improves pulmonary function in patients with asthma associated with chronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108(4):355-9.
862. Goldstein MF, Grundfast SK, Dunsky EH, Dvorin DJ, Lesser R. Effect of functional endoscopic sinus surgery on bronchial asthma outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125(3):314-9.
863. Dhong HJ, Jung YS, Chung SK, Choi DC. Effect of endoscopic sinus surgery on asthmatic patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;124(1):99-104.
864. Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur Respir J*. 2006 Jul;28(1):68-74.
865. Ragab A, Clement P, Vincken W. Objective assessment of lower airway involvement in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2004 Jan-Feb;18(1):15-21.
866. Palmer JN, Conley DB, Dong RG, Ditto AM, Yarnold PR, Kern RC. Efficacy of endoscopic sinus surgery in the management of patients with asthma and chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 2001;15(1):49-53.
867. Lamblin C, Brichet A, Perez T, Darras J, Tonnel AB, Wallaert B. Long-term follow-up of pulmonary function in patients with nasal polyposis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):406-13.
868. McFadden EA, Woodson BT, Fink JN, Toohill RJ. Surgical treatment of aspirin triad sinusitis. *Am J Rhinol*. 1997;11(4):263-70.
869. Amar YG, Frenkiel S, Sobol SE. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis in patients having Samter's triad. *J Otolaryngol*. 2000;29(1):7-12.
870. Batra PS, Kern RC, Tripathi A, Conley DB, Ditto AM, Haines GK, III, et al. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. *Laryngoscope*. 2003;113(10):1703.
871. Riechelmann H, Mewes T, Weschta M, Gropper G. Nasal allergen provocation with Dermatophagoides pteronyssinus in patients with chronic rhinitis referred to a rhinologic surgical center. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88(6):624.
872. Walker C, Williams H, Phelan J. Allergic rhinitis history as a predictor of other future disqualifying otorhinolaryngological defects. *Aviat Space Environ Med*. 1998;69(10):952-6.
873. Ferguson BJ, Johnson JT. Allergic rhinitis and rhinosinusitis. Is there a connection between allergy and infection? *Postgrad Med*. 1999;105(4):55.
874. Pinto JM, Baroody FM. Chronic sinusitis and allergic rhinitis: at the nexus of sinonasal inflammatory disease. *J Otolaryngol*. 2002;31(Suppl 1):S10-7.
875. Ramadan HH, Fornelli R, Ortiz AO, Rodman S. Correlation of allergy and severity of sinus disease. *Am J Rhinol*. 1999;13(5):345-7.
876. Smart BA. The impact of allergic and nonallergic rhinitis on pediatric sinusitis. *Current Allergy & Asthma Reports*. 2006;6(3):221-7.
877. Gutman M, Torres A, Keen KJ, Houser SM. Prevalence of allergy in patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 May;130(5):545-52.
878. Suzuki M, Watanabe T, Suko T, Mogi G. Comparison of sinusitis with and without allergic rhinitis: characteristics of paranasal sinus effusion and mucosa. *Am J Otolaryngol*. 1999;20(3):143-50.
879. Nishioka GJ, Cook PR, Davis WE, McKinsey JP. Immunotherapy in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;110(4):406-12.
880. Berrettini S, Carabelli A, Sellari-Franceschini S, Bruschini L, Abruzzese A, Quartieri F, et al. Perennial allergic rhinitis and chronic sinusitis: correlation with rhinologic risk factors. *Allergy*. 1999;54(3):242.
881. Ramadan HH, Hinerman RA. Outcome of endoscopic sinus surgery in children with allergic rhinitis. *Am J Rhinol*. 2006;20(4):438.
882. Schletter WW, Mann WJ. [Operative therapy in chronic sinusitis - results in allergic and nonallergic patients]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*. 1983;62(6):284-8.
883. Bertrand B, Eloy P, Rombeaux Pl. Allergy and sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1997;51(4):227-37.
884. Bergoin C, Gosset P, Lamblin C, Bolard F, Turck D, Tonnel AB, et al. Cell and cytokine profile in nasal secretions in cystic fibrosis. *J CystFibros*. 2002;1(3):110.
885. Conway SP. Vitamin K in cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 2004;97 Suppl 44:48.
886. Albritton FD, Kingdom TTI. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: an analysis of complications. *Am J Rhinol*. 2000;14(6):379-85.
887. Schulte DL, Kasperbauer JL. Safety of paranasal sinus surgery in patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 1998;108(12):1813-5.
888. Holzmann D, Speich R, Kaufmann T, Laube I, Russi EW, Simmen D, et al. Effects of sinus surgery in patients with cystic fibrosis after lung transplantation: a 10-year experience. *Transplantation*. 2004 Jan 15;77(1):134-6.
889. Moss RB, King VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121(5):566-72.
890. Halvorson DJ, Dupree JR, Porubsky ES. Management of chronic sinusitis in the adult cystic fibrosis patient. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998;107(11 Pt 1):946-52.
891. Rowe-Jones JM, Mackay IS. Endoscopic sinus surgery in the treatment of cystic fibrosis with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 1996;106(12 Pt 1):1540-4.
892. Shah AR, Hairston JA, Tami TA. Sinusitis in HIV: Microbiology and therapy. *Current Allergy & Asthma Reports*. 2005;5(6):495-9.
893. Belafsky P, Kissinger P, Davidowitz SB, Amedee RG. HIV sinusitis: rationale for a treatment algorithm. *J La State Med Soc*. 1999 Jan;151(1):11-8.
894. Friedman M, Landsberg R, Tanyeri H, Schults RA, Kelanic S, Caldarelli DD. Endoscopic sinus surgery in patients infected with HIV. *Laryngoscope*. 2000;110(10 Pt 1):1613.
895. Murphy C, Davidson TM, Jellison W, Austin S, Mathews WC, Ellison DW, et al. Sinonasal disease and olfactory impairment in HIV disease: endoscopic sinus surgery and outcome measures. *Laryngoscope*. 2000;110(10 Pt 1):1707-10.
896. Hunt SM, Miyamoto RC, Cornelius RS, Tami TA. Invasive fungal sinusitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000;33(2):335.
897. Anselmo-Lima WT, Lopes RP, Valera FCP, Demarco RC. Invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised patients. *Rhinology*. 2004;42(3):141-4.
898. Savage DG, Taylor P, Blackwell J, Chen F, Szydlowski RM, Rule SA, et al. Paranasal sinusitis following allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19(1):55-9.
899. Imamura R, Voegels R, Sperandio F, Sennes LU, Silva R, Butugan O, et al. Microbiology of sinusitis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120(2):279.

900. Kennedy CA, Adams GL, Neglia JP, Giebink GS. Impact of surgical treatment on paranasal fungal infections in bone marrow transplant patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;116(6 Pt 1):610-6.
901. Sterman BM. Sinus surgery in bone marrow transplantation patients. *Am J Rhinol.* 1999;13(4):315.
902. Buehring I, Friedrich B, Schaaf J, Schmidt H, Ahrens P, Zielen S. Chronic sinusitis refractory to standard management in patients with humoral immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol.* 1997;109(3):468-72.
903. Rose MA, Schubert R, Schmitt-Grohe S, Reichenbach J, Zielen S. Immunoglobulins and inflammatory cytokines in nasal secretions in humoral immunodeficiencies. *Laryngoscope.* 2006;116(2):239.
904. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol.* 1999;92(1):34.
905. Sneller MC. Common variable immunodeficiency. *Am J Med Sci.* 2001;321(1):42.
906. Scadding GK, Lund VJ, Darby YC, Navas-Romero J, Seymour N, Turner MW. IgG subclass levels in chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 1994;32(1):15-9.
907. Sethi DS, Winkelstein JA, Lederman H, Loury MC. Immunologic defects in patients with chronic recurrent sinusitis: diagnosis and management. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;112(2):242-7.
908. Jiang RS, Hsu CY. Serum immunoglobulins and IgG subclass levels in sinus mycetoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 May;130(5):563-6.
909. Buckley RH. Immunoglobulin G subclass deficiency: fact or fancy? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002;2(5):356.
910. Maguire GA, Kumararatne DS, Joyce HJ. Are there any clinical indications for measuring IgG subclasses? *Ann Clin Biochem.* 2002;39(Pt 4):374.
911. Seppanen M, Suvilehto J, Lokki ML, Notkola IL, Jarvinen A, Jarva H, et al. Immunoglobulins and complement factor C4 in adult rhinosinusitis. *Clinical & Experimental Immunology.* 2006;145(2):219-27.
912. Tahkokallio O, Seppala IJ, Sarvas H, Kayhty H, Mattila PS. Concentrations of serum immunoglobulins and antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides in patients with recurrent or chronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110(7 Pt 1):675-81.
913. Lusk RP, Polmar SH, Muntz HR. Endoscopic ethmoidectomy and maxillary antrostomy in immunodeficient patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117(1):60-3.
914. Rice DH. Endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993 Aug;26(4):613-8.
915. Freedman HM, Kern EB. Complications of intranasal ethmoidectomy: a review of 1,000 consecutive operations. *Laryngoscope.* 1979;89(3):421-34.
916. Taylor JS, Crocker PV, Keebler JS. Intranasal ethmoidectomy and concurrent procedures. *Laryngoscope.* 1982;92(7 Pt 1):739-43.
917. Stevens HE, Blair NJ. Intranasal sphenoidectomy: 10-year experience and literature review. *J Otolaryngol.* 1988;17(5):254-9.
918. Eichel BS. The intranasal ethmoidectomy: a 12-year perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1982;90(5):540-3.
919. Sogg A. Long-term results of ethmoid surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1989 Sep;98(9):699-701.
920. Friedman WH, Katsantonis GP. Intranasal and transantral ethmoidectomy: a 20-year experience. *Laryngoscope.* 1990;100(4):343-8.
921. Lawson W. The intranasal ethmoidectomy: an experience with 1,077 procedures. *Laryngoscope.* 1991 Apr;101(4 Pt 1):367-71.
922. Sogg A, Eichel B. Ethmoid surgery complications and their avoidance. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1991 Sep;100(9 Pt 1):722-4.
923. Brenkman CJ, Vries de N e. Neusbijholte chirurgie, goedaardige aandoeningen. Den Haag: Kugler; 2002.
924. Schaefer SD, Manning S, Close LG. Endoscopic paranasal sinus surgery: indications and considerations. *Laryngoscope.* 1989 Jan;99(1):1-5.
925. Toffel PH, Aroesty DJ, Weinmann RH. Secure endoscopic sinus surgery as an adjunct to functional nasal surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;115(7):822-5.
926. Rice DH. Endoscopic sinus surgery: results at 2-year followup. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989 Oct;101(4):476-9.
927. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1990;247(2):63-76.
928. Salman SD. Complications of endoscopic sinus surgery. *Am J Otolaryngol.* 1991 Nov-Dec;12(6):326-8.
929. Wigand ME, Hosemann WG. Results of endoscopic surgery of the paranasal sinuses and anterior skull base. *J Otolaryngol.* 1991;20(6):385-90.
930. Lazar RH, Younis RT, Gross CW. Pediatric functional endonasal sinus surgery: review of 210 cases. *Head Neck.* 1992;14(2):92-8.
931. Vleming M, Middelweerd RJ, de Vries N. Complications of endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992 Jun;118(6):617-23.
932. Weber R, Draf W. [Complications of endonasal micro-endoscopic ethmoid bone operation]. *Hno.* 1992;40(5):170-5.
933. Smith LF, Brindley PC. Indications, evaluation, complications, and results of functional endoscopic sinus surgery in 200 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993 Jun;108(6):688-96.
934. Dessi P, Castro F, Triglia JM, Zanaret M, Cannoni M. Major complications of sinus surgery: a review of 1192 procedures. *J Laryngol Otol.* 1994;108(3):212-5.
935. Cumberworth VL, Sudderick RM, Mackay IS. Major complications of functional endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol.* 1994;19(3):248-53.
936. Ramadan HH, Allen GC. Complications of endoscopic sinus surgery in a residency training program. *Laryngoscope.* 1995;105(4 Pt 1):376-9.
937. Danielsen A, Olofsson J. Endoscopic endonasal sinus surgery. A long-term follow-up study. *Acta Otolaryngol.* 1996;116(4):611-9.
938. Castillo L, Verschuur HP, Poissonnet G, Vaillie G, Santini J. Complications of endoscopically guided sinus surgery. *Rhinology.* 1996 Dec;34(4):215-8.
939. Weber R, Draf W, Keerl R, Schick B, Saha A. Endonasal microendoscopic pansinusotomy in chronic sinusitis. II. Results and complications. *Am J Otolaryngol.* 1997;18(4):247-53.
940. Rudert H, Maune S, Mahnke CG. [Complications of endonasal surgery of the paranasal sinuses. Incidence and strategies for prevention]. *Laryngorhinootologie.* 1997;76(4):200-15.
941. Dursun E, Bayiz U, Korkmaz H, Akmansu H, Uygur K. Follow-up results of 415 patients after endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1998;255(10):504-10.
942. Keerl R, Stankiewicz J, Weber R, Hosemann W, Draf W. Surgical experience and complications during endonasal sinus surgery. *Laryngoscope.* 1999 Apr;109(4):546-50.
943. Marks SC. Learning curve in endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Feb;120(2):215-8.
944. Kennedy DW, Shaman P, Han W, Selman H, Deems DA, Lanza DC. Complications of ethmoidectomy: a survey of fellows of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994 Nov;111(5):589-99.
945. Kane K. Australian experience with functional endoscopic sinus surgery and its complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993 Aug;102(8 Pt 1):613-5.
946. Kim HY, Dhong HJ, Chung SK, Chung YJ, Min JY. Prognostic factors of pediatric endoscopic sinus surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(11):1535.
947. Healy GB, Chandler et al. "The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis." (*Laryngoscope* 1970;80:1414-1428). *Laryngoscope.* 1997;107(4):441-6.
948. Lang EE, Curran AJ, Patil N, Walsh RM, Rawluk D, Walsh MA. Intracranial complications of acute frontal sinusitis. *Clin Otolaryngol.* 2001;26(6):452-7.
949. Mirza S, Lobo CJ, Counter P, Farrington WT. Lacrimal gland abscess: an unusual complication of rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2001;63(6):379-81.
950. Patel N, Khalil HM, Amirfeyz R, Kaddour HS. Lacrimal gland abscess complicating acute sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67(8):917-9.

951. Kuo WT, Lee TJ, Chen YL, Huang CC. Nasal septal perforation caused by invasive fungal sinusitis. *Chang Gung Med J*. 2002;25(11):769-73.
952. Gouws P. Visual-field loss caused by sinusitis: a case report. *Ear Nose Throat J*. 2003;82(1):42-5.
953. Gungor A, Corey JP. Pediatric sinusitis: a literature review with emphasis on the role of allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;116(1):4-15.
954. Mortimore S, Wormald PJ. Management of acute complicated sinusitis: a 5-year review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;121(5):639-42.
955. Ogunleye AO, Nwaorgu OG, Lasisi AO. Complications of sinusitis in Ibadan, Nigeria. *West Afr J Med*. 2001;20(2):98-101.
956. Eufinger H, Machtens E. Purulent pansinusitis, orbital cellulitis and rhinogenic intracranial complications. *J Craniomaxillofac Surg*. 2001;29(2):111-7.
957. Kuranov NI. [Orbital and intracranial complications of rhinosinusitis]. *Vestn Otorinolaringol*. 2001(4):46-7.
958. Gallagher RM, Gross CW, Phillips CD. Suppurative intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope*. 1998;108(11 Pt 1):1635-42.
959. Clayman GL, Adams GL, Paugh DR, Koopmann CF, Jr. Intracranial complications of paranasal sinusitis: a combined institutional review. *Laryngoscope*. 1991;101(3):234-9.
960. Lerner DN, Choi SS, Zalzal GH, Johnson DL. Intracranial complications of sinusitis in childhood. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995;104(4 Pt 1):288-93.
961. Rumelt S, Rubin PA. Potential sources for orbital cellulitis. *Int Ophthalmol Clin*. 1996;36(3):207-21.
962. Eustis HS, Mafee MF, Walton C, Mondonca J. MR imaging and CT of orbital infections and complications in acute rhinosinusitis. *Radiol Clin North Am*. 1998;36(6):1165-83, xi.
963. Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. *Laryngoscope*. 1970;80(9):1414-28.
964. Josephson JS, Rosenberg SI. Sinusitis. *Clin Symp*. 1994;46(2):1-32.
965. Gordts F, Herzeel R. Orbital involvement in sinus pathology: often without ocular pain. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2002(285):9-14.
966. Wald ER. Sinusitis in children. *N Engl J Med*. 1992;326(5):319-23.
967. Dunham ME. New light on sinusitis. *Contemp Pediatr*. 1994;11(10):102-6, 8, 10 passim.
968. Berenholz L, Kessler A, Shlomkovitz N, Sarfati S, Segal S. Superior ophthalmic vein thrombosis: complication of ethmoidal rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(1):95-7.
969. Bergin DJ, Wright JE. Orbital cellulitis. *Br J Ophthalmol*. 1986;70(3):174-8.
970. Mitchell R, Kelly J, Wagner J. Bilateral orbital complications of pediatric rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(8):971-4.
971. Jones NS, Walker JL, Bassi S, Jones T, Punt J. The intracranial complications of rhinosinusitis: can they be prevented? *Laryngoscope*. 2002;112(1):59-63.
972. Low DE, Desrosiers M, McSherry J, Garber G, Williams JW, Jr., Remy H, et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of acute sinusitis. *Cmaj*. 1997;156(Suppl 6):S1-14.
973. Giannoni CM, Stewart MG, Alford EL. Intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope*. 1997;107(7):863-7.
974. Albu S, Tomescu E, Bassam S, Merca Z. Intracranial complications of sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2001;55(4):265-72.
975. Gungor A, Adusumilli V, Corey JP. Fungal sinusitis: progression of disease in immunosuppression--a case report. *Ear Nose Throat J*. 1998;77(3):207-10, 15.
976. Skouteris CA, Vel egrakis G, Christodoulou P, Helidonis E. Infantile osteomyelitis of the maxilla with concomitant subperiosteal orbital abscess: a case report. *J Oral Maxillofac Surg*. 1995;53(1):67-70.
977. Bromberg Tea. Devastating complications of acute pediatric bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120:575-9.
978. Bhatia K, Jones NS. Septic cavernous sinus thrombosis secondary to sinusitis: are anticoagulants indicated? A review of the literature. *J Laryngol Otol*. 2002 Sep;116(9):667-76.
979. Siberry GK, Costaragos C, Cohen BA. Destruction of the nasal septum by aspergillus infection after autologous bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1997;337(4):275-6.
980. Birrel J. Pediatric Otolaryngology. The nose and sinuses. Chapter 9 Embryology and developmental anatomy. . Bristol: ohn Wright and Sons Ltd; 1978.
981. Gordts F, Clement PA, Destryker A, Desprechins B, Kaufman L. Prevalence of sinusitis signs on MRI in a non-ENT paediatric population. *Rhinology*. 1997 Dec;35(4):154-7.
982. Kristo A, Alho OP, Luotonen J, Koivunen P, Tervonen O, Uhari M. Cross-sectional survey of paranasal sinus magnetic resonance imaging findings in schoolchildren. *Acta Paediatr*. 2003;92(1):34-6.
983. Wald ER, Milmoie GJ, Bowen A, Ledesma-Medina J, Salamon N, Bluestone CD. Acute maxillary sinusitis in children. *N Engl J Med*. 1981 Mar 26;304(13):749-54.
984. Gwaltney JM, Jr., Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med*. 1994;330(1):25-30.
985. Anon JB. Acute bacterial rhinosinusitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management. *Paediatr Drugs*. 2003;5 Suppl 1:25-33.
986. Aitken M, Taylor JA. Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998 Mar;152(3):244-8.
987. Orobello PW, Jr., Park RI, Belcher LJ, Eggleston P, Lederman HM, Banks JR, et al. Microbiology of chronic sinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117(9):980-3.
988. Riding KH, Irvine R. Sinusitis in children. *J Otolaryngol*. 1987 Aug;16(4):239-43.
989. Clement PA, Bijloos J, Kaufman L, Lauwers L, Maes JJ, Van der Veken P, et al. Incidence and etiology of rhinosinusitis in children. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1989;43(5):523-43.
990. Wald ER. Beginning antibiotics for acute rhinosinusitis and choosing the right treatment. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006 Jun;30(3):143-52.
991. Sacco O, Tarantino V, Lantero S, Silvestri M, Spallarossa D, Barretta MA, et al. Nasal brushing: a clinically useful procedure in pediatric patients with rhinosinusitis? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999;50(1):23-30.
992. Lusk RP, Lazar RH, Muntz HR. The diagnosis and treatment of recurrent and chronic sinusitis in children. *Pediatr Clin North Am*. 1989;36(6):1411-21.
993. Manning SC. Pediatric sinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 1993;26(4):623-38.
994. Willner A, Lazar RH, Younis RT, Beckford NS. Sinusitis in children: current management. *Ear Nose Throat J*. 1994;73(7):485-91.
995. Clement PA, Bluestone CD, Gordts F, Lusk RP, Otten FW, Goossens H, et al. Management of rhinosinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999 Oct 5;49 Suppl 1:S95-100.
996. Glasier CM, Ascher DP, Williams KD. Incidental paranasal sinus abnormalities on CT of children: clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1986 Sep-Oct;7(5):861-4.
997. Lesserson JA, Kieserman SP, Finn DG. The radiographic incidence of chronic sinus disease in the pediatric population. *Laryngoscope*. 1994;104(2):159-66.
998. April MM, Zinreich SJ, Baroody FM, Naclerio RMI. Coronal CT scan abnormalities in children with chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 1993;103(9):985-90.
999. Iwens P, Clement PA. [Sinusitis in atopic children]. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1994;48(4):383-6.
1000. Ciprandi G, Tosca MA, Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006 Aug;17(5):389-91.
1001. Albigger Kl. [ENT aspects of rhino-sinusitis in children (author's transl)]. *Hno*. 1980;28(10):321-8.
1002. Oxelius VA. IgG subclass levels in infancy and childhood. *Acta Paediatr Scand*. 1979 Jan;68(1):23-7.
1003. Milczuk HA, Dalley RW, Wessbacher FW, Richardson MA. Nasal and paranasal sinus anomalies in children with chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 1993;103(3):247-52.

1004. Polmar SH. The role of the immunologist in sinus disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90(3 Pt 2):511-4; discussion 4-5.
1005. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinusitis in the allergic child. *Pediatr Clin North Am.* 1988;35(5):1091-101.
1006. Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med Clin North Am.* 2000 May;84(3):597-607.
1007. Neely JG, Harrison GM, Jerger JF, Greenberg SD, Presberg H. The otolaryngologic aspects of cystic fibrosis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1972;76(2):313-24.
1008. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111(12 Pt 1):1081-6.
1009. Brihaye P, Clement PA, Dab I, Desprechin B. Pathological changes of the lateral nasal wall in patients with cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1994;28(2-3):141-7.
1010. Raman V, Clary R, Siegrist KL, Zehnbauer B, Chatila TA. Increased prevalence of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in children with chronic rhinosinusitis. *Pediatrics.* 2002 Jan;109(1):E13.
1011. Sleight MA. Primary ciliary dyskinesia. *Lancet.* 1981 Aug 29;2(8244):476.
1012. Narang I, Ersu R, Wilson NM, Bush A. Nitric oxide in chronic airway inflammation in children: diagnostic use and pathophysiological significance. *Thorax.* 2002 Jul;57(7):586-9.
1013. Jorissen M. Differential diagnosis of local defense mechanism diseases in ENT. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2000;54(3):413-5.
1014. Jorissen M, Willems T. Success rates of respiratory epithelial cell culture techniques with ciliogenesis for diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2000;54(3):357-65.
1015. Barbero GJ. Gastroesophageal reflux and upper airway disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996;29(1):27-38.
1016. Morris P, Leach A. Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(4):CD001094.
1017. Finkelstein JA, Davis RL, Dowell SF, Metlay JP, Soumerai SB, Rifas-Shiman SL, et al. Reducing antibiotic use in children: a randomized trial in 12 practices
A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis
A randomized controlled trial of azithromycin and amoxicillin/clavulanate in the management of subacute childhood rhinosinusitis
Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children
Conservative treatment of chronic maxillary sinusitis in children. Long-term follow-up
Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics
Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children
Is antibiotic treatment of chronic sinusitis effective in children?
Acute rhinosinusitis : a pharmaco-economic review of antibacterial use
Treatment of pediatric sinusitis
Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children
Antimicrobial guidelines for the treatment of acute bacterial rhinosinusitis in immunocompetent children
Technical report: evidence for the diagnosis and treatment of acute uncomplicated sinusitis in children: a systematic overview
Disorders of ciliary motility
Diagnosis and treatment of uncomplicated acute sinusitis in children
Medical management of pediatric chronic sinusitis
Judicious use of antibiotics for common pediatric respiratory infections
Short course antibiotic therapy for respiratory infections: a review of the evidence
Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children
Medical management of acute bacterial sinusitis.
Recommendations of a clinical advisory committee on pediatric and adult sinusitis
Acute and chronic sinusitis in children
Current concepts in the management of paediatric rhinosinusitis
Pediatric rhinosinusitis
Infectious intracranial complications of sinusitis, other than meningitis, in children: 12-year review. *Pediatrics.* 2001;108(1):1-7.
1018. Otten FW, Grote JJ. Treatment of chronic maxillary sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1988;15(3):269-78.
1019. Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Ilkko E, Koivunen P, Alho OP. Cefuroxime axetil versus placebo for children with acute respiratory infection and imaging evidence of sinusitis: A randomized, controlled trial. *Acta Paediatrica.* 2005;94(9):1208-13.
1020. Balatsouras DG, Korres S, Rallis E, Eliopoulos P, Ferekidis E. Twice-daily dosing of loracarbef 15 mg/kg versus 30 mg/kg in the treatment of children with acute sinusitis. *Drugs Exp Clin Res.* 2005;31 Suppl:1-5.
1021. Clement PA, Bluestone CD, Gordts F, Lusk RP, Otten FW, Goossens H, et al. Management of rhinosinusitis in children: consensus meeting, Brussels, Belgium, September 13, 1996. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 Jan;124(1):31-4.
1022. Yilmaz G, Varan B, Yilmaz T, Gurakan B. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257(5):256-9.
1023. Passalacqua G, Albano M, Canonica GW, Bachert C, Van Cauwenberge P, Davies RJ, et al. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy.* 2000 Jan;55(1):16-33.
1024. Scadding GK. Corticosteroids in the treatment of pediatric allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Jul;108(1 Suppl):S59-64.
1025. Fokkens WJ, Cserhati E, dos Santos JM, Praca F, van Zanten M, Schade A, et al. Budesonide aqueous nasal spray is an effective treatment in children with perennial allergic rhinitis, with an onset of action within 12 hours. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002 Sep;89(3):279-84.
1026. Fokkens WJ, Scadding GK. Perennial rhinitis in the under 4s: a difficult problem to treat safely and effectively? A comparison of intranasal fluticasone propionate and ketotifen in the treatment of 2-4-year-old children with perennial rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004 Jun;15(3):261-6.
1027. Baena-Cagnani CE. Safety and tolerability of treatments for allergic rhinitis in children. *Drug Saf.* 2004;27(12):883-98.
1028. Michel O, Essers S, Heppt WJ, Johannssen V, Reuter W, Hommel G. The value of Ems Mineral Salts in the treatment of rhinosinusitis in children: Prospective study on the efficacy of mineral salts versus xylometazoline in the topical nasal treatment of children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2005;69(10):1359-65.
1029. Poole MD. Pediatric endoscopic sinus surgery: the conservative view. *Ear Nose Throat J.* 1994 Apr;73(4):221-7.
1030. Bothwell MR, Parsons DS, Talbot A, Barbero GJ, Wilder BL. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;121(3):255-62.
1031. Tosca MA, Cosentino C, Pallestrini E, Caligo G, Milanese M, Ciprandi G. Improvement of clinical and immunopathologic parameters in asthmatic children treated for concomitant chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(1):71-8.
1032. Tsao CH, Chen LC, Yeh KW, Huang JL. Concomitant chronic sinusitis treatment in children with mild asthma: the effect on bronchial hyperresponsiveness. *Chest.* 2003;123(3):757-64.
1033. Maes JJ, Clement PA. [The value of maxillary sinus irrigation in children with maxillary sinusitis using the Waters film]. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1986;40(4):570-81.
1034. Lund VJ. Inferior meatal antrostomy. Fundamental considerations of design and function. *J Laryngol Otol Suppl.* 1988;15:1-18.
1035. Hebert RL, 2nd, Bent JP, 3rd. Meta-analysis of outcomes of pediatric functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 1998;108(6):796-9.
1036. Jiang RS, Hsu CY. Functional endoscopic sinus surgery in children and adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000;109(12 Pt 1):1113-6.
1037. Fakhri S, Manoukian JJ, Souaid JP. Functional endoscopic sinus surgery in the paediatric population: outcome of a conservative approach to postoperative care. *J Otolaryngol.* 2001;30(1):15-8.

1038. Bothwell MR, Piccirillo JF, Lusk RP, Ridenour BDI. Long-term outcome of facial growth after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;126(6):628-34.
1039. Lieu JE, Piccirillo JF, Lusk RP. Prognostic staging system and therapeutic effectiveness for recurrent or chronic sinusitis in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(3):222-32.
1040. Chan KH, Winslow CP, Abzug MJ. Persistent rhinosinusitis in children after endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;121(5):577-80.
1041. Ramadan HH. Relation of age to outcome after endoscopic sinus surgery in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(2):175-7.
1042. Ramadan HH, Hinerman RA. Smoke exposure and outcome of endoscopic sinus surgery in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(6):546-8.
1043. Ramadan HH. Timing of endoscopic sinus surgery in children: is there an impact on outcome? *Laryngoscope.* 2001;111(10):1709-11.
1044. Ramadan HH. Corticosteroid therapy during endoscopic sinus surgery in children: is there a need for a second look? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(2):188-92.
1045. Duplechain JK, White JA, Miller RH. Pediatric sinusitis. The role of endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis and other forms of sinonasal disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117(4):422-6.
1046. Jones JW, Parsons DS, Cuyler JP. The results of functional endoscopic sinus (FES) surgery on the symptoms of patients with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1993;28(1):25-32.
1047. Rosbe KW, Jones DT, Rahbar R, Lahiri T, Auerbach AD. Endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis: do patients benefit from surgery? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001 Nov 1;61(2):113-9.
1048. Hibbert J. The occurrence of adenoidal signs and symptoms in normal children. *Clin Otolaryngol.* 1981 Apr;6(2):97-100.
1049. McClay JE. Resistant bacteria in the adenoids: a preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(5):625-9.
1050. Wang D, Clement P, Kaufman L, Derde MP. Fiberoptic evaluation of the nasal and nasopharyngeal anatomy in children with snoring. *J Otolaryngol.* 1994 Feb;23(1):57-60.
1051. Don DM, Yellon RF, Casselbrant ML, Bluestone CD. Efficacy of a stepwise protocol that includes intravenous antibiotic therapy for the management of chronic sinusitis in children and adolescents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(9):1093-8.
1052. Ungkanont K, Damrongsak S. Effect of adenoidectomy in children with complex problems of rhinosinusitis and associated diseases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004 Apr;68(4):447-51.
1053. Ramadan HH. Adenoidectomy v s endoscopic sinus surgery for the treatment of pediatric sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125(11):1208-11.
1054. Hens G, Hellings PW. The nose: gatekeeper and trigger of bronchial disease. *Rhinology.* 2006 Sep;44(3):179-87.
1055. Carayol N, Crampette L, Mainprice B, Ben-Soussen P, Verrecchia M, Bousquet J, et al. Inhibition of mediator and cytokine release from dispersed nasal polyp cells by mizolastine. *Allergy.* 2002;57(11):1067-70.
1056. Johansson A, Bende M, Millqvist E, Bake B. Nasobronchial relationship after cold air provocation. *Respir Med.* 2000 Nov;94(11):1119-22.
1057. Denburg JA, Keith PK. Systemic aspects of chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004 Feb;24(1):87-102.
1058. Barnes KC. Genetic epidemiology of health disparities in allergy and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Feb;117(2):243-54; quiz 55-6.
1059. Braunstahl GJ, Hellings PW. Nasobronchial interaction mechanisms in allergic airways disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Jun;14(3):176-82.
1060. Senior BA, Kennedy DW, Tanabodee J, Kroger H, Hassab M, Lanza DC. Long-term impact of functional endoscopic sinus surgery on asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;121(1):66-8.
1061. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Gaffey TA, Tarara JE, et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: Is the histopathology similar to asthma? *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* 2003;112(5):877-82.
1062. ten Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, De Bruine FT, van Buchem MA, Sterk PJ, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(4):621-6.
1063. Kountakis SE, Bradley DT. Effect of asthma on sinus computed tomography grade and symptom scores in patients undergoing revision functional endoscopic sinus surgery. *American Journal of Rhinology.* 2003;17(4):215-9.
1064. Nishioka GJ, Cook PR, Davis WE, McKinsey JP. Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;110(6):494-500.
1065. Dinis PB, Gomes A. Sinusitis and asthma: how do they interrelate in sinus surgery? *Am J Rhinol.* 1997;11(6):421-8.
1066. Manning SC, Wasserman RL, Silver R, Phillips DL. Results of endoscopic sinus surgery in pediatric patients with chronic sinusitis and asthma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;120(10):1142-5.
1067. Schaitkin B, May M, Shapiro A, Fucci M, Mester SJ. Endoscopic sinus surgery: 4-year follow-up on the first 100 patients. *Laryngoscope.* 1993 Oct;103(10):1117-20.
1068. Batra PS, Kern RC, Tripathi A, Conley DB, Ditto AM, Haines GK, 3rd, et al. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. *Laryngoscope.* 2003;113(10):1703-6.
1069. Mehanna H, Mills J, Kelly B, McGarry GW. Benefit from endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol.* 2002;27(6):464-71.
1070. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Adolphson C, Kita H. The role of ubiquitous airborne fungi in chronic rhinosinusitis. *Current Allergy & Asthma Reports.* 2005;5(6):472-6.
1071. Inoue Y, Matsuwaki Y, Shin SH, Ponikau JU, Kita H. Nonpathogenic, environmental fungi induce activation and degranulation of human eosinophils. *J Immunol.* 2005 Oct 15;175(8):5439-47.
1072. Hurst JR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Upper airway symptoms and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med.* 2004 Aug;98(8):767-70.
1073. Stankiewicz JA, Chow JM. Cost analysis in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2003;17(3):139-42.
1074. Franzese CB, Stringer SP. Economic analysis of the use of limited coronal computed tomography scans in the management of sinusitis. *American Journal of Rhinology.* 2004;18(5):329-34.
1075. Murphy MP, Fishman P, Short SO, Sullivan SD, Yueh B, Weymuller EA, Jr. Health care utilization and cost among adults with chronic rhinosinusitis enrolled in a health maintenance organization. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(5):367-76.
1076. Gliklich RE, Metson R. Economic implications of chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;118(3 Pt 1):344-9.
1077. Wasserfallen JB, Livio F, Zanetti G. Acute rhinosinusitis: a pharmacoeconomic review of antibacterial use. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(13):829-37.
1078. van Agthoven M, Uyl-de Groot CA, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Busschbach JJ. Cost analysis of regular and flugrastim treatment in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2002;40(2):69-74.
1079. Katz R. FDA: evidentiary standards for drug development and approval. *NeuroRx.* 2004 Jul;1(3):307-16.
1080. Pfaller MA, Ehrhardt AF, Jones RN. Frequency of pathogen occurrence and antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract infections in the respiratory surveillance program study: microbiology from the medical office practice environment. *Am J Med.* 2001;111(Suppl 9A):4S-12S; discussion 36S-8S.
1081. Cain WS. Testing olfaction in a clinical setting. *Ear Nose Throat J.* 1989;68(4):316, 22-8.
1082. Cain WS, Gent J, Catalanotto FA, Goodspeed RB. Clinical evaluation of olfaction. *Am J Otolaryngol.* 1983 Jul-Aug;4(4):252-6.

1083. Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope*. 1988 Jan;98(1):83-8.
1084. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav*. 1984;32(3):489-502.
1085. Wright HN. Characterization of olfactory dysfunction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987;113(2):163-8.
1086. Kurtz DB, White TL, Sheehe PR, Hornung DE, Kent PF. Odorant confusion matrix: the influence of patient history on patterns of odorant identification and misidentification in hyposmia. *Physiol Behav*. 2001 Mar;72(4):595-602.
1087. Hendriks AP. Olfactory dysfunction. *Rhinology*. 1988 Dec;26(4):229-51.
1088. Corwin J. Olfactory identification in hemodialysis: acute and chronic effects on discrimination and response bias. *Neuropsychologia*. 1989;27(4):513-22.
1089. Takagi SF. A standardized olfactometer in Japan. A review over ten years. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;510:113-8.
1090. Eloit C, Trotier D. A new clinical olfactory test to quantify olfactory deficiencies. *Rhinology*. 1994 Jun;32(2):57-61.
1091. Doty RL, Marcus A, Lee WW. Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope*. 1996 Mar;106(3 Pt 1):353-6.
1092. Doty RL, McKeown DA, Lee WW, Shaman P. A study of the test-retest reliability of ten olfactory tests. *Chem Senses*. 1995 Dec;20(6):645-56.
1093. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*. 1996;34(4):222-6.
1094. Robson AK, Woollons AC, Ryan J, Horrocks C, Williams S, Dawes PJ. Validation of the combined olfactory test. *Clin Otolaryngol*. 1996 Dec;21(6):512-8.
1095. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997 Feb;22(1):39-52.
1096. Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, et al. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257(4):205-11.
1097. Davidson TM, Murphy C. Rapid clinical evaluation of anosmia. The alcohol sniff test. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997 Jun;123(6):591-4.
1098. Ahlskog JE, Waring SC, Petersen RC, Esteban-Santillan C, Craig UK, O'Brien PC, et al. Olfactory dysfunction in Guamanian ALS, parkinsonism, and dementia. *Neurology*. 1998 Dec;51(6):1672-7.
1099. Nordin S, Bramerson A, Liden E, Bende M. The Scandinavian Odor-Identification Test: development, reliability, validity and normative data. *Acta Otolaryngol*. 1998 Mar;118(2):226-34.
1100. Kremer B, Klimek L, Mosges R. Clinical validation of a new olfactory test. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1998;255(7):355-8.
1101. McCaffrey RJ, Duff K, Solomon GS. Olfactory dysfunction discriminates probable Alzheimer's dementia from major depression: a cross-validation and extension. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000 Winter;12(1):29-33.
1102. Kobal G, Palisch K, Wolf SR, Meyer ED, Huttenbrink KB, Roscher S, et al. A threshold-like measure for the assessment of olfactory sensitivity: the "random" procedure. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001 May;258(4):168-72.
1103. Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001 Oct;110(10):976-81.
1104. Cardesin A, Alobid I, Benitez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology*. 2006 Mar;44(1):83-9.
1105. May M LH, Schaitkin B, et al. Results of surgery. In: Levine H MM, editor. *Rhinology and sinusology*. New York: Thieme Medical Publishers, Inc.; 1993.
1106. Oxford LE, McClay J. Complications of acute sinusitis in children. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2005;133(1):32-7.
1107. Germiller JA, Monin DL, Sparano AM, Tom LW. Intracranial complications of sinusitis in children and adolescents and their outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Sep;132(9):969-76.
1108. Quraishi H, Zevallos JP. Subdural empyema as a complication of sinusitis in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006 Sep;70(9):1581-6.
1109. Hakim HE, Malik AC, Aronyk K, Ledi E, Bhargava R. The prevalence of intracranial complications in pediatric frontal sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006 Aug;70(8):1383-7.
1110. Rimal D, Hashmi SM, Prinsley PR. An unusual presentation of sphenoid sinusitis with septicaemia in a healthy young adult. *Emerg Med J*. 2006 Jun;23(6):e36.
1111. Hytonen M, Atula T, Pit karanta A. Complications of acute sinusitis in children. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2000;543:154-7.
1112. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund V. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2007;45(2):144-7.



**La traducción al Español
y la difusión de esta
publicación ha sido
posible por soporte
formativo de
Schering Plough**



Cantabria, 2
28108 Alcobendas (Madrid)