



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN OTORRINOLARINGOLOGÍA  
HOSPITAL DR. DOMINGO LUCIANI

**RINOSINUSITIS CRÓNICA SIN PÓLIPOS: EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO  
CON CLARITROMICINA**

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Especialista en Otorrinolaringología

Victor Raúl Figueredo Lapi  
William Gómez Urrutia

Tutor: Nathaniel Moreno

Caracas, diciembre de 2016

---

**NATHANIEL MORENO**

**Tutor**

---

**SORAYA SYLVANA GARCÍA CARRERA**

Directora del Programa de Especialización en  
Otorrinolaringología

---

**IRENE AVELLÁN RODRIGUEZ**

Coordinadora del Programa de Especialización en  
Otorrinolaringología

---

**DOUGLAS ANGULO HERRERA**

Asesor estadístico

## ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	20
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	27
REFERENCIAS	32
ANEXOS	34

## ***RINOSINUSITIS CRÓNICA SIN PÓLIPOS: EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON CLARITROMICINA.***

**Victor Raúl Figuerdo Lapi**, C.I. 17.626.742. Sexo: Masculino. E-mail: vixtor24@hotmail.com Telf: 0414-5110798. Dirección: Hospital Dr. Domingo Luciani. Servicio de Otorrinolaringología.

**William Gómez Urrutia**, C.I. 15.980.502. Sexo: Masculino. E-mail: william\_urrutia@hotmail.com Telf: 0424-6441622. Dirección: Hospital Dr. Domingo Luciani. Servicio de Otorrinolaringología.

Tutor: **Nathaniel Moreno**, Especialista en Otorrinolaringología, C.I. 12.788.660. Sexo: Masculino. E-mail: nathaniel\_moreno@hotmail.com Telf: 0414-6933384. Dirección: Hospital Dr. Domingo Luciani. Servicio de Otorrinolaringología.

### **RESUMEN**

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de la Claritromicina en el tratamiento a largo plazo de la rinosinusitis crónica sin pólipos en el Hospital “Dr. Domingo Luciani”, Caracas, Venezuela, entre octubre 2014 y julio 2015. **Métodos:** se realizó un estudio ciego, controlado por placebo, aleatorizado, prospectivo y experimental, la muestra estuvo constituida por 53 pacientes en edades entre 18 y 70 años, diagnosticados con rinosinusitis crónica sin pólipos. Los datos fueron obtenidos por observación directa de los pacientes y analizados mediante una tabla de recolección de datos. Previo consentimiento informado, se dividieron a los pacientes del estudio en dos grupos de tratamiento, quienes recibieron por 3 meses, vía oral, 1 vez al día de forma aleatoria: grupo A: Claritromicina 500 mg y grupo B: placebo. Se realizaron evaluaciones endoscópicas y tomográficas antes de iniciar tratamiento y a las 6 semanas de haber culminado. **Resultados:** El 88,9% de los pacientes del grupo A presentaron mejoría al final del estudio versus un 12,5% del grupo B. 92,6% de los pacientes del grupo A refirieron leve o nula afectación de la calidad de vida al final del tratamiento mientras que los del grupo B reportaron 58,8% de afectación severa. Los efectos adversos, se presentaron en 37% del grupo que utilizó Claritromicina y 19% en el grupo Placebo, sin diferencias estadísticamente significativas. **Conclusiones:** La claritromicina es efectiva y segura en el tratamiento de la rinosinusitis crónica sin pólipos. El tratamiento por 12 semanas y valores normales de IgE determinan la eficacia de la claritromicina.

**Palabras clave:** Rinosinusitis crónica sin pólipos, Claritromicina, Placebo.

## ***CHRONIC RHINOSINUSITIS WITHOUT POLYPS: EFFECTIVENESS IN THE TREATMENT OF CLARITHROMYCIN.***

### **ABSTRACT**

**Objective:** To evaluate long-term chronic rhinosinusitis without polyps the efficacy and safety of Clarithromycin in treatment in the Hospital "Dr. Domingo Luciani ", Caracas, Venezuela, between October 2014 and July 2015. **Methods:** A blind, placebo-controlled, randomized, prospective and experimental sample consisted of 53 patients aged between 18 and 70 years study was diagnosed with chronic rhinosinusitis without polyps. The data were obtained by direct observation of patients and analyzed using a table of data collection. Prior informed consent patients were divided into two study treatment groups who received for 3 months, orally, 1 time a day at random: group A: Clarithromycin 500 mg and group B: placebo. endoscopic and tomographic evaluations were performed before treatment and at 6 weeks after completed. **Results:** 88.9% of patients in group A showed improvement at the end of the study versus 12.5% of group B 92.6% of group A patients reported mild or no impact on quality of life end of treatment while group B 58.8% reported severe involvement. Adverse effects occurred in 37% of the group using Clarithromycin and 19% in the placebo group, with no statistically significant differences. **Conclusions:** Clarithromycin is effective and safe in the treatment of chronic rhinosinusitis without polyps. Treatment for 12 weeks and normal IgE levels determine the efficacy of clarithromycin.

*Keywords: Chronic rhinosinusitis without polyps, Clarithromycin, Placebo.*

## INTRODUCCIÓN

Existen múltiples publicaciones que han demostrado recientes cambios en el tratamiento de la rinosinusitis crónica sin pólipos, siendo una innovación el uso de antibióticos en forma de inmunomoduladores como claritromicina y roxitromicina. En la actualidad existe dificultad para la adquisición de fármacos en Venezuela y la roxitromicina no escapa de esta realidad, quedando la opción de la claritromicina cuya efectividad no ha sido reportada en estudios nacionales y escasamente en estudios y consensos internacionales referentes al tratamiento de la rinosinusitis crónica sin pólipos.

### **Planteamiento y delimitación del problema**

La Rinosinusitis crónica (RSC) es un problema de salud común que afecta significativamente la calidad de vida. Según la entrevista de salud nacional sobre la prevalencia de las afecciones crónicas, se ha calculado que la RSC afecta de 12,5% a 15,5% de la población mundial, lo cual la hace la segunda afección crónica más común en los Estados Unidos. Sin embargo, la prevalencia de RSC diagnosticada por un médico es mucho menor; se encontró una prevalencia del 2% mediante los códigos de la clasificación internacional de enfermedades en su novena edición (ICD-9) como identificador. La tasa de prevalencia es considerablemente mayor en las mujeres con una razón mujer/hombre de 6/4 y aumenta con la edad, con una media de un 2,7% y un 6,6% en los grupos etarios de 20 a 29 y de 50 a 59 años, respectivamente y estabilizándose en el 4,7% después de los 60 años de edad.<sup>(1)</sup>

Otros autores señalan que en los Estados Unidos representa más de 30 millones de casos diagnosticados cada año, lo que genera un gasto en salud de \$ 5,8 mil millones.<sup>(1,2)</sup>

Actualmente existen tratamientos que están siendo utilizados bajo criterios específicos, donde se ha logrado evidenciar la eficacia de determinados antibióticos en la patología rinosinusal aguda y crónica, aunque es mucho más difícil evaluar la eficacia del tratamiento con antibióticos en la rinosinusitis crónica en comparación con la rinosinusitis aguda, debido a los conflictos acerca de la terminología y la definición del cuadro clínico de la primera en la

literatura. Los datos que respaldan el uso de antibióticos en esta afección son escasos y no proceden de ensayos clínicos controlados con placebo y con asignación al azar.

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.

En el 2006 Wallwork et al.<sup>(3)</sup> Llevaron a cabo un ensayo clínico controlado con placebo, con asignación al azar, 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 pólipos nasales. 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 sino-nasal outcome test (SNOT-20), la endoscopia nasal, el tiempo de tránsito de sacarina, y las concentraciones de IL-8 en el líquido de lavado nasal ( $p < 0,05$ ). La mejoría en los criterios de valoración se correlacionó con concentraciones de IgE normales o disminuidas.

Actualmente en Venezuela existe un déficit de medicamentos en las empresas farmacéuticas, y la Roxitromicina no escapa de esta realidad, así mismo el costo de la misma es más elevado en comparación con otro macrólido como la Claritromicina, que si se encuentra disponible. Por dicha razón se propone plantear: ¿Cuál será la eficacia y seguridad de la Claritromicina para el tratamiento de Rinosinusitis crónica sin pólipos en adultos, del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”, de la ciudad de Caracas, Venezuela, en el periodo comprendido entre octubre del año 2014 y julio del año 2015?

## **Justificación e importancia**

Existen múltiples pautas de tratamiento para la RSC a corto y a largo plazo, con eficacia demostrada en cada uno de ellos, sin embargo por el momento sólo se encontró un estudio controlado por placebo sobre los efectos del tratamiento con antibióticos, como lo es el estudio de Wallwork et al.<sup>(3)</sup>

No se encuentran estudios venezolanos que demuestren la eficacia y seguridad de la claritromicina para el tratamiento a largo plazo de la RSC sin pólipos, por lo cual se justifica demostrar que existe esta opción terapéutica. En Venezuela a pesar de la difícil adquisición actual de antibióticos, la claritromicina sigue siendo opción, en vista de su disponibilidad y bajo costo.

## **Antecedentes**

La rinosinusitis es un problema importante de salud con una elevada carga financiera para la sociedad, debido a esto en el año 2007 se realizó el primer consenso Europeo sobre rinosinusitis y pólipos nasales (EPOS), para el estudio, diagnóstico y tratamiento de estas entidades, siendo el único documento recomendable, ya que reúne trabajos científicos con distintos niveles de evidencia además de diferentes tablas para evaluar el impacto en la calidad de vida de los pacientes afectados por estas patologías.

Desde la preparación del primer documento EPOS se ha publicado una cantidad cada vez mayor de datos científicos sobre la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de la RSC sin pólipos.

Entre un 15 y 42.5% de personas sin patología rinosinusal a los que se realiza un scanner por otra razón, tienen un examen alterado. Sin embargo en estos estudios muchos de los pacientes tienen indicación de scanner por un trauma, por lo que hay que ser cautelosos en la interpretación de los resultados, porque podría corresponder a un hemoseno.<sup>(2)</sup>

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. Los efectos del tratamiento con macrólidos tardan en aparecer y las mejorías no se observan hasta pasados 4 meses.

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.

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.

En el 2002, Subramanian et al<sup>(4)</sup>, realizaron un trabajo retrospectivo donde se analizaron 40 pacientes con RSC. Se evaluaron mejorías clínicas y radiológicas, así como los factores asociados con recaída. El tratamiento médico consistió en 1 mes de antibióticos, un curso corto de esteroides orales y la terapia adyuvante (por ejemplo, irrigaciones nasales más esteroides intranasales). Después del tratamiento médico, se continuó la terapia médica coadyuvante. Se realizó tomografía computarizada de senos paranasales al inicio y 6 - 8 semanas después. Las puntuaciones pre-y post-tratamiento de los síntomas también fueron evaluados. El tiempo hasta la recaída se definió como el intervalo de tiempo después del tratamiento con antibióticos hasta la aparición de una recurrencia de los síntomas, necesaria para la restitución de antibióticos y/o esteroides orales. Obtuvieron que 36 de los 40 pacientes mejoraron sintomáticamente, clínicamente, radiológicamente, o ambos después del tratamiento médico. 26 pacientes mejoraron después de 8 semanas del tratamiento inicial. Concluyeron que el tratamiento médico adecuado resultó en una mejoría sintomática y radiológica, además, la mayoría de los pacientes permanecieron sin recidivas después de las 8 semanas.

Cervin et al<sup>(5)</sup>, en el 2002 realizaron un estudio prospectivo abierto con 17 pacientes con rinosinusitis crónica persistente después de cirugía nasosinusal. Estudiaron la terapia con eritromicina en dosis bajas a largo plazo. El objetivo de la investigación fue estudiar la evolución clínica y los efectos sobre el óxido nítrico nasal (NO), frecuencia del batido ciliar (CBF), y el transporte mucociliar (tiempo de tránsito de la sacarina). Los síntomas fueron evaluados mediante escalas analógicas visuales. El óxido nítrico nasal, se midió utilizando un analizador de quimioluminiscencia, y el transporte mucociliar se midió con la técnica de cristal de la sacarina. La CBF se midió en muestras de pincel nasales usando un microscopio de contraste de fase. Todos los pacientes fueron tratados con eritromicina succinato de 250 mg 2 veces al día o 250 mg de claritromicina 1 vez al día y se evaluaron los pacientes a los 3 meses. En los casos en que no hubo respuesta, se abandonó el tratamiento. El resto de pacientes (con respuesta favorable) fueron reevaluados después de 12 meses de tratamiento. Obtuvieron que de los 17 pacientes, 12 respondieron al tratamiento. En el control a los 12 meses, se evidenció una mejoría en el tiempo de tránsito de la sacarina ( $p < 0,05$ ), pero ningún cambio significativo en la CBF. Hubo una tendencia hacia un aumento de NO ( $p = 0,12$ ). La puntuación con la exploración nasal endoscópica mejoró significativamente ( $p < 0,01$ ). En la puntuación de la escala visual análoga, las mejorías más pronunciadas se observaron en la congestión nasal, y secreción nasal a los 3 y 12 meses ( $p < 0,01$ ). Concluyeron que a largo plazo, el tratamiento con dosis bajas de eritromicina es eficaz para la rinosinusitis crónica persistente que no responde a la cirugía de senos paranasales al igual que cuando falla el tratamiento médico convencional. Sin embargo, se necesitan estudios controlados con placebo para validar el potencial de este tratamiento.

Ragab et al<sup>(6)</sup>, en el 2004, realizaron un ensayo controlado por placebo, prospectivo, y con asignación al azar, donde se distribuyó a 90 pacientes con RSC, con y sin pólipos nasales (PN), para que recibieran tratamiento médico con un macrólido (eritromicina) por vía oral durante 3 meses, o para que se les sometiera a una intervención de cirugía endoscópica nasosinusal; la duración del seguimiento fue de un año. Los resultados clínicos se evaluaron a partir de los síntomas (mediante una escala visual análoga [EVA]), el cuestionario de síntomas nasosinuales SNOT-20 (Sino Nasal 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 tránsito 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.

En el 2006, Wallwork et al<sup>(3)</sup>, realizaron un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en 64 pacientes con RSC. Los pacientes recibieron 150 mg de roxitromicina al día durante 3 meses o bien placebo. Las medidas de resultado incluyeron el SNOT -20, las mediciones de flujo nasal inspiratorio máximo, tiempo de tránsito de la sacarina, la función olfativa, la puntuación endoscópica nasal, y concentración de IL-8 en el lavado nasal. 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 nasal ( $p < 0,05$ ). La mejoría en los criterios de valoración se correlacionó con concentraciones de IgE normales o disminuidas. Se observó que en los pacientes tratados con placebo no hubo mejoría de ninguno de los parámetros, concluyendo, que los resultados sugieren que los macrólidos pueden tener un papel beneficioso en el tratamiento de la rinosinusitis crónica, particularmente en pacientes con bajos niveles de IgE, y apoya la evidencia in vitro de su actividad antiinflamatoria.

### **Marco Teórico**

Las fosas nasales y los senos paranasales constituyen un conjunto de espacios aéreos situados 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 pseudo estratificado 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 las partículas y 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 osteomeatal 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 etmoidal, el hiato etmoidal, y el meato medio. El punto clave es el mantenimiento de la permeabilidad de los orificios de drenaje, ya que, en concreto, esta 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), 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<sup>(7,8)</sup>.

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 en la que pueden estar implicados trastornos mucociliares, procesos infecciosos (bacterianos), cuadros alérgicos, 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.

Sin duda, el complejo osteomeatal (una unidad funcional compuesta por los orificios de drenaje de los senos maxilares, las celdas etmoidales anteriores y sus orificios de drenaje, el infundíbulo etmoidal, el hiato etmoidal, 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.

El aclaramiento mucociliar es un mecanismo de defensa de las vías respiratorias. Su alteración adquirida o determinada genéticamente predispone a infecciones crónicas nasosinusales. El tiempo de transporte mucociliar nasal normalmente es de 12-15 minutos. Se correlaciona con: frecuencia de batido ciliar que es de 10 Hz y la velocidad del transporte mucociliar es de aproximadamente 6 mm/min. Un tiempo de transporte mucociliar nasal superior a 30 minutos se considera significativamente anormal.

Clasificación radiológica de ocupación de los senos paranasales Lund-MacKay<sup>(9)</sup> (1993):

- Cada seno puntúa de 0 a 2 (0: no ocupación; 1: ocupación parcial; 2: ocupación total)
- El complejo ostiomeatal puntúa 0 ó 2 (0: sin bloqueo; 2: bloqueo)

Total de puntuación 0-24 (o cada lado por separado 0-12).

Este sistema se ha validado en diversos estudios (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 Rinosinusitis de la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello) lo adoptó en 1996.

En el 2004, la escasez de datos epidemiológicos precisos acerca de la RSC con o sin pólipos nasales (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 rinosinusales" durante más de tres meses en el año previo a la entrevista)

afectaban a un 15,5% de la población total de Estados Unidos, 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 EEUU presentaba RSC (2003) En Canadá, la prevalencia de las RSC (definidas por la respuesta afirmativa a la pregunta "¿Presenta el paciente una rinosinusitis 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. 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%<sup>(10)</sup>.

En una encuesta a escala nacional llevada a cabo en Corea en el 2004, la prevalencia global de las RSC (definida 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%, y no se observaron diferencias en relación con la edad o el sexo de los pacientes. En un estudio comparativo llevado a cabo en el norte de Escocia y en el Caribe en el 2004, se registraron prevalencias de RSC similares en los consultorios de ORL de ambas localizaciones (del 9,6% y el 9,3%, respectivamente)<sup>(11)</sup>.

En 2005, Bhattacharyya<sup>(8)</sup>, 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. Los anaerobios son más frecuentes en las infecciones secundarias a problemas dentarios.

En el 2003, Araujo<sup>(12)</sup>, 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%).

Algunos autores han sugerido que, a medida que el cuadro cronifica, los microorganismos anaerobios sustituyen gradualmente a los aerobios y a los anaerobios facultativos.

#### *Factores asociados a la rinosinusitis crónica (RSC) sin poliposis nasal*

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. 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. En general, estos pólipos son más neutrofílicos 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<sup>(2)</sup>.

En las revisiones sobre la rinosinusitis se ha sugerido que la atopia predispone a su aparición. 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 y se suelen asociar. Se ha propuesto 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 que la mucosa de las fosas nasales se continúa con la de los senos paranasales. No obstante, el análisis crítico de los artículos en los que se considera la atopia como un factor de riesgo para la aparición de rinosinusitis infecciosa (aguda o crónica) 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. En diversos estudios se ha

comunicado que los marcadores de la atopia están presentes con mayor frecuencia en los pacientes con RSC<sup>(13)</sup>.

Las pruebas epicutáneas son positivas en un 50-84% de los pacientes con RSC tributarios de tratamiento quirúrgico, además, en la mayoría de ellos (60%) se observan múltiples sensibilidades. Ya en 1992, Beninger<sup>(14)</sup>, comunicó que un 94% de los pacientes a los que se les practicó una esfenotmoidectomía presentaban atopia.

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. 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. En una población de pacientes alérgicos tratados con inmunoterapia, los que se beneficiaron más con esta 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 rinosinusal con anterioridad, opinaron que la cirugía aislada no hubiera bastado para resolver completamente los episodios infecciosos recurrentes.

Según datos recientes, la inflamación alérgica coexiste en los tractos respiratorios superior e inferior y 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 de Rinitis alérgica y su impacto en el asma (ARIA). 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. 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<sup>(15)</sup>.

En estudios sobre la presencia de alteraciones radiológicas rinosinusales en pacientes asmáticos se han observado anomalías mucosas en un elevado porcentaje de los casos. 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. 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 rinosinusal<sup>(15,16)</sup>.

Las inmunodeficiencias congénitas son alteraciones del sistema inmunitario cuyos síntomas aparecen ya en las primeras etapas de la vida. 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 et al<sup>(17)</sup>. Observaron que la incidencia de las alteraciones inmunitarias era inesperadamente elevada. 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 rinosinusitis 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 et al<sup>(18)</sup>. Comunicaron que más del 50% de las personas seropositivas al VIH presentaban rinosinusitis, 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 rinosinusales 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.

Aproximadamente, un 20% de las mujeres embarazadas presentan congestión nasal durante la gestación. 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 rinosinusitis. En un estudio prospectivo a pequeña escala llevado a cabo por Sobol et al<sup>(19)</sup>, un 61% de las mujeres embarazadas presentaron congestión nasal durante el primer trimestre, mientras solo apareció RNS 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 rinosinusitis durante el embarazo era muy reducida (en concreto, del 1,5%). También se ha implicado a las disfunciones tiroideas en la RSC, pero solo se dispone de datos limitados sobre la prevalencia de las RSC en los pacientes con hipotiroidismo.

Se ha sugerido que ciertas variaciones anatómicas (p. ej., *concha bullosa*, desviación del septum nasal, desplazamiento de la apófisis uncinada) pueden aumentar el riesgo de aparición de la RSC. 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 Tomografía computada (TC) a la RSC, cuando en aproximadamente un tercio de los sujetos de una población asintomática se ha observado de forma fortuita la presencia de un engrosamiento mucoso. No obstante, Bolger et al<sup>(20)</sup>, no observaron ninguna correlación entre la RSC y las variaciones anatómicas de los huesos nasales. Holbrook et al<sup>(21)</sup>, tampoco encontraron correlación alguna entre la presencia de opacificación sinusal, las variaciones anatómicas, y las escalas de puntuación según los síntomas. 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 osteomeatal. Aunque algunos autores han propuesto que las variaciones anatómicas de los senos paranasales pueden contribuir a las

obstrucciones de los orificios de drenaje, 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. Un tema sobre el que aún se especula es el de los efectos de las desviaciones del septum nasal. Según diversos estudios publicados, no existe ninguna correlación entre la presencia de desviación septal y la prevalencia de la RSC. 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, y en otros no. En síntesis, 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 hecho de que el tratamiento quirúrgico mejore 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 solo se han publicado comunicaciones anecdóticas<sup>(2)</sup>.

Aunque con frecuencia se defiende la hipótesis 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, Bhattacharyya<sup>(22)</sup>, 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. Los anaerobios son más frecuentes en las infecciones secundarias a problemas dentarios. Araujo et al<sup>(12)</sup>. Aislaron 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%). Algunos autores han sugerido que, a medida que el cuadro cronifica, los microorganismos anaerobios sustituyen gradualmente a los aerobios y a los anaerobios facultativos. 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 condiciones 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.

Se han cultivado hongos procedentes de los senos paranasales humanos. Es posible que su presencia sea relativamente benigna, y que colonicen los senos normales o formen un recubrimiento saprófito. También pueden adoptar diversas formas patológicas, desde micetomas no invasivos hasta cuadros invasivos y debilitantes. Cada vez se presta más atención al concepto que la forma más frecuente de afectación rinosinusal inducida por hongos puede deberse a una inflamación estimulada por antígenos fúngicos aerotransportados. En 1999 Ponikau et al<sup>(23)</sup>, indicaron que la mayoría de los pacientes con RSC presentaban un infiltrado eosinofílico y hongos observables histopatológicamente o en un cultivo. 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. Estos autores 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. 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. En pacientes con RSC, Shin et al<sup>(24)</sup>, observaron respuestas exageradas de tipo celular mediadas por linfocitos T colaboradores 1 y 2 (TH1 - 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. En otro estudio, no hubo correlación entre los parámetros fúngicos y los indicadores clínicos de RSC o la presencia de eosinofilia; además, mediante técnicas de reacción en cadena de polimerasa (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.

No se deben olvidar los factores iatrógenos, ya que pueden determinar el fracaso de la cirugía rinosinusal. Según parece, el aumento del número de mucocelos sinusales se correlaciona con la expansión de las intervenciones rinosinuales 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. 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 que se perpetúe la infección rinosinusal y puede determinar un fracaso de la cirugía.<sup>(25)</sup>

### **Objetivo general:**

Evaluar la eficacia y seguridad de la Claritromicina en el tratamiento a largo plazo de la Rinosinusitis Crónica sin Pólipos.

### **Objetivos específicos:**

1. Determinar la frecuencia y severidad de los síntomas y signos de Rinosinusitis Crónica sin Pólipos pre y post tratamiento mediante la escala visual análoga y encuesta SNOT-20.

2. Establecer los hallazgos endoscópicos y tomográficos según Lund-Mackay de Rinosinusitis Crónica sin Pólipos pre y post tratamiento.
3. Establecer los efectos adversos de la Claritromicina en el tratamiento de pacientes con rinosinusitis crónica sin pólipos.

### **Hipótesis**

El uso de la Claritromicina es más efectivo y más seguro al comparar la respuesta clínica, de calidad de vida y endoscópica en el tratamiento de pacientes con rinosinusitis crónica sin pólipos.

### **Aspectos éticos**

La presente investigación se realizó cumpliendo con lo establecido en los artículos de la Ley del Ejercicio de la Medicina, del Código de Deontología Médica vigente, relacionados con las investigaciones biomédicas. Se adoptaron en este estudio, todas las precauciones posibles para preservar la integridad física y psíquica de los sujetos de la investigación. Se basó en el principio de respeto hacia los individuos sujetos a la investigación, obteniendo el consentimiento informado por escrito y firmado de los mismos (Anexo 1), el cual contiene: la naturaleza y finalidad del estudio, los objetivos, los métodos, los beneficios previstos, así como sus potenciales riesgos e incomodidades que pudieran ocasionar su participación y su derecho a retirarse libremente en cualquier momento sin ser perjudicado por ello. Además, se siguió con el principio de no manipulación u ocultación de datos.

## **MÉTODOS**

### **Tipo de investigación**

Estudio ciego, controlado por placebo, aleatorizado, prospectivo y experimental.

### **Población**

La población estuvo constituida por todos aquellos pacientes que acudieron al servicio de Otorrinolaringología del Hospital Dr. Domingo Luciani y que fueron diagnosticados con rinosinusitis crónica sin pólipos.

La muestra estuvo constituida por 53 pacientes que reunieron los criterios de inclusión acordados para efecto de esta investigación. Esta constituyó una muestra estadísticamente representativa del promedio que trimestralmente (periodo en el que se recolectó la muestra) fueron atendidos en la consulta de Rinología del Hospital Dr. Domingo Luciani, que fue de 90 pacientes con dicho diagnóstico (N=90). Calculada en base a una varianza (Z) de 2,58, con grado de confiabilidad de 90% y un margen de error estándar del 5% (N>10), durante el periodo comprendido entre octubre 2014 – julio 2015, distribuidos en dos grupos de la siguiente forma: grupo A, constituido por 27 pacientes, que recibieron Claritromicina y un grupo B constituido por 26 pacientes que recibieron placebo, cuyo compuesto era almidón, obtenido de la facultad de farmacia de la Universidad Central de Venezuela, Caracas. Los cuales fueron recolectados bajo el método de la tómbola.

### **Variables**

- Independientes: Claritromicina, Placebo.
- Dependientes: síntomas escala visual análoga, hallazgos endoscópicos, hallazgos tomográficos, SNOT-20.
- Intervenientes:
  - Edad
  - Sexo

### **Criterios de Inclusión**

- Pacientes de uno u otro sexo en edades comprendidas entre  $\geq 18$  y  $\leq 70$  años con diagnóstico clínico, endoscópico e imagenológico de rinosinusitis crónica sin pólipos. A dichos pacientes se les realizó IgE sérica total, cuyo valor no fue superior a 100UI/L.
- Pacientes que aceptaron la realización del estudio mediante consentimiento informado.

### **Criterios de Exclusión**

- Tumoración rinosinusal benigna o maligna.
- Enfermedades sistémicas: diabetes mellitus, coagulopatías.
- Enfermedades psiquiátricas.
- Embarazo.
- Enfermedades granulomatosis nasosinusales.
- Malformaciones congénitas nasosinusales.
- Pacientes con enfermedades terminales.
- Pacientes que no aceptaron ni firmaron el consentimiento informado.

### **Procedimientos**

Previo consentimiento informado (Anexo 1), los datos fueron obtenidos por observación directa de los pacientes y analizados mediante una tabla de recolección de datos (Anexo 2). Se dividieron a todos los pacientes objetos de estudio en dos grupos de tratamiento, los cuales recibieron por 3 meses en forma aleatoria, grupo A: Claritromicina 500mg vía oral una vez al día y grupo B: placebo en una toma diaria. Se realizó evaluación endoscópica y tomográfica postratamiento a las 6 semanas. Dicho procedimiento se rigió por el algoritmo para manejo de pacientes con RNSC sin pólipos que incluyó lavados nasales aplicando solución fisiológica 20 cc en cada fosa nasal 3 veces al día por 21 días y esteroide tópico nasal por 2 meses (Furoato de Mometasona 200  $\mu$ g cada 12 horas en cada fosa nasal) (Anexo 3).<sup>(2)</sup>

## **Registro de datos**

Inicialmente, pretratamiento se realizó la historia clínica de cada paciente y se registró en la hoja de recolección de datos, donde se incluyeron los antecedentes personales del mismo (alergias a medicamentos, antecedentes quirúrgicos, patologías de base), así como la encuesta SNOT-20 (Anexo 4)<sup>(2)</sup>, seguido de un adecuado examen físico y revisión de las tomografías de senos paranasales en cortes axiales y coronales. Se realizaron controles telefónicos cada 4 semanas para evaluar efectividad y adherencia al medicamento y posterior al tratamiento de 12 semanas se esperó un lapso de 6 semanas para el control final endoscópico y tomográfico.

## **Tratamiento estadístico adecuado**

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables de escala continua; en el caso de las variables de escala discreta, se calculó su mediana e identificó valores mínimo y máximo; a las variables nominales, se les calculó sus frecuencias y porcentajes. Los contrastes de las variables de escala continua entre grupos se basaron en la prueba t de Student; en el caso de las variables de escala discreta, se aplicó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney; a las variables nominales, se aplicó la prueba chi-cuadrado de Pearson. Los contrastes pre tratamiento versus post tratamiento en el caso de las variables de escala continua, se aplicó la prueba t de Student para muestras dependientes; en las variables de escala discreta, se aplicó la prueba W de Wilcoxon. A las variables de escala nominal, se aplicó la prueba de homogeneidad marginal. Se consideró un valor estadísticamente significativo si  $p < 0,05$ . Los datos fueron analizados con JMP-SAS versión 12.

## **Recursos Humanos y materiales:**

### **A. Humanos:**

- Investigadores.
- Residentes del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital del IVSS Dr. Domingo Luciani.
- Adjuntos del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital del IVSS Dr. Domingo Luciani.
- Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital del IVSS Dr. Domingo Luciani.

- Servicio de Laboratorio (Bacteriología) del Hospital IVSS Dr. Domingo Luciani.
- Personal de enfermería.
- Asesor estadístico.

B. Institucionales:

- Hospital del IVSS Dr. Domingo Luciani.

C. Instrumentales:

- Tomógrafo marca Philips® multicorte.
- Endoscopio rígido marca Storz® de 0 y 30°.
- Formato de recolección de datos.

D. Materiales:

- Material médico descartable.
- Gasas.
- Negatoscopio.
- Medio de transporte de cultivo.
- Hojas tamaño carta.
- Lapiceros.
- Carpetas.
- Teléfono.

## RESULTADOS

El total de pacientes estudiados con rinosinusitis crónica sin pólipos fue de 53, en la tabla N°1 se comparó la edad y sexo con la finalidad de verificar que estas dos variables no influyeron sobre la seguridad y eficacia. La mediana de la edad en los pacientes que recibieron Claritromicina fue de 40 años y en los que recibieron placebo 39 años, sin diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,908$ ). Con respecto al sexo se incluyeron 11 pacientes masculinos y 16 femeninos dentro del grupo tratado con Claritromicina; en el grupo con placebo hubo 14 masculinos y 12 femeninos, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p = 0,339$ ).

Los principales síntomas están representados en la tabla N°2, distribuidos desde el más frecuente hasta el menos frecuente, observando que el 98,1% de los pacientes presentó rinorrea, seguido de obstrucción nasal en 84,9%, así mismo algia facial en 77,4% y el 62,3% presentó hiposmia. El resto de síntomas se presentó en menos del 50% de los pacientes, tales como prurito nasal, estornudos, anosmia y tos.

En la tabla N°3 se representó la concentración de IgE sérica previo al inicio del tratamiento, los pacientes del grupo experimental con mediana de 52,3 UI/L y el grupo control con 47,8 UI/L, no siendo estadísticamente significativo ( $p = 0,266$ ).

En la tabla N°4 están representados los hallazgos endoscópicos de los pacientes al inicio y al final del protocolo de tratamiento, observando para el grupo de claritromicina, en el pretratamiento se presentó rinorrea en el 100% de los mismos, y posterior al tratamiento disminuyó a un 7,4%, mientras que para el grupo Placebo, este hallazgo se presentó en 96,1% en el pretratamiento y 88,5% postratamiento, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos a favor de la claritromicina ( $p = 0,000196$ ). Con respecto al hallazgo de mucosa engrosada y eritematosa, éste se presentó en 33,3% de los pacientes antes del tratamiento con claritromicina, mientras que en el postratamiento el porcentaje fue de 3,7%, y para el grupo placebo este hallazgo se presentó en 26,9% antes del tratamiento y en 23,1% en

el periodo postratamiento, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p=0,06176$ ).

En la tabla N°5 se puede evidenciar que el grupo de pacientes que recibió Claritromicina tuvo una mediana de 9 puntos (rango: 4 - 17) en la clasificación de Lund McKay antes de iniciar el tratamiento y una mediana de 0 puntos (rango: 0 - 10) al finalizar el tratamiento, lo cual representa una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,001$ ). Por el contrario el grupo que recibió placebo tuvo una mediana de 7 puntos pre tratamiento (rango: 4 - 19), y de 7 puntos (rango: 2- 18) postratamiento, sin diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,169$ ). Los puntajes deben tratarse con medianas y no con promedios porque son una medida discreta (no admite decimales).

En la tabla N°6 fueron representados los 3 controles telefónicos que evaluaban la respuesta clínica al tratamiento, según el protocolo antes mencionado, obteniendo lo siguiente: en el 1er control, el grupo que utilizó claritromicina mejoró el 88,9%, a diferencia del 11,1% en los que no hubo mejoría, mientras que ningún paciente empeoró. En el grupo con placebo un 26,9% mejoraron, frente a un 65,4% que no mejoraron, y 7,7% de pacientes que empeoraron con respecto al inicio, habiendo una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,002$ ). En el 2do control, el grupo con Claritromicina mejoró en un 74,1% frente al 22,2% que no mejoraron y un 3,7% que empeoró con respecto al control anterior. En el grupo placebo la mejoría se ubicó en 4,3%; no mejoraron en un 4,3%, y empeoró el 91,3% de los pacientes, representando una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,001$ ). En el 3er control, los pacientes del grupo de Claritromicina mejoraron en 88,9%, 11,1% no mejoraron, y no hubo pacientes con empeoramiento. En el grupo placebo, 12,5% presentaron mejoría, 75% no mejoraron y 12,5% empeoraron, se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,001$ ).

Con respecto a la afectación de la calidad de vida según la escala visual análoga, representada en la tabla N°7, no hubo diferencias significativas antes de iniciar el tratamiento en ambos grupos ( $p=0,163$ ), por otro lado, al culminar el tratamiento, sí hubo diferencias estadísticas en vista de que los pacientes que recibieron claritromicina, reportaron afectación

leve o nula de la calidad de vida en un 92,6%; al contrario del 17,6% del grupo que recibió placebo que manifestó afectación leve, 23,5% afectación moderada y 58,8% afectación severa ( $p=0,001$ ).

La evaluación de la calidad de vida según la escala de SNOT-20 se representó en la tabla N°8, el grupo de Claritromicina tuvo una mediana al inicio del estudio de 36 puntos (rango: 21-69) y al final del tratamiento una mediana de 2 puntos (0-54), presentando diferencia estadística ( $p=0,002$ ). El grupo placebo tuvo una mediana al inicio de la investigación de 39 puntos (24-85) y al concluir el periodo de tratamiento se mantuvo la mediana en 39 puntos (9-88), no representado diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,289$ ).

En la tabla N°9 se describen los efectos adversos que presentaron los pacientes de ambos grupos, el 37% de los pacientes que fueron tratados con claritromicina refirieron efectos adversos y el 19,1% de los pacientes del grupo control reportaron efectos secundarios, no habiendo diferencias estadísticas ( $p=0,257$ ). En el grupo estudio el efecto adverso más común fue epigastralgia en 14,8%, seguido de cefalea en 11,1%, las náuseas, diarrea y dispepsia se presentaron en 3,7% cada una. El grupo control presentó náuseas y epigastralgia en 7,7% cada una y 3,8% dispepsia.

## DISCUSIÓN

Se puede observar que el número de pacientes incluidos en el presente estudio estuvo representado por un total de 53 individuos, cifra estadísticamente significativa tomando en cuenta el promedio de pacientes que trimestralmente (período en el que se recolectó la muestra) son atendidos en la consulta de Rinología del Hospital Dr. Domingo Luciani,. Dicha cifra supera a la del estudio de: Subramanian et al<sup>(4)</sup>, que incluyó 40 pacientes; y es menor a las reportadas por otros estudios como el de Wallwork et al<sup>(3)</sup>, 64 pacientes y Ragab et al<sup>(6)</sup>, 90 pacientes.

Al comparar la sintomatología se puede evidenciar que éstos coinciden con los de Ragab et al<sup>(6)</sup>, donde se reporta que los síntomas que se encuentran presentes con mayor frecuencia son la rinorrea y obstrucción nasal así como el hallazgo endoscópico de rinorrea, similar a lo descrito también en EPOS<sup>(2)</sup> donde se mencionan como síntomas principales de rinosinusitis aguda o crónica la obstrucción nasal y rinorrea.

En la presente investigación se tomaron como criterios de inclusión aquellos pacientes con IgE baja, menor a 100UI/L, esta sugerencia se basó en el hecho de que los macrólidos ejercen un efecto inhibitor sobre los promotores de la inflamación neutrofílica como la interleucina 8, tal como lo demuestra el estudio de Wallwork et al,<sup>(3)</sup>en el año 2006, quienes compararon los resultados post-tratamiento en pacientes con IgE baja versus IgE elevada, concluyendo que al cabo de 12 semanas de tratamiento con Roxitomicina en pacientes con IgE baja, hubo mejoría estadísticamente significativa ( $P < 0,01$ ). Demostrándose en nuestra investigación, mejoría clínica en los pacientes que utilizaron Claritromicina durante 12 semanas, todos con IgE normal ( $P=0,001$ ).

En esta investigación se emplearon métodos subjetivos y objetivos antes y después de culminado el período de tratamiento en el grupo de Claritromicina y en el grupo Placebo, como el SNOT-20, EVA, y la Tomografía computada de Nariz y SPN a través de la clasificación de Lund y McKay. Al culminar el estudio se obtuvo mejoría clínica demostrada por Tomografía en el grupo que recibió claritromicina, con una  $P=0,001$ , no así en el grupo

que recibió placebo con  $P=0,169$ . Subramanian et al<sup>(4)</sup>, publicaron un análisis retrospectivo de los resultados del tratamiento médico intensivo con un control tomográfico después de culminado el tratamiento, obteniendo mejoría tomográfica postratamiento estadísticamente significativa  $P=0,0005$ .

El seguimiento de los pacientes se realizó cada 4 semanas para evaluar efectividad y adherencia al medicamento y posterior al tratamiento de 12 semanas se esperó un lapso de 6 semanas para el control final, diferente al método aplicado en el estudio de Cervin et al<sup>(5)</sup>, quienes realizaron evaluaciones a los 3 meses y a los 12 meses realizaron un control final y relativamente parecido a los de Wallwork et al<sup>(3)</sup>, y Subramanian et al<sup>(4)</sup>, que coinciden en que también realizaron un control después de las 12 semanas de tratamiento.

El comportamiento en la escala visual análoga post-tratamiento resultó similar al del estudio de Ragab et al<sup>(6)</sup>, donde hubo diferencias estadísticamente significativa ( $P < 0,01$ ) en los pacientes que recibieron tratamiento, evidenciando una puntuación en la EVA menor al finalizar el tratamiento de 12 semanas, lo que se traduce en mejoría de la calidad de vida durante los controles sucesivos.

Comparando los resultados con los de Wallwork et al<sup>(3)</sup>, y Ragab et al<sup>(6)</sup>, en el que éstos reportaron que los pacientes mostraron mejoras significativas en el SNOT-20 puntuación ( $P = 0,01$ ) en la finalización del tratamiento, al evaluar los resultados obtenidos SNOT-20 en el presente estudio que se obtuvo diferencia en el pre tratamiento ( $p = 0,001$ ), al evaluar al post tratamiento, no estadísticamente diferente ( $p = 0,070$ ). El cambio del puntaje SNOT-20 en el grupo claritromicina pasó de 36 puntos (pre tratamiento) a 2 puntos (post tratamiento) y fue un cambio estadísticamente significativo ( $p = 0,002$ ) no siendo así para el grupo placebo ( $p = 0,289$ ).

Con respecto a los efectos adversos, estos se englobaron de manera general en un 37,0% para el grupo de claritromicina y 19,1% para el grupo placebo, sin diferencia estadística ( $p = 0,257$ ). Es de hacer notar que el síntoma más común para ambos fue epigastralgia. De manera similar, al analizar los trabajos de Wallwork et al<sup>(3)</sup>, Cervin et al<sup>(5)</sup>, y Ragab et al<sup>(6)</sup>,

tampoco se evidenció diferencia estadísticamente significativa entre los efectos adversos del tratamiento con macrólidos, siendo a diferencia del presente estudio el efecto adverso más frecuente las náuseas, seguido de epigastralgia.

## CONCLUSIONES

Después de analizar los resultados obtenidos en la presente investigación, se llegó a las siguientes conclusiones:

- La claritromicina es un medicamento eficaz en la rinosinusitis crónica sin pólipos, en virtud de la franca mejoría observada en la sintomatología (rinorrea, obstrucción nasal, algia facial e hiposmia) y en la reducción de los hallazgos endoscópicos postratamiento (rinorrea y engrosamiento de la mucosa).
- La claritromicina es un medicamento seguro en virtud de que el porcentaje de efectos adversos no es determinante para la indicación o suspensión del tratamiento.
- La duración del tratamiento por 12 semanas determina la eficacia terapéutica de la claritromicina.
- Todo diagnóstico de rinosinusitis crónica como lo demuestra el EPOS y los resultados obtenidos, debe ir siempre soportado por una endoscopia nasal que confirme el diagnóstico, al igual que debe establecerse siempre como estudio de elección tanto diagnóstico como de seguimiento la tomografía computada, y como es en nuestro caso el uso de la clasificación de Lund-Mackay, para evaluar al paciente.
- Es importante considerar parámetros objetivos y subjetivos en el seguimiento del paciente, en vista de que estos nos permiten evaluar en conjunto la evolución y mejoría de los pacientes, como se demostró en esta investigación con la escala visual análoga, el SNOT-20, y los estudios endoscópicos e imagenológicos, además de servir como soporte en futuras investigaciones.

## **AGRADECIMIENTOS**

- Servicio de Otorrinolaringología del IVSS Hospital “Dr. Domingo Luciani”, Jefe de Servicio y Directora del Programa de Especialización en O.R.L. Soraya Sylvana García Carrera
- Coordinación de Postgrado de Otorrinolaringología UCV – Sede IVSS Hospital “Dr. Domingo Luciani”, Coordinadora del Programa de Especialización en O.R.L. Irene Avellán Rodríguez.,
- Nathaniel Moreno, Especialista en Otorrinolaringología, IVSS Hospital “Dr. Domingo Luciani”, tutor de la presente investigación
- Adjuntos del Servicio de Otorrinolaringología del IVSS Hospital “Dr. Domingo Luciani”
- Lic. Douglas Angulo Herrera, asesor estadístico
- Personal de Enfermería del Servicio de Otorrinolaringología del IVSS Hospital “Dr. Domingo Luciani”
- Pacientes participantes en el estudio

## REFERENCIAS

1. Piromchai P, Thanaviratananich S, Laopaiboon M. Antibióticos sistémicos para la rinosinusitis crónica sin pólipos nasales en adultos. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 issue 5. Art. No.: cd008233. Doi: 10.1002/14651858.cd008233.
2. Fokkens W, Lund V, Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinology* 45; 20: 1-139.
3. 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; 116(2): 189-93.
4. Subramanian H, Schechtman K, Hamilos D. 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.
5. Cervin A, Kalm o, Sandkull P. One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: clinical outcomeand effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126(5):481-9.
6. Ragab S, Lund V, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomized, controlled trial. *Laryngoscope* 2004; 114(5): 923-30.
7. Gold SM, Tami TA. Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1997; 107: 1586-9.
8. Bhattacharyya NL. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003; 17: 27-32.
9. Lund, V.J.; Mackay, I. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*, 1993. 31: 183-4.
10. Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope*. 2003;113(7):1199-205.
11. 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.
12. Araujo E, Palombini BC, Cantarelli V, Pereira A, Al. Microbiology of middle meatus in chronic rhinosinusitis *Am J Rhinol* 2003;17:9-15.
13. Kern R, Schenck H-P. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J Allergy*. 1993;4:483.

14. Beninger M. Rhinitis, sinusitis and their relationship to allergies. *Am J Rhinol.* 1992;6:37-43.
15. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108(5): 147-334.
16. 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.
17. Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope.* 2001;111(2):233-5.
18. Porter JP, Patel AA, Dewey CM, Stewart MG. Prevalence of sinonasal symptoms in patients with HIV infection. *Am J Rhinol.* 1999;13(3):203-8.
19. Sobol SE, Frenkiel S, Nachtigal D, Wiener D, Teblum C. Clinical manifestations of sinonasal pathology during pregnancy. *J Otolaryngol.* 2001;30(1):24-8.
20. Bolger WE, Butzin CA, Parsons DS. Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 1991;101(11):56-64.
21. 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.
22. Bhattacharyya N. Bacterial infection in chronic rhinosinusitis: A controlled paired analysis. *American Journal of Rhinology.* 2005;19(6):544-8.
23. 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.
24. 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.
25. Raynal M, Peynegre R, Beautru R, Coste A. [Sinus mucoceles and surgery in iatrogenic diseases]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1999;116(2):85-91.

