



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

**EFICACIA DE AGENTES SURFACTANTES EN EL TRATAMIENTO DE
SINUSITIS CRONICA EN ADULTOS DEL HOSPITAL GENERAL DE
MEXICO.**

TÉSIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA

PRESENTA:

DR. ANDRES LEONARDO BURBANO CERON

ASESOR

DR. GUILLERMO VELASQUEZ SAMANO

DR. ERASMO ESPINOSA MENDEZ

DRA. ANDREA AIDA VELASCO MEDINA



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

EFICACIA DE AGENTES SURFACTANTES EN EL TRATAMIENTO DE SINUSITIS
CRONICA EN ADULTOS DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

DR. ANDRES LEONARDO BURBANO CERON

PRESENTA

DR. GUILLERMO VELÁZQUEZ SÁMANO

DIRECTOR DE TESIS

JEFE DE SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

DR. ERASMO ESPINOSA MENDEZ

ASESOR DE TESIS

MEDICO ADSCRITO SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA

JEFE DEL SERVICIO DE INHALOTERAPIA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

DRA. ANDREA AIDA VELASCO MEDINA.

ASESOR DE TESIS

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

Protocolo aprobado por las comisiones de Ética e Investigación del Hospital

General de México, O.D. con clave de registro DI/11/309/3/134

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCION.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
JUSTIFICACION.....	21
HIPOTESIS.....	21
OBJETIVOS.....	22
METODO.....	22
RESULTADO.....	26
DISCUSION.....	28
CONCLUSION.....	29
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	31
ANEXOS.....	34

1. RESUMEN

Antecedentes

La rinosinusitis crónica (RSC) afecta aproximadamente al 16% de la población Mexicana, y es un problema clínico común en pacientes del servicio de alergia e inmunología clínica del Hospital General de México O.D. De acuerdo al censo para el control de enfermedades, 29.2 millones de adultos fueron diagnosticados con RSC en el 2002. La reducción de la calidad de vida que experimentan los pacientes con RSC es similar a los pacientes que presentan angina severa, falla cardíaca congestiva o dolor lumbar.

Los síntomas de RSC deben permanecer por más de 12 semanas y son principalmente dolor u opresión facial, rinorrea posterior purulenta, hiposmia y congestión nasal.

La mayoría de los casos de RSC son considerados como idiopáticos. Sin embargo unos pocos casos pueden ser atribuidos a condiciones sistémicas como fibrosis quística, discinecia ciliar primaria, hipogamaglobulinemia y enfermedades respiratorias exacerbadas por la aspirina. Se ha podido establecer la influencia de las bacterias en el desarrollo de RSC. Los biofilms permiten mantener y perpetuar la inflamación crónica en RSC.

Los biofilms son un conglomerado de microorganismos embebidos en una matriz de exopolisacaridos, que desde el punto de vista evolutivo trae ventajas para la supervivencia de las bacterias, ya que permite intercambiar material genético para formar nuevos fenotipos de bacterias con mejores posibilidades de supervivencia y defensa. Dentro de los biofilms las células son físicamente menos susceptibles a factores agresores como cambios de PH, osmolaridad,

deshidratación. Los biofilms les permiten a las bacterias incrementar la resistencia a los antibióticos.

Objetivo: Determinar cuál es la eficacia de los agentes surfactantes (shampoo de bebé) en la mejoría de los síntomas de un paciente con RSC.

Material y métodos :Se desarrollo un ensayo clínico, prospectivo, longitudinal, abierto que incluyó pacientes mayores de 18 años, de ambos géneros con RSC confirmada por criterios clínicos y tomografía axial computarizada (TC) de senos paranasales, que acudieron al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México, O.D. A los pacientes se les tomo muestra de la mucosa de la base del seno maxilar afectado para cultivo. Posteriormente se inicio tratamiento con agente surfactante (shampoo de bebe) y se tomo cultivo y TC senos paranasales de control y se compararon los resultados.

Resultados: de los 11 sujetos que se incluyeron en el estudio, tratados con shampoo de bebe En todos se observo mejoría clínica y radiológica. ,

Conclusión: la RSC es una de las patologías más frecuentes que afectan a los senos paranasales El tratamiento de los biofilms con agentes surfactantes (shampoo de bebé) en pacientes con RSC produce mejoría clínica y radiológica.

Palabra clave: RSC rinosinusitis crónica, glicocalix, plancton, core, pool, matrix, mupirocina, anfipáticas, miel de Manuka.

2. INTRODUCCION

Sinusitis

Definición:

Es la inflamación de la membrana mucosa que recubre los senos paranasales.

Se divide en cuatro categorías:

1. Sinusitis aguda: infección que dura cuatro semanas o menos.
2. Sinusitis recurrente aguda: cuatro o más episodios separados de sinusitis aguda en 1 año.
3. Sinusitis Subaguda: una infección que dura de 4 a 12 semanas y representa una transición entre sinusitis aguda y crónica.
4. Sinusitis crónica: signos y síntomas que persisten por más de 12 semanas (1)(2)

Epidemiología

La RSC afecta aproximadamente 16% de la población adulta en Estados Unidos de América, con un costo total de 5.8 billones de dólares en costos de cuidado de salud. RSC es una de las enfermedades más comunes que afectan las sociedades occidentales. De acuerdo al centro de control para enfermedades 29.2 millones de adultos en Estados Unidos de América fueron diagnosticados con RSC en el 2002. La reducción de la calidad de vida que experimentan pacientes con RSC es similar a los pacientes que presentan angina severa, falla cardiaca congestiva o dolor lumbar (3).

Patogénesis

La mayoría de los casos de RSC son considerados como idiopáticos. Sin embargo unos pocos casos pueden ser atribuidos a condiciones sistémicas como fibrosis quística, discinecia ciliar primaria, hipogamaglobulinemia y enfermedades respiratorias exacerbadas por la aspirina. (1)

En general es aceptado que la obstrucción del ostium del seno produce inflamación de la mucosa y cambio en su microflora, todo lo cual conlleva a RSC. Los pacientes con rinitis alérgica pueden estar predispuestos a RSC debido a edema del ostium y obstrucción posterior. *S. aureus* ha demostrado que tiene tendencia a residir en forma de biofilms en la mucosa de los senos paranasales y en esta forma produce una toxina que actúa como superantígeno que produce activación policlonal de linfocitos, activación del complemento y fagocitosis mediada por receptores (Fc). (4) (5) (6) (7) (8).

Etiología de la sinusitis crónica

En varias enfermedades inflamatorias crónicas la pérdida de función de barrera del epitelio permite la entrada de proteínas foráneas que estimulan el sistema inmune. Los pacientes con RSC presentan alteración en las uniones estrechas entre las células debido a disminución de la proteína LEKT1, un inhibidor de proteasa encargado de mantener la función de barrera epitelial. La entrada de proteínas foráneas permite magnificar la respuesta inflamatoria a través de una estimulación antigénica. (9,16)

Además del efecto protector sobre la barrera epitelial de la proteína LEKT1, su actividad antiproteasa inhibe la activación de receptores activados por proteasa (PARs), por proteasas exógenas tales como la de los ácaros del polvo

doméstico, bacterias y hongos. La estimulación de PARs induce el reclutamiento de células inflamatorias y liberación de citocinas proinflamatorias.

(10) En conclusión la integridad de la barrera epitelial y la relación proteasa/anti-proteasa juegan un papel en el desarrollo de CRS.

La mucosa sinonasal expresa una serie de moléculas antimicrobianas. En estudios recientes se ha demostrado que el grupo de proteínas S100 puede jugar un papel en la etiología de RSC. Las proteínas S100 tienen alguna función en mantener la barrera epitelial y varios de sus miembros actúan como moléculas antimicrobianas con efectos antifúngicos y antibacterianos. Los reportes actuales indican que las proteínas S100A7, S100A8, S100A9 están reducidas en pacientes con RSC en comparación con los sujetos control. Estos estudios sugieren que el grupo de proteínas S100 predispone al desarrollo de sinusitis crónica posiblemente a través de un incremento en la colonización bacteriana. (11) (2)

En pacientes con RSC se ha visto una disminución de la IL-22 que pertenece al subtipo de respuesta Th17. Esta interleucina tiene una importante función en la regulación de la respuesta inmune innata en la mucosa sinonasal y predispone para desarrollar RSC.

En algunos tipos de RSC la respuesta principal es de tipo Th2. En algunos pacientes con RSC se encuentran niveles elevados de linfopoyetina estromal timica (TSLP) la cual produce una polarización de las células T colaboradoras en una respuesta Th2. Se sugiere que la disminución de LEKT1 incrementan los niveles de TSLP, generando una respuesta Th2 característica de algunas formas de RSC.

La IL-32 es una citocina recientemente descrita, que se expresa en una variedad de células tisulares y está involucrada en la patogénesis de varias enfermedades inflamatorias crónicas. En un estudio, las células epiteliales de los senos paranasales fueron estimuladas con citocinas implicadas en la patogénesis de la RSC con poliposis nasal como IFN γ y TNF α y se encontró un aumento en la expresión de RNA mensajero de la IL-32, lo que demuestra un papel potencial de esta interleucina en la patogénesis de la RSC. Sin embargo, el papel funcional *in vivo* de la IL-32 esta por aclararse. (12)(15)

Definición de biofilms

Se define como biofilm un conglomerado de microorganismos embebidos en una matriz de exopolisacaridos y adheridos a una superficie inerte o un tejido vivo. Los biofilms son un fenotipo adaptativo de la vida procariota que virtualmente se encuentra en todas las bacterias.

Morfológicamente los biofilms están compuestos de agua, bacterias, matriz de exopolisacaridos, proteínas, DNA y productos procedentes de la lisis de bacterias. El agua representa el 90% de la masa de los biofilms y el 10% restante está compuesto de matrix extracelular (8.5%) y células (1.5%). Estudios de microscopia electrónica han mostrado que la matriz del biofilm presenta canales que permiten la entrada de agua, nutrientes y oxígeno hasta zonas más profundas. (13)(20)

La RSC es una de las enfermedades que presentan alta resistencia a la terapia antimicrobiana convencional, con periodos de exacerbaciones y remisiones. En la forma de biofilms las bacterias son difíciles de cultivar y son resistentes a los antimicrobianos, sugiriendo su participación en esta patología.

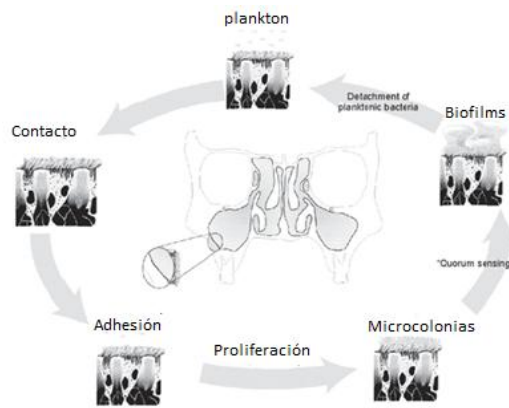
Etapas en el proceso de formación de los biofilms

Tomando como base los estudios proteómicos sobre *Pseudomona Aureginosa*, se proponen diversos pasos dinámicos para la formación del biofilm.

La primera etapa es el contacto aleatorio con una superficie inerte o viva (adherencia primaria). Esta adherencia primaria se logra por la presencia de flagelos y fimbrias que ayudan a la bacteria a alcanzar la superficie y contrarrestar las repulsiones hidrofóbicas. Sin embargo esto no es un requisito esencial, pues muchas bacterias inmóviles son capaces de formar biofilms.

Bajo ciertas condiciones ambientales las bacterias realizan cambios fenotípicos a través de la activación de genes seleccionados que les permite enviar señales moleculares necesarias para la formación y supervivencia del biofilm. Este tipo de comunicación altamente regulado que inicia la formación del biofilms se conoce como *quorum-sensing* (QS).

Una vez que la bacteria se ha adherido, comienza a dividirse y las células se extienden alrededor del sitio de unión formando microcolonias. Posteriormente se forma una matriz de exopolisacaridos que puede ser de algilato, celulosa, N-Acetilglucosamina o un exopolisacarido rico en glucosa-galactosa (fig.1).



(14). Se necesita un microambiente rico en nutrientes que permita la supervivencia y replicación de los biofilms. Este microambiente es proveído por todos los líquidos corporales. Algunas superficies como los endotelios y epitelios son resistentes a la formación de biofilms debido a la presencia de defensas antimicrobianas innatas (B-defensinas) o a la presencia de biofilms bacterianos nativos que impide el crecimiento de otros biofilms. Para la supervivencia del biofilm debe haber adhesión de las bacterias a la superficie por fuerzas débiles. Si estas bacterias no son separadas de la superficie, ellas tendrán un cambio fenotípico que les permite realizar una adhesión mas fuerte utilizando adhesinas. Desde el momento que se presenta esta adhesión más fuerte, el QS facilitara la unión de otras bacterias para formar una colonia bacteriana. Durante este periodo se forma un glicocalix protector que rodea las bacterias. A partir de ese momento, el continuo crecimiento del biofilm ocurre por división celular y reclutamiento. (15)

Ventajas de la formación de biofilms

Desde un punto de vista evolutivo, el crecimiento de las bacterias unidas a una superficie, trae varias ventajas para la supervivencia y perpetuación procariotica. El unirse a una superficie permite a las bacterias interactuar y cooperar, además de intercambiar material genético unas con otras dentro de

la comunidad del biofilms, incrementando el pool de genes que es necesario para aumentar las probabilidades de supervivencia y defensa. Dentro de los biofilms, las células son físicamente menos susceptibles a factores ambientales tales como radiación ultravioleta (UV), deshidratación, cambios de pH y osmolaridad.

Mecanismos de resistencia antimicrobiana

Una de las características más importantes de los biofilms es la alta resistencia a los antibióticos y a mecanismos de defensa del huésped tales como fagocitosis y opsonización. *In vitro* se ha demostrado que ciertas cepas de bacterias en estado de biofilms son más de 1000 veces más resistentes a los antimicrobianos que su contraparte en forma de plankton.

La matriz de exopolisacáridos de los biofilms forma una barrera física que impide la entrada del antimicrobiano al core del biofilm. Dentro de los biofilms hay poca disponibilidad de oxígeno y nutrientes y la bacteria entra en un estado de bajo metabolismo, lo que se ha llamado respuesta general al estrés (GSR). En este estado la bacteria es menos susceptible a la muerte antimicrobiana dependiente del crecimiento. Ciertos antimicrobianos actúan sobre el metabolismo activo de las bacterias, ej. B-lactámicos, lo que permite esperar que estos no tengan un gran efecto cuando el metabolismo es bajo.

Otra forma de resistencia es la producción de un fenotipo resistente a los medicamentos por disminución de los canales transmembranales y de los sitios de unión a los agentes quimioterapéuticos. La dispersión mediante QS de información genética permite a la bacteria reducir los gastos metabólicos, facilitando la persistencia de un gran número de esos genes.

Biofilms y RSC

Las bacterias que predominan en la RSC se ha estudiada usando técnicas bacteriológicas de muestreo simples. Estos estudios han permitido entender la influencia de las bacterias en esta enfermedad inflamatoria crónica. El desarrollo de RSC depende de factores bacterianos y del hospedero que facilitan la persistencia del proceso inflamatorio.

Factores bacterianos

A la fecha los biofilm son una explicación plausible para la persistencia de la inflamación en RSC. Se sabe que el *Estafilococo aureus* forma biofilms en pacientes con RSC, identificándose como el microorganismo coloniza con mayor frecuencia los senos paranasales en estos pacientes, con una prevalencia aproximada del 50%. Los biofilms contribuyen a la persistencia de la inflamación, incrementan la severidad de la enfermedad y generan una pobre respuesta a los antimicrobianos en pacientes con RSC.

Se ha demostrado recientemente que el *Estafilococo aureus* interactúa físicamente con hifas de *Candida* para crear un biofilm dual. Esta interacción le permite al *Estafilococo aureus* penetrar más fácilmente el epitelio respiratorio e incrementar su virulencia por un mecanismo hasta ahora desconocido.

Los biofilms de *Estafilococo aureus* contribuyen con el desarrollo de la enfermedad por producción de la toxina estafilocócica, la cual actúa como un superantígeno. Esta toxina activa en forma no clonal a las células T, lo que produce una cascada de citocinas proinflamatorias que facilitan la persistencia de la enfermedad. El fenotipo de *Estafilococo aureus* en forma de biofilms

incrementa la producción de esta toxina. Debido a la formación de biofilms, la cepa de *Estafilococo aureus* productora de toxina, puede persistir.

Factores del huésped

In vitro se ha podido demostrar que el *Estafilococo aureus* suprime los mecanismos de la inmunidad innata de las mucosas por disminución en la expresión de los receptores tipo Toll (TLR). La alteración en la inmunidad de mucosas puede facilitar la adherencia bacteriana y la subsecuente formación de biofilms. Los pacientes con RSC tienen poca expresión de TLR2 que es el responsable del reconocimiento de bacterias gram-positivas, lo que facilita la colonización por cepas de *Estafilococo aureus* productoras de toxina estafilocócica (16) (8) (9) (10).

Presentación clínica y diagnóstico

La presentación más común de la RSC es rinorrea anterior y/o posterior, o tos por más de 10 días. Las infecciones de tracto respiratorio superior usualmente se resuelven en siete a diez días, por lo que un periodo más prolongado debe hacer sospechar una posible infección bacteriana.

La rinorrea anterior y/o posterior puede ser purulenta, clara o espesa; el dolor sobre el seno paranasal afectado es frecuente, él cual puede ser inducido por percusión sobre el seno. La celulitis periorbitaria se presenta en sinusitis etmoidal. Las secreciones nasales revelan la presencia de neutrófilos y cuando se encuentra eosinófilos se debe asociar a alergia.

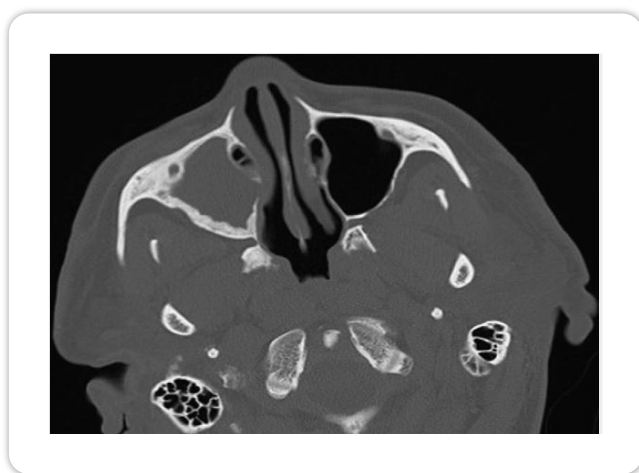
La TC de senos paranasales es el método diagnóstico de elección. Es útil para evaluar estructuras óseas. Radiológicamente se encuentra opacidad, edema de

la mucosa mayor de 4mm y niveles hidroaereos. Otro signo de sinusitis crónica es la esclerosis y engrosamiento del hueso alrededor del seno infectado. A veces se observa líquido o una interface aire-líquido. La resonancia magnética nuclear (RMN) evalúa mejor tejidos blandos y distingue entre una enfermedad inflamatoria y maligna. La RMN también es útil para distinguir la extensión de las complicaciones de la sinusitis entre ellas extensiones intracraneales y/o orbitarias.



TC coronal de un paciente con sinusitis crónica. Se observa engrosamiento óseo marcado del seno esfenoidal derecho.

Tomado de Oral Maxilofacial Surg Clin N-Am 24 (2012) 175-88



TC axial con opacificación del seno maxilar derecho con esclerosis y engrosamiento de la pared típico de sinusitis crónica.

Tomado de Oral Maxilofacial Surg Clin N Am 24 (2012) 175-188

Cultivo

Para la identificación del organismo patógeno, la mejor técnica es a través de aspiración del seno maxilar (17) (11).

Criterios diagnósticos

Se tienen los siguientes criterios mayores y menores (Tabla 1) para el diagnóstico de RSC de acuerdo con el Consenso Mexicano de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y cuello. (17)(1)(2))

Tabla 1. Criterios diagnósticos

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Dolor o presión facial.	Cefalea
Congestión nasal	Fiebre
Obstrucción nasal	Halitosis
Descarga nasal	Fatiga
Rinorrea posterior purulenta.	Dolor dental
Hiposmia	
Anosmia	

Fuertemente sugestivo de RSC:

- Duración de los síntomas mayor o igual a doce semanas.

- Dos criterios mayores o un criterio mayor y dos o más criterios menores.

Sugestiva de RSC:

- Duración de los síntomas mayor o igual a doce semanas.
- Un criterio mayor o dos menores y uno mayor.

Terapia antimicrobiana en RSC

La mayor parte de los patógenos encontrados en RSC son resistentes a la penicilina debido a la producción de beta-lactamasa. En pacientes con RSC siempre se debe agregar terapia contra bacterias aerobias y anaerobias productoras de beta-lactamasa. Los agentes más indicados son:

- Amoxicilina + ácido clavulánico
- Clindamicina
- Levofloxacino
- Moxifloxacino

Si el organismo involucrado es *P. aureginosa* se debe agregar una cefalosporina de 4ta generación (cefepime o ceftazidima) o una fluroquinolona. La terapia con carbapenem es más efectiva y cubre tanto organismo aerobios y anaerobios. Esta terapia debe ser dada por 21 días y se puede extender por al menos 10 semanas. (18) (13).

Indicaciones de amoxicilina

1. Enfermedad leve.

2. Sin historia de sinusitis bacteriana recurrente.
3. Sin terapia antimicrobiana reciente (últimos 3 meses).

Indicaciones de Amoxicilina con ácido clavulánico, cefalosporina de segunda o tercera generación, quinolonas respiratorias.

1. Probabilidad de resistencia bacteriana.
2. Uso de antibióticos previos en el pasado mes.
3. Falla el tratamiento antimicrobiano previo.
4. Niños en guardería o hacinamiento.
5. Época de invierno.
6. Familiares fumadores.
7. Infección que dura más de 30 días.
8. Sinusitis aguda recurrente.
9. Comorbilidades (enfermedad cardíaca, hepática, renal, diabetes).
10. Pacientes inmunocomprometidos.
11. Mayores de dos años o mayores de 55 años.

Tratamiento sintomático

El objetivo es establecer un buen drenaje con el uso de descongestionantes nasales, irrigación con solución salina fisiológica, humidificación y agentes mucolíticos. El uso de descongestionantes y antihistamínicos son útiles

especialmente en individuos alérgicos. Otros agentes como glucocorticoides nasales y agentes α -adrenérgicos pueden ser útiles.

La RSC que no responde a medicamentos debe ser tratada por medios quirúrgicos. La cirugía previene la persistencia, recurrencia o progresión de las complicaciones.

Tratamiento de los biofilms

Los biofilms bacterianos son generalmente resistentes a la terapia antimicrobiana convencional. Tratamientos recientes para eliminar los biofilms incluyen:

- Ventilación de la cavidad del seno utilizando cirugía endoscópica.
- Terapia antimicrobiana tópica
- Agentes surfactantes

Antibióticos tópicos

Se ha podido demostrar que los antimicrobianos tópicos son ineficaces para erradicar el biofilm, y tratamientos subterapéuticos pueden producir proliferación adicional de los mismos.

Los agentes surfactantes son moléculas anfipáticas que disminuyen la tensión superficial y la tensión interfacial entre dos superficies. Estos han mostrado una gran eficacia en el tratamiento de infecciones por cepas formadoras de biofilms debido a que estas soluciones rompen las uniones entre el organismo y la superficie infectada. Un ejemplo de una estrategia para romper el biofilm, es

actualmente el shampoo de bebé, un surfactante no anionico, ha sido usado con eficacia en pacientes con RSC.

La mupirocina reduce el crecimiento de biofilms de *Estafilococo aureus* en más del 90% de los casos. Últimamente uno de los nuevos agentes antibacterianos que han sido probados es la miel de Manuka que es efectiva en erradicar biofilms de *Estafilococo aureus* y *Pseudomona aureginosa*. La mupirocina es un antibiótico tópico que alcanza concentraciones altas con mínimos efectos sistémicos y tiene una buena actividad contra *Estafilococo aureus* (19) (20) (2) (3) (13) (14).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los biofilms contribuyen a la persistencia de la inflamación crónica y pobre respuesta antimicrobiana en pacientes con RSC. Es de utilidad el uso de agentes surfactantes para mejorar los síntomas en pacientes con RSC.

4. JUSTIFICACIÓN

A la fecha se sabe que los biofilms son una explicación plausible para la persistencia de la inflamación crónica en RSC. El uso de soluciones surfactantes (Shampoo de bebe) han mostrado una gran eficacia en tratar infecciones por cepas formadoras de biofilms debido a que estas soluciones rompen las uniones entre el organismo y la superficie infectada.

En México no existe literatura científica donde se comente la utilidad de los agentes surfactantes en el tratamiento de la rinosinusitis crónica.

5. HIPÓTESIS

El uso de agentes surfactantes mejora los síntomas clínicos en pacientes con rinosinusitis crónica.

6. OBJETIVOS

GENERALES:

- Determinar cuál es la eficacia de los agentes surfactantes (shampoo de bebe) en la mejoría de los síntomas clínicos de un paciente con (RSC).

ESPECÍFICOS

- Determinar la flora bacteriana prevalente en rinosinusitis crónica.
- Determinar la frecuencia y severidad de los síntomas en RSC.

7. METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO Y TAMAÑO DE MUESTRA

Es un ensayo clínico, prospectivo, longitudinal. El estudio se llevó a cabo en el servicio de alergia y otorrinolaringología del Hospital General de México. Se atendió a población residente principalmente del Distrito Federal y el área metropolitana. El tamaño de la muestra es de 35 pacientes, calculado de acuerdo con la población de pacientes que acuden a consulta al servicio.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Edad mayor de 18 años.

- Pacientes de cualquier género que cumplan criterios de sinusitis crónica de acuerdo a la sociedad mexicana de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello.
- Pacientes con diagnóstico inicial de RSC que no hayan recibido tratamiento con antibiótico previo.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias
- Pacientes con alteraciones anatómicas en los senos paranasales
- Pacientes con disfunción mucociliar.
- Pacientes con enfermedad infecto-contagiosa (tuberculosis) más sinusitis.
- Pacientes con neoplasias de senos paranasales.
- Pacientes con trauma y cirugía previa.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Mujeres embarazadas.
- Traumatismos durante el estudio.
- Violación al protocolo (no acudan a su cita programada).
- Pacientes que sufra una complicación de sinusitis y neumonía.

DEFINICION DE LAS VARIABLES A EVALUAR

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Edad: cuantitativa nominal, continua.
- Sexo: cualitativo nominal, discontinua.

VARIABLES DEPENDIENTES

- Escala de síntomas y signos: cualitativa, nominal.
- Cultivo: cualitativo, nominal.

PROCEDIMIENTO

Los pacientes incluidos acudieron a la consulta externa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México, O.D., cumpliendo con los criterios de inclusión establecidos. Previa descripción del estudio; se solicitó firma de Carta de consentimiento informado. Se procedió a llenado de hoja de recolección de datos, así como se otorgó solicitud para realización de biometría hemática, citología nasal y TC de senos paranasales.

DESCRIPCION DE TOMA DE MUESTRA PARA CULTIVO

Se utilizará una sonda de metal de acero inoxidable flexible del número 22. Se obtiene la muestra de la mucosa de la base del seno paranasal maxilar afectado. La técnica utilizada es una técnica de legrado. Una vez obtenida la muestra se sembrará en medio de cultivo la cual será procesada en el laboratorio central del Hospital General de México. El procedimiento a emplear es sencillo e inocuo y no implica ninguna reacción adversa a la toma de muestra, no existe riesgo de lesionar pared interna del seno maxilar. La toma de muestra será guiada por estudios radiográficos previos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Elaboración de protocolo.	Recolección de datos clínicos y de laboratorio.	Recolección de datos clínicos y de laboratorio.	Recolección de datos clínicos y de laboratorio.	Recolección de datos clínicos y de laboratorio.	Análisis de resultados.	Entrega de reporte final.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Nuestro estudio tiene implicaciones éticas y está catalogado como de riesgo mínimo. Estará basado en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki Finlandia junio 1964 y enmendado por la 29ª Asamblea Medica Mundial Tokio, Japón octubre 1975, 35ª Asamblea Medica Mundial Venecia Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Medica Mundial Hong Kong, septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica octubre 1996 y la 52ª Asamblea general Edimburgo Escocia, octubre 2000, Asamblea General Washington 2002, Asamblea General Tokio 2004 y con la Ley general de salud de la república Mexicana, artículos 96, 97 y 99.

RECURSOS DISPONIBLES

RECURSOS HUMANOS

- Otorrinolaringólogos.
- Alergólogos.

Funciones

Otorrinolaringólogo

- Selección/ inclusión de pacientes
- Revisión periódica de los pacientes.

Alergólogo

- Captación de pacientes
- Revisión de expediente clínico
- Captura y análisis de datos
- Redacción de artículo para publicación.

RECURSOS MATERIALES

- Una computadora
- Los recursos necesarios en un consultorio de otorrinolaringología (clínica de inhaloterapia)
- Expediente clínico.
- Material necesario proporcionado por el investigador.

8. RESULTADOS

De un total de 35 pacientes que se incluyeron en el estudio, solo 11 terminaron el estudio debido a razones económicas. Se incluyeron un total de 11 sujetos de los cuales 10 son mujeres con una edad promedio de 37.1 con una desviación estándar de 14.3 años. Dentro de los antecedentes 1 sujeto presentó hábito tabáquico, en la población estudiada no se observó otro tipo de toxicomanía.

Se clasificó a los sujetos de acuerdo a la severidad de la RSC antes y después del tratamiento utilizando una escala visual análoga estandarizada.

De los sujetos estudiados todos fueron tratados con agente surfactante (shampoo de bebe). Todos presentaron mejoría en el grado de RSC con respecto al basal.

Se comparó el puntaje de la escala visual análoga para RSC que incluyen rinorrea anterior, rinorrea posterior, cefalea y obstrucción nasal antes y después del tratamiento utilizando estadística no paramétrica (prueba de rangos de Wilcoxon) encontrando diferencias estadísticamente significativas en rinorrea anterior y posterior, cefalea y obstrucción nasal ($p < 0.05$).

La rinorrea anterior estaba presente en los 11 sujetos en la visita basal y posterior al tratamiento con shampoo de bebe mejoraron 4 (36.4%) de los sujetos.

La rinorrea posterior estaba presente en 10 (90.9%) de los sujetos en la visita basal, y posterior al tratamiento con shampoo baby mejoraron 3 (27.3%) de los sujetos.

La obstrucción nasal estaba presente en los 11 sujetos en la visita basal y posterior al tratamiento con shampoo de bebe mejoraron 2 (18%) de los sujetos.

La cefalea estaba presente en los 11 sujetos en la visita basal, y posterior al tratamiento con shampoo baby mejoraron 5 (45.5%) y 6 (54.5) permanecieron igual.

Anosmia no se presentó en ningún sujeto en la visita basal, y posterior al tratamiento con shampoo de bebe.

Hiposmia estaba presente en 6 (54.5%) de los sujetos en la visita basal, y posterior al tratamiento con shampoo de bebe mejoraron 2 (18.2%) de los sujetos.

El cultivo de seno paranasal fue positivo en 3 (27.3%) encontrándose Estafilococo aureus en 2 pacientes y Cándida spp en 1 paciente. El cultivo fue negativo en 8 (72.7%) de los sujetos en la toma basal, y posterior al tratamiento con shampoo de bebé mejoraron 3 (27.3%) de los sujetos.

En la TC de senos paranasales 9 (81.8%) pacientes tuvieron opacidad radiográfica; y posterior al tratamiento con shampoo de bebe mejoraron 9 (100%) de los sujetos.

9. DISCUSION

El sexo que predominó fue el femenino tomando en cuenta que es el género que acudió con más frecuencia al Servicio de Alergia y Otorrinolaringología. Esto no significa que el sexo femenino sea el más afectado en la RSC. El rango de edad más frecuente en nuestra población de estudio es de los 25 y 50 años, y coincide con la bibliografía consultada. (5)

En los pacientes estudiados no se encontraron antecedentes patológicos de importancia; en ninguno se pudo evidenciar malformaciones anatómicas, enfermedades sistémicas como fibrosis quística, discinecia ciliar primaria, hipogammaglobulinemia u otro estado de inmunosupresión primaria o

secundaria, lo que concuerda con lo reportado en la literatura concuerda con la mayoría de los casos de RSC que son de origen idiopático (3).

De los 11 sujetos que terminaron el estudio en solo tres se pudo evidenciar por medio de cultivo la presencia de bacterias. De los 3 sujetos, en 2 se cultivo *Estafilococo aureus* lo cual coincide con estudios previos de que la mayoría de los biofilms en RSC son por esta bacteria. (7)

El agente surfactante shampoo de bebé fue eficaz en la mejoría clínica y radiológica con un buen perfil de seguridad al no presentarse complicaciones durante o después del procedimiento.

Se sugiere realizar un estudio más completo junto con el servicio de otorrinolaringología, con una población mayor y con otro diseño, como un ensayo clínico controlado, para demostrar la eficacia de este tratamiento.

10. CONCLUSIONES

La RSC es una patología frecuente, que afecta los senos paranasales, genera costos económicos altos al sistema de salud y reduce la calidad de vida de las personas que la padecen.

Las causas demostrables de RSC son raras y la mayoría de los casos son de etiología idiopática.

Los biofilms son a la fecha una explicación plausible para la persistencia de la inflamación en RSC.

La mayoría de biofilms en RSC son por *Estafilococo aureus*.

La eliminación de biofilms se debe fundamentalmente al mecanismo de defensa antimicrobiano proporcionado por la inmunidad innata.

Para la supervivencia del biofilm debe existir adherencia bacteriana a la superficie.

El QS facilita la unión de otras bacterias con lo cual se forma una colonia bacteriana formada por glicocalix en su exterior.

La TC de senos paranasales es el método diagnóstico de elección.

La población estudiada, en el 100%, desapareció la opacidad en la TC de senos paranasales.

El shampoo de bebe es seguro como agente surfactante para el tratamiento de RSC.

Con este estudio logramos demostrar mejoría clínica, radiológica y microbiológica con una muestra de 11 sujetos, sin embargo con limitaciones como el tamaño de la muestra y el diseño del estudio, por lo que se propone un modelo más adecuado para sustentar esta evidencia.

REFERENCIAS

1. Roxanne S Leung, RohitKatial. The diagnosis and Management of Acute and Chronic Sinusitis. 2008. Elsevier Inc. Pag 11-24. UK.
2. Itzhak Brook. Acute and Chronic Bacterial Sinusitis. Infect Dis Clin N Am 21 (2007) 427-448.
3. Reshef A, Kidon-Yankovich M, Cohen-Keren R, Rottem M, Rott Y, Agmon-Levin N, Bravermans Y Eliashar Rhinitis Guidelines committee. Chronic Rhinitis-Clinical Guidelines 2010.Harefuah. 2011 Mar; 150 (3): 275-8, 302.
4. Mantovani K, Bisanha AA, Demarco R, et al. Maxillary sinuses microbiology from patients with chronic rinosinusitis. Braz J Otorhinolaryngol 2010; 76 (5): 548-51.
5. Potera C. Forging a link between biofilm and disease. Science 1999; 283: 1873-9.
6. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. ClinMicrobiolog Rev 2002; 15 (2): 167-93.
7. ShaunJ. Kilty, Martin Y. desrosiers. Are Biofilms the Answer in the Pathophysiology and Treatment of Chronic Rhinosinusitis? Immunol Allergy Clin N Am 29 (2009) 645-656.
8. Arthur W. Wu, Nina L. Shapiro, Neil Bhattacharyya. Chronic Rhinosinusitis in Children: What are the Treatment Options. Immunol Allergy Clin N Am 29 (2009) 705-717.

9. Stephen T Holgate. Martin K Crurch. Lawrence M Lichtensein. Rinitis. Alergia 2 edición. Elsevier science 2002. Glenis K Scadding y Martin K Church, pag 55-77.
10. Thomas J Kindt. Richard A Goldsby. Barbara A Osborne. Inmunorreacción a las enfermedades infecciosas. Inmunología de Kuby. Sexta edición. McGraw Hill 2007. Pag 455-460.
11. Abul K. Abbas. Andrew H. Lichtman. Inmunidad frente a los microbios. Inmunología celular y molecular. Quinta edición. Elsevier 2004. Pag 345-365.
12. Eccles R. Mechanisms of Symptoms of Rhinosinusitis. Rhinology 2011 Jun; 49 (2): 131-8.
13. Piroomchai P, Thanaviratananich S, Laopaiboon M. Systemic antibiotics for chronic rhinosinusitis without nasal polyps in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2011 May 11; (5).
14. N Franklin Adkinson Jr. Bruce S Bochner. William w Bosse. Stephen T Holgats. Robert f Lemanske Jr. F Estelle R Simons. Nasal Polyps and Rhinosinusitis. Claus Bachert, Philippe Gevaer. Paul van Cauwenberge. Cap 56 Middleton`s allergy principles and practice. Seventh edición. Mosby Elsevier 2008. Pag 991-1004.
15. M.B Soyka, A Treis, T. Heidegger, G. Menz, S. Zhang, D. Holzmann, C. A. Akdis. Regulation and expression of IL-32 in chronic Rhinosinusitis. Allergy 67 (2012) 790-798.

16. T. Bjornsholt, M. Givskov. Quorum-sensing blockade as strategy for enhancing host defences against bacterial pathogens. *Phil. Trans. R. Soc. B* (2007). 362, 1213-1222
17. M. Otto. Staphylococcal Biofilms. *Curr-Top-Microbiol-Immunol.* 2008; 322: 207-228.
18. Aparna, Madhu Sharma Pt.B.D. and Sarita Yadav. Biofilms: Microbes and Disease. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2008; 12 (6): 526-530.
19. J.D.Sush, V. ramakrishnan, J.N. Palmer. Biofilms. *Otolaryngol Clin N Am* 43 (2010) 521-530.
20. I. Lasa. Towards the identification of the common features of bacterial biofilms development. *International Microbiology* (2006) 9:21-28.

**CUESTIONARIO PARA DIAGNOSTICO DE SINUSITIS CRONICA Y
RECOLECCIÓN DE DATOS**

Nombre completo: _____

Número de expediente: _____

Sexo: Masculino _____ Femenino _____

Edad: _____

Fecha: _____

En una escala de 0 a 10 (donde 0 es nada, y 10 es muy severo), escriba:

1. ¿Presenta dolor en la frente o pómulos? _____

2. ¿Se tapa su nariz? _____

3. ¿Presenta escurrimiento nasal? _____

4. ¿Presenta escurrimiento nasal hacia la garganta? _____

5. ¿Ha disminuido la capacidad para percibir olores? Si _____ No _____

6. ¿Ha presentado fiebre? Si _____ No _____

7. ¿Presenta mal olor en boca? Si _____ No _____

BIOMETRÍA HEMÁTICA	
CITOLOGÍA NASAL	
CULTIVO DE SECRECIÓN INICIO FINAL	
TC DE SENOS PARANASALES INICIO: FINAL:	

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ADULTOS

Título del protocolo: **“Eficacia de agentes surfactantes en el tratamiento de sinusitis crónica en adultos del Hospital General de México.”**

Investigador principal: **Dr. Guillermo Velázquez Samano.**

Sede donde se realizará el estudio: **Servicio de Alergia e Inmunología clínica y otorrinolaringología del Hospital General de México, O.D.**

El proyecto de investigación corresponde a: **Investigación con riesgo mínimo**

Nombre del Paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de que usted decida si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea que participe, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

I. Justificación y objetivos del estudio

La sinusitis crónica es una enfermedad común en personas adultas en la cual se presenta inflamación de los senos paranasales que son cavidades huecas que se encuentran junto a la nariz. Esta se caracteriza por escurrimiento nasal, carraspera, dolor facial, dolor de cabeza y en algunas ocasiones fiebre y malestar general que deben permanecer por más de doce semanas. Entre sus múltiples causas, la que se presenta debido a agentes infecciosos como bacterias, es común en personas de edad adulta.

Uno de los tratamientos actuales para la sinusitis crónica es irrigación local con sustancias conocidas como agentes surfactantes, más específicamente Shampoo de bebe, que se sabe por estudios clínicos, rompen la adherencia de la bacteria a la mucosa del seno paranasal con muy buenos resultados terapéuticos.

Se le está invitando a usted a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos evaluar la eficacia del tratamiento con agentes surfactantes (Shampoo de bebe) en pacientes diagnosticados con sinusitis crónica.

II. Procedimientos

En caso de que usted acepte el estudio se le realizaran algunas preguntas sobre signos y síntomas clínicos compatibles con sinusitis crónica. Se realizara una exploración física dirigida a evaluar en los senos paranasales la presencia de signos clínicos de inflamación como dolor; se explorará la nariz para evaluar tamaño de los cornetes, color de la mucosa nasal; se explorara también la región faríngea donde se observa principalmente descarga nasal, coloración de la faringe. Se solicitara estudios de laboratorio y TC de senos paranasales.

Título del protocolo: “Eficacia de agentes surfactantes en el tratamiento de sinusitis crónica en adultos del Hospital General de México”

Una vez que con los datos de la historia clínica, exploración física, resultados de estudios de laboratorio y gabinete, se confirme el diagnóstico de sinusitis crónica, el paciente pasará al servicio de otorrinolaringología del Hospital General de México, para realizársele la toma de muestra de secreción nasal para la búsqueda de bacterias. Posteriormente se realizará el lavado nasal con shampoo de bebe. Se le dará una nueva cita un mes después para una nueva revisión y toma de muestra para la búsqueda de bacterias.

III. Riesgos esperados.

La revisión de senos paranasales no ocasiona ningún problema para la salud. La revisión de nariz y orofaringe puede ocasionar dolor leve y transitorio sin lesionar de ninguna manera el tejido.

En caso de que usted presente algún efecto adverso secundario al procedimiento o tratamiento, o requiera otro tipo de atención derivada de los procedimientos mencionados, esta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

IV. Beneficios del estudio

Al corroborar la efectividad del tratamiento con agentes surfactantes para la sinusitis crónica, se puede generar un tratamiento alternativo para tratar este tipo de pacientes, que sea novedoso y que incentive el desarrollo de otro tipo de estudios clínicos de investigación para que se pueda en un futuro aplicarlo de manera sistemática a este tipo de pacientes.

V. Procedimientos alternativos

Se puede ofrecer un tratamiento alternativo con antibióticos orales o solución salina nebulizada.

VI. Garantía de recibir respuestas y aclaraciones

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable. Todas sus preguntas e inquietudes serán contestadas en el momento en que usted las solicite.

VII. Libertad de retirar su consentimiento.

La decisión de que usted participe en el estudio es completamente voluntaria, y usted puede retirarse del mismo en el momento que lo desee informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad y sin que esto afecte su atención subsecuente en este servicio.

VIII. Privacidad

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Título del protocolo: **“Eficacia de agentes surfactantes en el tratamiento de sinusitis crónica en adultos en el Hospital General de México.”**

IX. Información actualizada

El equipo de investigadores se compromete a que en caso de obtener información actualizada con respecto al estudio, ésta se le proporcionará, aunque esta pudiera afectar su voluntad para que usted continúe participando en el mismo.

X. Indemnización

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.

XI. Gastos adicionales

En caso de existir gastos adicionales, estos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.

Título del protocolo: **“Eficacia de agentes surfactantes en el tratamiento de sinusitis crónica en adultos del Hospital General de México.”**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MENORES DE EDAD

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Nombre del participante _____

Firma del testigo

Relación con el participante _____

Dirección del testigo _____

Fecha _____

Esta parte debe ser completada por el investigador (o representante):

He explicado al Sr(a) _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar estudios con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuesta, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del Investigador

Fecha

Título del protocolo: “Eficacia de agentes surfactantes en el tratamiento de sinusitis crónica en adultos del Hospital General de México.”

En caso de dudas o de requerir información adicional en relación con el proyecto de investigación, usted puede contactar al Dr. Guillermo Velázquez Samano Jefe de Servicio de Alergia e Inmunología Clínica en el número de teléfono 2789-2000 extensión 1265; o bien a la Dr. Carlos Ibarra Pérez Presidente de la Comisión de Ética del Hospital General de México al teléfono 2789-2000 extensión 1368.