



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

ISMAEL COSÍO VILLEGAS

Efectos tempranos del ciclo de corticoesteroide sistémico en los pacientes con rinosinusitis crónica con poliposis asociada a enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA

M.C.P. ALEJANDRO CANO VERDUGO

TUTORES DE TESIS:

DR. FERNANDO RAMÍREZ JIMÉNEZ

DR. LUIS MANUEL TERÁN JUÁREZ

CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2017



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.

Esta tesis fue realizada en:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, “Ismael Cosío Villegas” (INER).

Dr. Juan Carlos Vázquez García
Director de Enseñanza

Dra. Margarita Fernández Vega
Subdirectora de Enseñanza

Dra. María del Carmen Cano Salas
Jefa del Departamento de Formación de Posgrado

Dr. Luis Manuel Terán Juárez
Profesor Titular de la Especialidad en Alergia e Inmunología Clínica

Dr. Fernando Ramírez Jiménez
Asesor de Tesis

ÍNDICE	PÁGINA
I. MARCO TEÓRICO	5
1. Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina (EREA) y asma	5
1.1. Fisiopatología del asma y la EREA	7
2. Rinosinusitis	9
3. Rinosinusitis Aguda	9
4. Rinosinusitis Crónica	10
4.1. Rinosinusitis crónica sin poliposis (CRSsNP)	11
4.2. Rinosinusitis crónica con poliposis (CRSwNP)	11
5. Síntomas ocasionados por AINEs	13
6. Tratamiento de la EREA	13
7. Evaluación de la respuesta a tratamiento en EREA	14
7.1. Pruebas de función respiratoria	15
7.2. Pruebas de función nasal	16
7.3. Tomografía computada	16
7.4. Nasoendoscopia rígida	17
7.5. Cuestionarios de calidad de vida	18
7.5.1. AQLQ	18
7.5.2. RQLQ	18
8. Efectos adversos de los corticoesteroides sistémicos	19
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20

III.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
IV.	JUSTIFICACIÓN	20
V.	HIPOTESIS	21
VI.	OBJETIVOS	21
VII.	METODOLOGÍA	22
1.	TIPO DE ESTUDIO	22
2.	DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	22
3.	TIPO DE POBLACIÓN	24
4.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	24
5.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	24
6.	CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	25
7.	HERRAMIENTAS EMPLEADAS	25
8.	MÉTODO ESTADÍSTICO	28
VIII.	DEFINICIÓN DE VARIABLES	28
IX.	CALCULO DE MUESTRA	29
X.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	29
XI.	RESULTADOS	30
XII.	DISCUSIÓN	39
XIII.	CONCLUSIONES	42
XIV.	REFERENCIAS	43

MARCO TEÓRICO

ENFERMEDAD RESPIRATORIA EXACERBADA POR ASPIRINA Y ASMA

El asma es una enfermedad heterogénea, caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea con síntomas respiratorios (sibilancias, disnea, opresión torácica, tos) los cuales varían con el tiempo y en su intensidad, así como una limitación variable en el flujo aéreo espirado. (1)

Se conoce como "fenotipos" a grupos identificados dentro de la enfermedad que comparten características demográficas, clínicas y/o fisiopatológicas. La falta de efectividad universal de las estrategias de tratamiento para el asma sugiere se trate de un síndrome con múltiples fenotipos; los cuales son caracterizados por sus desencadenantes ambientales o por marcadores moleculares o inmunológicos. (2,3)

Entre los fenotipos identificados destacan:

- Asma alérgica: Habitualmente de inicio en la infancia y asociado con antecedentes de atopia (eccema, rinitis alérgica, alergia alimentaria o a medicamentos). El examen del esputo previo al tratamiento revela inflamación eosinofílica de la vía aérea. Este grupo de pacientes responde de manera adecuada a los corticoesteroides inhalados (CSI).
- Asma no alérgica: Encontrada generalmente en adultos. El perfil inflamatorio en el esputo puede ser neutrofílico, eosinofílico o contener solo unas pocas células inflamatorias (paucigranulocítico). Este grupo de pacientes presenta una menor respuesta al CSI.
- Asma de inicio tardío: Inicio de síntomas en la vida adulta, más frecuente en mujeres. Estos pacientes tienden a no ser alérgicos, y frecuentemente requieren dosis más altas de CSI o son relativamente refractarios al tratamiento.

- Asma con obstrucción fija de la vía aérea: Pacientes con asma de larga evolución quienes desarrollan limitación fija del flujo aéreo, debida al remodelamiento de la vía aérea.
- Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina: Previamente denominada asma inducida por aspirina.

La Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina (EREA) o síndrome de Samter, fue descrita por Widal en 1922 y por Samter y Beers en 1968; constituye un fenotipo de asma con inflamación persistente de la vía aérea superior e inferior, resultando en rinosinusitis crónica (CRS) y poliposis nasosinusal (NP) recurrente, así como exacerbación de síntomas posterior a la administración de analgésicos no esteroideos (AINEs), los cuales inhiben la ciclooxigenasa (COX)-1.

La epidemiología exacta de la EREA es desconocida, además de ser variable según las poblaciones estudiadas, probablemente debido a factores genéticos; no obstante podría encontrarse subdiagnosticada. En revisiones sistemáticas se calcula una prevalencia de EREA en el 7% de los pacientes con asma, y en aquellos con asma grave cerca del 15%. En pacientes con asma y CRS entre 14 y 24%; así como pacientes con asma y NP se estima 30-40%. (4,5)

El diagnóstico de asma es realizado al identificar los síntomas respiratorios propios de la enfermedad (sibilancias, disnea, opresión torácica y tos) variables en intensidad y tiempo, los cuales pueden ser desencadenados por estímulos; esto requiriendo una determinación objetiva de limitación variable en el flujo aéreo espiratorio. (6,7)

La confirmación de la limitación variable del flujo aéreo puede ser realizada mediante distintas maneras.

- Disminución en el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1), con una reducción de su relación con la Capacidad Vital Forzada (CVF) (VEF1/CVF) (normal >0.75-0.80 en adultos, >0.90 en niños).

- Prueba positiva de reversibilidad a la administración de broncodilatador (BD).
Adultos: aumento en VEF1 >12% y >200mL respecto al basal, 10-15 minutos posterior a la administración de 200-400mcg de salbutamol o su equivalente. Niños: Aumento del VEF1 >12% del predicho.
- Variación excesiva en tomas dos veces al día de Flujo Espiratorio Pico (FEP) durante dos semanas. Definido en adultos como variación diurna >10% y en niños >13%.
- Prueba de reto bronquial positiva. Caída $\geq 20\%$ de VEF1 con dosis estándares de metacolina o histamina, $\geq 15\%$ con hiperventilación, solución salina hipertónica o manitol.

FISIOPATOLOGÍA DEL ASMA Y EREA

El fenotipo más frecuentemente encontrado en niños y cerca del 50% de los adultos representa al asma alérgica, presentada como una enfermedad pulmonar de tipo Th2 (Linfocito T cooperador [helper] tipo 2), manifestado por la presencia de Inmunoglobulina (Ig) E, en respuesta a la interacción con alérgenos, así como infiltración celular de tipo eosinofílico, proceso mediado por Interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13, entre otras citocinas.

En el fenotipo de asma no alérgica se ha encontrado una inflamación principalmente mediada por neutrófilos en ausencia de respuesta Th2. Como previamente mencionado, presenta un inicio tardío, con una progresión más grave, con menor reversibilidad en la obstrucción de la vía aérea, además de una respuesta inflamatoria neutrofílica principalmente mediada por respuestas Th1/Th17. (8)

En el caso de la EREA su fisiopatología es desconocida en su totalidad; se considera más compleja al identificarse varios fenómenos inmunológicos simultáneos; la presentación del asma en la EREA tiende a ser grave requiriendo dosis altas de corticoesteroide inhalado

y ocasionalmente uso de terapia adyuvante para alcanzar control como son esteroides sistémicos o anticolinérgicos de acción larga. (1)

Por una parte la inflamación eosinofílica crónica; como biomarcador se ha identificado la periostina sérica, proteína secretada en respuesta a IL-4 e IL-13, aunque su papel exacto en la respuesta Th2 es todavía desconocido (9); asimismo una disregulación en las vías de ácido araquidónico, con aumento en los niveles de cys-Leucotrienos (cysLT) y disminución en prostaglandinas (PG) reguladoras como son PGE2. (5)

El ácido araquidónico al ser liberado de la membrana fosfolipídica puede ser metabolizado en cuatro vías principales; vía de las ciclooxigenasas (COX-1, COX-2), lipoxigenasas (5-LOX, 15-LOX, 12-LOX), citocromo oxidasa (hidrolasa, epoxigenasa) y vías no enzimáticas. La vía de las ciclooxigenasas es activada principalmente como mediador inflamatorio, deriva en tres productos principalmente; prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. Mientras que COX-2 es expresada por estímulos inflamatorios, COX-1 se expresa en la mayoría de los tejidos y tiene función en la homeostasis. Se ha demostrado regulación a la baja de COX-1 en pacientes con EREA, no obstante no se conocen los mecanismos exactos de hipersensibilidad. COX convierte el ácido araquidónico en PGH₂, la cual es isomerizada por prostaglandina E sintetasa en PGE2, la cual presenta capacidades antiinflamatorias, antifibróticas e inmunorreguladoras. Su capacidad broncodilatadora es claramente identificada, además de ser limitante en la producción de CysLT. PGE2 puede ser inhibida por IL-13, probablemente IL-4 presente capacidades similares.

Las lipooxigenasas son catalizadores de la producción de CysLT mediante oxidación del ácido araquidónico. Los leucotrienos pueden ser también producidos por eosinófilos, mastocitos, basófilos y macrófagos, presentan potentes capacidades broncoconstrictoras; además de reclutamiento de polimorfonucleares (PMN) y favorece la producción de citocinas tipo Th2. (10)

RINOSINUSITIS

La rinosinusitis es un proceso inflamatorio de la cavidad nasal y senos paranasales, en el paciente adulto se define como la presencia de obstrucción nasal, congestión o descarga anterior o posterior acompañada de hiposmia y/o dolor facial. Además de signos endoscópicos específicos como pólipos nasales, descarga purulenta del meato medio, edema y/u obstrucción mucosa en el meato medio; los cambios tomográficos específicos se aprecian en la mucosa del complejo ostiomeatal y/o senos paranasales.

La prevalencia e incidencia exacta son desconocidas; sin embargo, se reconoce como un problema de salud importante que representa un importante costo a nivel social, además de alterar la calidad de vida de los pacientes.

El consenso europeo para manejo de rinosinusitis y pólipos nasales, EPOS 2012 clasifica la rinosinusitis en aguda (ARS), crónica sin poliposis (CRSsNP) y crónica con poliposis (CRSwNP). (11,12)

RINOSINUSITIS AGUDA

La rinosinusitis aguda (ARS) se presenta con persistencia de síntomas por menos de 12 semanas o puede ser recurrente al presentarse un mínimo de 3 episodios por año. Las causas son múltiples siendo infecciosas (virales, bacterianas) y no infecciosas (alérgica predominantemente). La rinosinusitis aguda infecciosa presenta una etiología en mayoritariamente viral, por lo que el tratamiento antibiótico se reserva solamente a pacientes con duración de los síntomas mayor a 10 días o con empeoramiento de la condición clínica. (12)

RINOSINUSITIS CRÓNICA

La rinosinusitis crónica (CRS) es un grupo de condiciones caracterizadas por la inflamación de la mucosa nasal y de los senos paranasales, con duración mayor a doce semanas; pudiendo ser resultado de múltiples procesos, destacando entre ellos la presencia de EREA. (11)

Se han identificado dos fenotipos principales en CRS, rinosinusitis crónica con poliposis nasal (CRSwNP) y CRS sin poliposis nasal (CRSsNP); los cuales difieren no solamente en la presencia de los pólipos, sino también en el tipo de infiltrado encontrado y en el patrón de remodelamiento de la mucosa nasal.(10)

La prevalencia de CRS en la población general se estima entre el 5 y 12%, de los cuales, probablemente 5% o menos presenten EREA, además de afectar negativamente la calidad de vida de los pacientes y disminuye su funcionalidad.(13)

Las causas de CRS son múltiples, entre las que se incluyen factores inmunológicos y alérgicos que ocasionan inflamación persistente por infiltración celular; es en el caso de EREA donde se han identificado la presencia de infiltrados eosinofílicos y aumento local de citocinas proinflamatorias del tipo Th2. (14) Aunque la infección se considera poco prevalente; en algunos pacientes con CRS se ha documentado colonización microbiana del tejido nasosinusal sin invasión, pudiendo ocasionar una respuesta inflamatoria persistente mediante la respuesta inmune innata. El papel de las bacterias en la CRS no se ha identificado por completo; no obstante, algunos pacientes presentan mejoría parcial con el manejo con antibióticos. (15)

La existencia de fenotipos de CRS se ha postulado por la diversa progresión de la enfermedad, así como características observables y la respuesta a tratamiento; se supone que al igual que el asma, la CRS representa una enfermedad compleja con múltiples variantes causadas por diferentes mecanismos celulares y moleculares; lo que supondría la existencia de endotipos con necesidades de tratamiento diferente.(15)

RINOSINUSITIS CRÓNICA SIN POLIPOSIS

La CRSsNP es un proceso inflamatorio con múltiples causas como son variantes o deformidades anatómicas, así como predisposición a infecciones recurrentes, manteniendo el proceso inflamatorio persistente como fibrosis quística, discinecia ciliar primaria e inmunodeficiencia primaria. Sin embargo, otras alteraciones como el reflujo gastroesofágico, la rinitis alérgica y enfermedades autoinmunes (vasculitis con granulomatosis, vasculitis eosinofílica) pueden subsistir como etiología del proceso inflamatorio. (16)

La alteración del microbioma normal de la vía aérea superior por la colonización de agentes como *H. influenzae* y *P. aeruginosa*, inclusive hongos se ha reconocido recientemente como causa de inflamación persistente. En el caso de la CRSsNP el tratamiento es similar al de CRSwNP apoyando la intervención quirúrgica para corrección de deformidades y mejora del drenaje nasosinusal. (16,17)

RINOSINUSITIS CRÓNICA CON POLIPOSIS

Los pólipos son tumoraciones pedunculadas originadas de la mucosa nasal en respuesta a la inflamación crónica; existe una predominancia de CRSwNP en hombres respecto a mujeres 2.2:1.3, con una incidencia pico entre los 45-65 años. Mientras que los estudios europeos muestran entre 65–90% de los pólipos nasales inflamación de tipo eosinofílica, en estudios realizados en poblaciones asiáticas solo se ha identificado en el 11.7–33.3% de ellos. (18,19)

Los síntomas asociados a poliposis nasosinusal son similares a los encontrados en la rinosinusitis crónica; cefalea, opresión y dolor facial, hiposmia, anosmia, obstrucción nasal persistente, así como la presencia de rinosinusitis infecciosa de repetición por alteración en el drenaje de los senos paranasales. (11)

En gran porcentaje de los pacientes se ha identificado defectos en la inmunidad innata de la vía aérea, la disregulación de citocinas, así como la inadecuada eliminación de agentes nocivos de la vía aérea favorece una respuesta celular eosinofílica (Th2), además de una modulación de la gravedad de la enfermedad por colonización bacteriana y superantígenos. (11,20)

Se denomina *biofilm* a la formación de matriz de sustancias poliméricas extracelulares, esta es un mecanismo de defensa de bacterias y hongos contra antibióticos; puede ocurrir en infecciones como la otitis media supurativa, amigdalitis crónica, colesteatoma y rinosinusitis crónica. Dentro del *biofilm* los microorganismos presentan capacidad de comunicación entre sí, lo cual favorece alteraciones genéticas con cambio de fenotipo, lo que conlleva resistencia bacteriana.(18,19)

Existen dos métodos de identificación de *biofilms*; mediante cultivo de hisopado nasal y mediante prueba de FISH (hibridación *in situ* por fluorescencia). *S. aureus* representa el microorganismo más frecuentemente aislado, y su presencia se ha asociado con respuesta inflamatoria tipo Th2 de CRS. No obstante otras bacterias como *Pseudomonas* o *Haemophilus*, presentan capacidad de generar respuesta inmunológica similar.(18)

Los superantígenos de *Staphylococcus aureus* tienen gran capacidad de unión de receptores de células T vía región V β , la cual procesa péptidos por de manera independiente a MCHII.(20) La presencia de *Staphylococcus aureus* en la mucosa nasal actúa como superantígeno; mediante la producción de diversas toxinas, principalmente enterotoxina B (SEB) y toxina de síndrome de choque tóxico-1 (TSST-1), las cuales se han asociado con dermatitis atópica. Estas toxinas inducen la activación de células T y B mediante la variable beta del MCH II en CPA.(18,19)

La acumulación de quimiocinas se ha estudiado como principal causa de infiltración por eosinófilos en pólipos, eotaxina-1 (CCL11), junto con eotaxina-2 y eotaxina-3 (CCL24 y

CCL26, respectivamente), se encuentran entre las principales quimiocinas activadoras de CCR3 responsables de reclutamiento.(20)

Histológicamente los pólipos nasales presentan daño epitelial, engrosamiento de la membrana basal, edema, focos de fibrosis, reducción vascular y glandular, así como infiltración por eosinófilos y fibroblastos. Los fibroblastos son los principales productores de matriz extracelular y mediadores proinflamatorios, principalmente Interleucina (IL)-6, IL-8 y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF); los cuales perpetúan los procesos inflamatorios y fibrosis de la vía aérea; proceso estimulado por prostaglandinas (PG). VEGF tiene capacidad inductora de angiogénesis y aumenta permeabilidad vascular, se ha identificado mayor concentración en pacientes con CRSwNP.(21,22)

SÍNTOMAS OCASIONADOS POR AINEs

Los síntomas ocasionados por la administración de AINEs pueden presentarse desde rinorrea, epifora, edema conjuntival y congestión nasal, hasta como broncoespasmo grave con datos similares a anafilaxia; generalmente se presentan entre 30 – 120 minutos posterior la administración de AINEs. La gravedad y duración de la reacción adversa es dependiente de la dosis y potencia del medicamento administrado. (4,5)

TRATAMIENTO DE LA EREA

En el caso de la EREA; debido a la ausencia de guías específicas de manejo, el control de sus afecciones es la fecha la opción de tratamiento en elección a emplearse. El manejo escalonado del asma propuesto por GINA debe emplearse hasta alcanzar un adecuado control. (1)

Para el manejo de la CRSwNP el uso de esteroide se considera tratamiento de elección por distintas guías, tanto locales o sistémicos. (11) En estudios empleando dosis de

metilprednisolona VO a dosis decrecientes desde 32mg hasta 8mg por día durante un periodo de 20 días acompañado de doxiciclina 100mg al día se identificó una disminución del tamaño de los pólipos y mejoría sostenida de síntomas nasales; reservando la resección quirúrgica solo a aquellos en los que este haya fallado. (23) No obstante existe un grupo de pacientes en los cuales se presentará un mal control de la enfermedad y alto índice de reversión al tratamiento quirúrgico, entidad denominada rinosinusitis crónica refractaria (RCRS).(24,25)

Los corticoesteroides actúan por unión a receptores intracelulares de glucocorticoides (GR), los efectos intranucleares son mediados por acetilación de histonas de DNA. Existen dos isoformas de GR; GR α , causante de los efectos farmacológicos, y GR β cuya función es bloqueo de los efectos y es mediador de regulación. (26) Los efectos terapéuticos de GR α son debidos a la activación de genes de vías antiinflamatorias, como inhibidor NF- κ B (I κ B)- α , proteína activadora de mitógenos (MAP) fosfato quinasa (MKP)-1, proteasa secretora inhibidora de leucocitos (SLPI). Igualmente inhibiendo de vías proinflamatorias, como las moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1), IL-1 β , IL-6 y TNF- α .(27)

EVALUACIÓN DE RESPUESTA A TRATAMIENTO EN EREA

La mejoría en calidad de vida posterior al uso de un esteroide sistémico en altas dosis por periodos cortos de tiempo es importante; no obstante, se desconocen los efectos a corto plazo en la FeNO, pruebas de función respiratoria y nasal. Sin embargo, un grupo de pacientes no muestra efectos benéficos con su empleo y que requerirán de una cirugía de nasalización para control de los síntomas.

PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA

La evaluación del asma requiere una vigilancia estrecha y una modulación frecuente del tratamiento según el estado de control del paciente, las guías de manejo sugieren la evaluación del control del paciente mediante cuestionarios validados o la presencia de síntomas y su repercusión en la vida diaria del paciente, sugiriendo el uso de las pruebas de función respiratoria como complemento a la evaluación clínica. (1)

ESPIROMETRÍA

La espirometría es una prueba de función respiratoria que evalúa las propiedades mecánicas de la respiración; mide la máxima cantidad de aire que puede ser exhalada desde un punto de máxima inspiración. El volumen de aire exhalado se mide en función del tiempo, tiene la característica de poder evaluar de manera no invasiva la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1); a partir de estas dos se calcula la relación FEV1/FVC. (28)

Una parte de los pacientes con asma no conseguirán un adecuado control de los síntomas; es en estos pacientes donde el uso de la espirometría se muestra como una evaluación objetiva del paciente en la cual una alteración en la prueba puede preceder al desarrollo de los síntomas de descontrol de asma. Se ha demostrado que los pacientes con mayor grado de obstrucción y respuesta significativa a broncodilatador ($\pm 12\%$) correlacionan negativamente con puntajes del cuestionario de control de asma (ACT, asthma control test). (29)

FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)

La cuantificación de la Fracción exhalada de Óxido Nítrico se utiliza como biomarcador no invasivo sustituto en la evaluación de control de asma fuertemente

relacionado con eosinofilia en la vía aérea. Una cuantificación >25 ppb (partes por billón) se relaciona fuertemente con asma no controlada (OR 3.5). (30,31)

PRUEBAS DE FUNCIÓN NASAL

La evaluación de la función nasal mediante síntomas, exploración física y evaluación de la calidad de vida ha sido empleado como determinante de respuesta a intervenciones (farmacológicas o quirúrgicas) a pesar de contar en mayor o menor grado con un componente subjetivo.

RINOMANOMETRÍA ANTERIOR

La rinomanometría anterior permite, mediante la medición por un circuito en una mascarilla facial conectada a una computadora, una evaluación objetiva, no invasiva de la resistencia y flujo nasal. (32,33) En estudios pequeños se ha identificado una adecuada correlación en la evaluación por rinomanometría acústica con los hallazgos tomográficos respecto al volumen nasal en pacientes con poliposis nasosinusal. (34)

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La tomografía computada (TC) de senos paranasales es el estudio preferido para confirmar el diagnóstico de CRS, esta permite cuantificar la extensión de la enfermedad, verificar anomalías anatómicas, monitorizar evolución y descartar otras alteraciones como neoplasias. Sin embargo, no siempre correlacionan los hallazgos radiológicos con los síntomas de la enfermedad. (35)

Entre los sistemas de clasificación tomográfica, el sistema de Lund-Mackay es el método utilizado más ampliamente en ensayos clínicos. Este método se creó como herramienta de evaluación para facilitar la toma de decisiones terapéuticas a mediados de la

década de 1980. Consiste en la evaluación de imágenes de tomografía computada de los senos paranasales, en la que cada grupo de senos paranasales se clasifican en: 0 si muestran ausencia completa de opacidad, 1 si tienen opacidad parcial y 2 cuando tienen opacidad total; la suma de estos números resulta en un valor que varía entre 0 y 24. (36,37)

NASOENDOSCOPIA RÍGIDA

La nasosendoscopia rígida constituye una evaluación objetiva de la cavidad nasal mediante observación directa (fibroscopio) o indirecta (videoendoscopio). No requiriendo sedación, ni anestesia local para su realización. La nasosendoscopia rígida es un procedimiento confiable que permite la evaluación de los pólipos nasales con adecuada correlación con los hallazgos tomográficos. Los posibles efectos adversos inherentes al procedimiento son comparativos de estudios que emplean el acceso nasal para la realización de endoscopia gastrointestinal superior; se describen epistaxis, tos, náusea y prurito y discomfort nasal, sin embargo con menor incidencia respecto a la endoscopia convencional; no obstante, se reportan mejores grados de satisfacción del paciente con el acceso nasal. (38,39)

Existen escalas de clasificación endoscópica como la escala de Lildholdt, la cual gradúa a los pólipos desde 0 hasta III según sus características. Siendo el Grado 0, ausencia de pólipos. Grado I (Leve), pólipo de pequeño tamaño que no llega al lomo del cornete inferior. II (Moderada), pólipo entre el borde más craneal y más caudal del cornete inferior. III (Grave), Pólipo que rebasa el borde inferior del cornete inferior. (40)

CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA

El uso de cuestionarios de evaluación de la calidad de vida es una herramienta de fácil aplicación que permite de manera objetiva medir los síntomas que presentan los pacientes, así como el impacto de la enfermedad de las actividades de la vida diaria. Los cuestionarios de calidad de vida en pacientes con asmáticos con actividades estandarizadas (AQLQ) y de calidad de vida en relación con la rinoconjuntivitis con actividades estandarizadas (RQLQ) han sido evaluados en población mexicana y son instrumentos auxiliares en el desarrollo de ensayos clínicos. (41)

AQLQ

El cuestionario AQLQ consiste en una serie de 32 preguntas distribuidas en cuatro rubros (síntomas, limitación de actividades, función emocional, estímulo ambiental), con una calificación de 1 – 7, menores puntuaciones indican mayor problema. Este cuestionario ha sido empleado en múltiples estudios como evaluación de la calidad de vida en pacientes con asma. Existe una versión oficial en español, la cual ha sido validada en México. (42,43)

RQLQ

El cuestionario RQLQ se encuentra dirigido para síntomas de alergia de origen nasal/sinusal, consta de 28 preguntas distribuidas en seis rubros (sueño, otros síntomas, problemas prácticos, nasales, oculares, emocionales), es un cuestionario práctico fácilmente reproducible, con traducción oficial en español, la cual ha sido validada en nuestro país; sin embargo, no ha sido validado para rinosinusitis. En el puntaje promedio general de RQLQ al hacer evaluaciones subsecuentes, un cambio ± 0.5 se considera relevante. (41,44,45)

A pesar de la falta de validación algunos estudios lo han empleado como evaluación de la calidad de vida en poliposis nasosinusal al no contar con otras herramientas

disponibles. (46) El cuestionario SNOT-20 empleado para síntomas de rinosinusitis no cuenta con traducción oficial al español.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS CORTICOESTEROIDES SISTÉMICOS

Al igual que el resto de las intervenciones médicas, el empleo de esteroides sistémicos en dosis altas por periodos prolongados se ha asociado a supresión del eje hipotálamo-hipófisis, cataratas oculares, alteraciones en el balance hidroelectrolítico (hipernatremia, hipokalemia), manifestaciones psiquiátricas (ansiedad, psicosis) y del metabolismo de lípidos y carbohidratos, así como mayor incidencia a de infecciones (incluyendo oportunistas). (47)

No obstante, los efectos adversos en administraciones por periodos cortos no se han estudiado tan ampliamente; en un estudio de cohortes recientemente realizado en Estados Unidos encontró una mayor incidencia de efectos adversos (sepsis, fracturas y tromboembolia pulmonar) en pacientes que empleaban ciclos cortos de esteroide contra aquellos no lo emplearon en los 90 días subsecuentes al ciclo; identificando como principales factores de riesgo mayor edad, sexo femenino y adultos de raza blanca (incidencia de sepsis 0.05% contra 0.02%, tromboembolia pulmonar 0.14% contra 0.09% y fracturas 0.51% contra 0.39%). (48)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La presencia de NP afecta importantemente la calidad de vida de los pacientes con EREA. Los esteroides tanto locales como sistémicos forman parte de la terapéutica, con una reducción del volumen de los pólipos, mejoría de los síntomas y disminución de recurrencias. Aunque el ciclo de esteroide sistémico es una herramienta terapéutica frecuentemente empleada para el manejo de estos pacientes no se han estudiado sus efectos a corto plazo en las pruebas de evaluación clínica, nasales y pulmonares (la calidad de vida de los pacientes, FeNO, pruebas de función respiratoria y nasal), además de los efectos adversos que podrían presentarse.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las modificaciones a 2 semanas en las pruebas de evaluación clínica, nasales y pulmonares en el paciente con CRSwNP por EREA posterior al ciclo de esteroide?

JUSTIFICACIÓN

La identificación de los efectos a corto plazo en la calidad de vida, FeNO y las pruebas de función nasal y respiratoria permitiría el conocimiento de los efectos terapéuticos esperables en rinosinusitis crónica con poliposis en pacientes con EREA; además de identificar características clínicas pronósticas en el cambio en calidad de vida y pruebas de función respiratoria y nasal.

HIPOTESIS

El ciclo corto de esteroide sistémico en la CRSwNP es una intervención que no mejora los síntomas nasales, calidad de vida, FeNO, y las pruebas de función respiratoria y nasal de todos los pacientes con EREA a corto plazo.

OBJETIVOS

OBJETIVOS PRIMARIO.

Conocer el cambio en la calidad de vida (valorada mediante cuestionarios AQLQ y RQLQ); así como FeNO y pruebas de función respiratoria y nasal en CRSwNP en pacientes con EREA posterior a un ciclo de esteroide sistémico por corto tiempo.

OBJETIVOS SECUNDARIO.

Identificar los pacientes no respondedores a corticoesteroides.

Describir el comportamiento de la función nasal (valorada mediante rinomanometría) y pruebas de función respiratoria (valorada mediante espirometría con broncodilatador) antes de iniciar y posterior al tratamiento con corticoesteroide sistémico.

Asociar y correlacionar variables de relevancia clínica a la respuesta al corticoesteroide:

- Niveles de IgE total.
- Eosinofilia.
- Grado de control y severidad del asma.
- Atopia.
- Niveles de FeNO.

Fenotificar a los pacientes de acuerdo a las características demográficas, variables clínicas y respuesta al tratamiento.

Evaluar la incidencia de infecciones y otras complicaciones en el periodo inmediato a la administración de esteroide sistémico.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Ensayo clínico, estudio piloto exploratorio.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

En este estudio se evaluaron los cambios en la calidad de vida, FeNO y pruebas de función respiratoria y nasal en los pacientes con EREA que requirieron ciclo de corticoesteroide sistémico para manejo de poliposis nasosinusal; los pacientes se separaron en dos grupos de estudio, Grupo A: Pacientes con EREA y CRwNP con respuesta al corticoesteroide; y Grupo B: Pacientes con EREA y CRwNP sin respuesta al corticoesteroide.

Se realizó estudio comparativo previo al tratamiento con esteroide sistémico (Prednisona 50mg diarios durante 7 días) y 14 días posteriores al manejo, entre las siguientes variables:

- Cuestionario de calidad de vida en asma (AQLQ).
- Cuestionario de calidad de vida en rinitis (RQLQ).
- Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO).
- Espirometría simple y con broncodilatador.
- Rinomanometría anterior.

Se realizó de manera basal:

- Eosinofilia periférica. Mediante biometría hemática (BH), resultado expuesto en células por mL.
- Niveles de inmunoglobulina E (IgE). Cuantificación en UI por mL.
- Pruebas cutáneas a aeroalérgenos.

Al momento de la identificación del paciente se tomaron datos clínicos, demográficos; se realizaron cuestionarios de calidad de AQLQ y RQLQ, nasoendoscopia rígida y se suspendió el corticoesteroide intranasal. Posterior a 7 días de la suspensión del esteroide local se tomó BH, IgE total, cuantificación de FeNO, espirometría simple y con broncodilatador, rinomanometría anterior y se inició ciclo de corticoesteroide sistémico.

Catorce días posterior al inicio de corticoesteroide se reevaluó al paciente, se realizaron nuevamente cuestionarios de calidad de AQLQ y RQLQ, cuantificación de FeNO, espirometría simple y con broncodilatador, rinomanometría anterior.



TIPO DE POBLACIÓN.

Pacientes de la clínica IAPA (Intolerancia Aspirina, Poliposis y Asma) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” con diagnóstico de EREA (Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina) y presencia de poliposis nasosinusal grado III/IV corroborado con nasoendoscopia rígida.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con diagnóstico de EREA, corroborado por la presencia de asma, CRSwNP y antecedente de hipersensibilidad a la Aspirina u otro AINE, que requiera corticoesteroide sistémico en ciclo corto como parte del manejo de los síntomas nasales deteriorados y con grado de poliposis III/IV.
2. Edad mayor a 18 años.
3. Sexo indistinto.
4. Firma del consentimiento informado por parte del paciente para este protocolo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que no cuenten consentimiento informado.
2. Ciclo corto de esteroide sistémico en los últimos 3 meses.
3. Manejo con esteroide sistémico como parte del tratamiento del asma.
4. Pacientes desensibilizados con lisin-aspirina (L-ASA).
5. Pacientes con contraindicaciones para el uso de corticoesteroide sistémico.
 - 5.1.1. Hipertensión arterial sistémica no controlada.
 - 5.1.2. Diabetes mellitus tipo 2 no controlada.
 - 5.1.3. Hipersensibilidad al corticoesteroide local o sistémico.
6. Infección de vías respiratorias superiores o inferiores en el mes previo.

7. Pacientes con infecciones crónicas.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Falta de apego al tratamiento con corticoesteroide.
2. Inasistencia a visita de seguimiento.

HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS EMPLEADAS

PRUEBAS CUTÁNEAS

Previa explicación al paciente de la técnica se realizó interrogatorio con el objetivo de conocer si existió ingesta de medicamentos que pudieran provocar falsos negativos. Los antihistamínicos anti H1 deberán haber sido suspendidos con diez días de anticipación así mismo anti H2 y antidepresivos tricíclicos con dos días, esteroides tópicos tres semanas antes de las pruebas y en el caso de los esteroides sistémicos un mes. Se realizó asepsia de la cara anterior de antebrazos, inmediatamente se aplicó leve presión en esta región con punta roma, 15 minutos posterior a esta maniobra se evaluó la condición de dermografismo, de estar ausente se procedió a marcar de manera lineal la piel transversalmente al eje del brazo con 3 cm de separación entre cada línea, en los extremos se aplicaron 43 alérgenos de la marca *Alk-Abello*. Como control negativo se utilizara solución fisiológica 0.9% y clorhidrato de histamina (1:1000) como control positivo, todos los reactivos se aplicaron con lanceta de polipropileno tipo *duotip*, inmediatamente se retiró el exceso de alérgeno en la piel, los diámetros ortogonales de la roncha se midieron 20 minutos después de la aplicación, con regla graduada en milímetros considerando positivas aquellas reacciones que midieron más de 3 mm comparadas con el diámetro de roncha provocada por el control negativo, el resultado se reportó en hoja de captura de pruebas cutáneas.

ESPIROMETRÍA

Espirometría simple realizada en equipo Jäger, calibrado mediante estándares ALAT. Se realizaron un mínimo de tres esfuerzos y un máximo de ocho con la finalidad de obtener Grado A de calidad en la prueba. Mediante técnica estandarizada se midió CFV, VEF1 y VEF1/CFV, fueron registrados valores absolutos y relativos según predicho para el paciente. Posterior a la espirometría simple se administró Salbutamol 400mcg inhalado mediante aerocámara con repetición de espirometría mediante misma técnica, se consideró respuesta significativa al broncodilatador un aumento $\geq 12\%$.

FRACCIÓN ESPIRATORIA DE OXIDO NÍTRICO (FeNO)

Medición ambulatoria de la fracción de óxido nítrico espirado mediante equipo *NOBreath* de Bedfont. Exhalación sostenida durante 12 segundos en el equipo según las indicaciones del fabricante, reportado en partes por billón (ppb). Se registró el valor obtenido por el paciente. Rango del equipo de 5 a 300 ppb.

RINOMANOMETRÍA ANTERIOR

Medición de flujos nasales espiratorios e inspiratorios mediante equipo Jäger, mediante inspiración y espiración de en un total de 6 eventos, registrándose el promedio de ellos. Registrándose el flujo nasal total, el cual se determinó en mL/s.

NASOENDOSCOPIA RÍGIDA

Evaluación objetiva de la cavidad nasal mediante observación directa mediante fibroscopio o videoendoscopio. No requiriendo sedación, ni anestesia local para su realización. La nasosendoscopia rígida es un procedimiento confiable que permite la evaluación de los pólipos nasales con adecuada correlación con los hallazgos tomográficos. Los posibles efectos adversos inherentes al procedimiento son comparativos de estudios que emplean el acceso nasal para la realización de endoscopia gastrointestinal superior; se describen epistaxis, tos, náusea y prurito y discomfort nasal, sin embargo con menor incidencia respecto a la endoscopia convencional; no obstante, se reportan mejores grados de satisfacción del paciente con el acceso nasal. (38,39)

Los pólipos nasales se estadiaron mediante una modificación de la clasificación endoscópica de Lidholdt, agregando un estadio IV. Siendo el Grado 0. Ausencia de pólipos, Grado I (Leve). Pólipo de pequeño tamaño que no llega al lomo del cornete inferior, II (Moderada). Pólipo entre el borde más craneal y más caudal del cornete inferior, III (Grave). Pólipo que rebasa el borde inferior del cornete inferior, IV. Pólipo que llega al piso de cavidad nasal. (40)

CUESTIONARIOS AQLQ Y RQLQ

Se les aplicarán ambos cuestionarios en forma impresa de su traducción oficial al español en la primera evaluación (día 0) y siete días después de finalizado el ciclo de esteroide (día 14) con el objetivo de evaluar cambios en la calidad de vida del paciente. Se evaluarán los resultados en puntaje global y así como las distintas áreas de componen a los cuestionarios por separado; para el cuestionario RQLQ se considerará cambio relevante en la calidad de vida una modificación ≥ 0.5 sobre el promedio.

METODO ESTADÍSTICO

Se analizaron las variables cuantitativas por medio de comparación de medianas, mediante U de Mann Whitney, el análisis pareado se efectuó mediante prueba de Wilcoxon. Se realizó una diferencia entre proporciones por prueba χ^2 exacta de Fisher para las variables categóricas. Las correlaciones entre variables cuantitativas se realizaron por prueba de Spearman.

Como software estadístico se empleó STATA v.11.1. Se consideró estadísticamente significativo si el valor de $p < 0.05$.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

- A. Ausencia de respuesta al corticoesteroide. Sin modificación del grado de poliposis (determinado por nasoendoscopia rígida), aunado a la falta de mejoría clínica (considerado mejoría en la calidad de vida) posterior a un ciclo corto de corticosteroide sistémico.

- B. Ciclo corto de esteroide. Tratamiento vía oral con prednisona 50mg/día o su equivalente durante 7 días.

- C. Mejoría clínica. Disminución de grado de poliposis nasosinusal, observada por mediante nasoendoscopia rígida, además de la referida por el paciente y corroborada por cuestionarios de calidad de vida AQLQ y RQLQ. Determinada como un cambio ≥ 0.5 en la media del puntaje general de RQLQ.

CALCULO DE MUESTRA

Se estableció una muestra a conveniencia debido a que es un estudio piloto.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo se llevó a cabo de acuerdo con la última declaración de Helsinki, en apego a las buenas prácticas clínicas y los requisitos legales locales. El protocolo se sometió a los Comités de Bioética y de Bioseguridad del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias antes del inicio del mismo.

Todos los sujetos incluidos en el protocolo debieron otorgar su consentimiento informado una vez que hayan sido notificados sobre la naturaleza del protocolo, de los riesgos y de sus obligaciones. Así mismo se les otorgó una copia de la declaración de privacidad y protección de datos personales en posesión de terceros.

Dos ejemplares del documento de información y de consentimiento fueron preparados. El primero para el sujeto, el segundo para el investigador.

RESULTADOS

Se capturaron un total de 11 pacientes con una pérdida por no acudir a consulta de seguimiento.

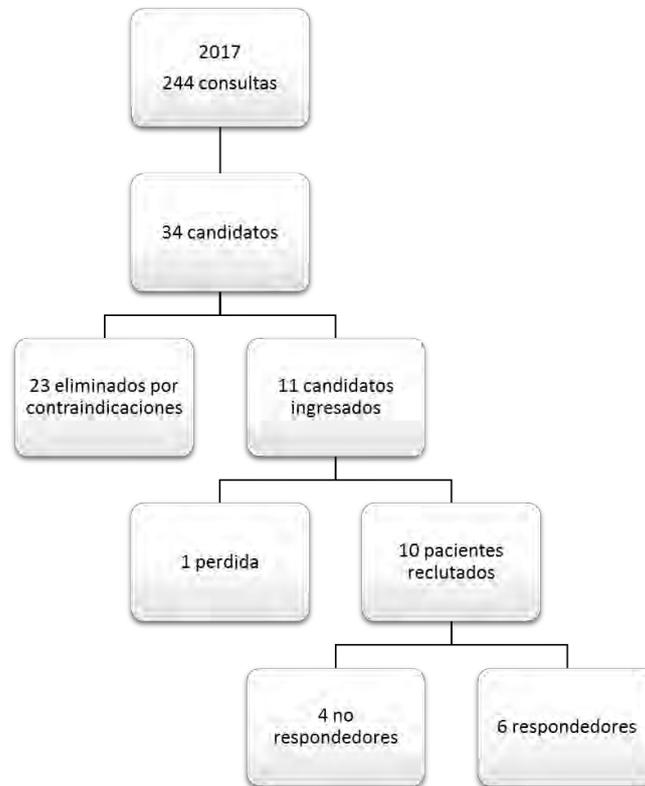


Figura 1. Diseño del estudio.

Del total de pacientes (n=10), el 80% correspondía a mujeres, la mediana de edad fue de 40 años (RI 32-52), el 90% de los pacientes requería paso GINA 4 ó 5 para mantener control de asma. La mediana de edad de inicio de síntomas de asma fue 31.5 (RI 19-35) y solamente en el 30% de los pacientes se identificó sensibilización a aeroalérgenos. El 60% tuvo una mejoría global en RQLQ significativa. Las características demográficas se exponen en la *Tabla 1*.

CARACTERÍSTICAS	N = 10
Edad (Años)	40 (32 - 52)
Sexo (Mujeres) n(%)	8(80%)
Asma grave n(%)	9(90%)
Eosinófilos totales (células/mcL)	460 (300 - 780)
IgE Total (UI/mL)	118.3 (28.23 - 193.5)
Edad de inicio de síntomas de asma (años)	31.5 (19 - 35)
Edad de inicio de síntomas de poliposis nasosinusal (años)	33.5 (25 - 39)
Edad de inicio de síntomas de rinosinusitis crónica (años)	26 (20 - 35)
Nasalización n(%)	2 (20%)
Atopia n(%)	3 (30%)
Respuesta al esteroide (RQLQ MDI>0.5) n(%)	6(60%)
Resultados presentados en Mediana (Rango Intercuartilar)	

Tabla 1. Características demográficas de la población evaluada.

Se calculó una diferencia de medianas en los cambios en las pruebas clínicas con el uso del ciclo de esteroide se encontró diferencia significativa en el porcentaje del predicho del FVC ($p=0.05$) y VEF1 ($p=0.02$). No hubo diferencia significativa en el porcentaje de respuesta a broncodilatador, flujo nasal total, ni FeNO. Los datos completos se pueden apreciar en la *Tabla 2*.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PRE	POST	p
FVC (% Predicho)	96.6 (84 - 104)	103 (95 - 109)	0.05
VEF1 (% predicho)	85 (64 - 97)	95.65 (88 - 104)	0.02
Respuesta a broncodilatador (%)	5.5 (-6 - 10)	3 (2 - 4)	0.44
Flujo nasal (mL)	642 (315 - 1019)	877 (553 - 1052)	0.2
FeNO (ppb)	34.5 (23 - 66)	25.5 (14 - 35)	0.5
Resultados presentados en Mediana (Rango Intercuartilar)			

Tabla 2. Comparación de variables antes y después de ciclo de esteroide.

En la comparación de las pruebas clínicas entre los respondedores y no respondedores al tratamiento, antes del inicio del tratamiento, así como una semana

posterior al finalizarlo, no se encontró diferencia significativa en ninguna de las pruebas clínicas (flujo nasal total, FVC, FEV1, FeNO, RQLQ, AQLQ). Sin embargo, existió diferencia significativa al comparar la modificación en el puntaje RQLQ entre ambos grupos ($p= 0.01$). El cambio en las otras variables no demostró diferencia. *Figura 1*. Los datos pueden apreciarse en la *Tabla 3*.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	No respondedor n=4	Respondedor n=6	p
FNT (Inicial) (mL)	422 (69 – 865)	642 (401 – 1072)	0.3
FNT (Final) (mL)	754 (373 – 1413)	877 (744 – 1052)	0.8
Δ FNT	304.06 (-3.1 - 855)	58.7 (-205.7 - 354.71)	0.2
FVC (Inicial) (%)	94 (80.5 – 112.75)	96.6 (92 – 104)	0.9
FVC (Final) (%)	100 (88 – 109)	104 (98 – 109)	0.3
Δ FVC	6.5 (-5.2 - 9)	7.9 (6 - 8)	0.66
FEV1 (Inicial) (%)	73.5 (61 – 99)	91.5 (78 – 97)	0.5
FEV1 (Final) (%)	87.5 (78.5 – 97.5)	101.65 (90 – 104)	0.2
Δ FEV1	55 (-1.5 - 17.5)	95 (7 - 14.3)	0.16
FeNO (Inicial) (ppb)	42 (25 – 58.5)	33 (23 – 76)	1
FeNO (Final) (ppb)	21.5 (15 – 67.5)	29 (14 – 35)	0.9
Δ FeNO	-4.5 (-20.5 - 19.5)	-1 (-16 - 11)	0.8
RQLQ (Inicial)	3.10 (2.55 – 3.26)	3.3 (2.6 – 4.42)	0.5
RQLQ (Final)	2.73 (2.35 – 3.71)	1.69 (0.42 – 2.75)	0.1
Δ RQLQ	-0.08 (-0.39 - 0.64)	-1.5 (-1.8 - -1.3)	0.01
AQLQ (Inicial)	151 (123 – 157.5)	187.5 (139 – 200)	0.2
AQLQ (Final)	152 (130 – 158.5)	180.5 (115 – 208)	0.2
Δ AQLQ	7.5 (-5.5 - 13.5)	-1.5 (-31 - 29)	1
Respuesta a BD (Inicial) (% cambio VEF1)	6 (1.4 - 10)	1.2 (-4 - 8)	0.39
Respuesta a BD (Final) (% cambio VEF1)	2 (2 - 5)	2.5 (-3.5 - 3)	0.91
Δ Respuesta a BD	-1 (-5 - 0.54)	-1.1 (-6 - 6)	0.74
Resultados presentados en Mediana (Rango Intercuartil)			
BD=Broncodilatador Inicial= Preciclo de esteroide Final=Una semana posterior a ciclo de esteroide			

Tabla 3. Comparación de valores entre respondedores y no respondedores

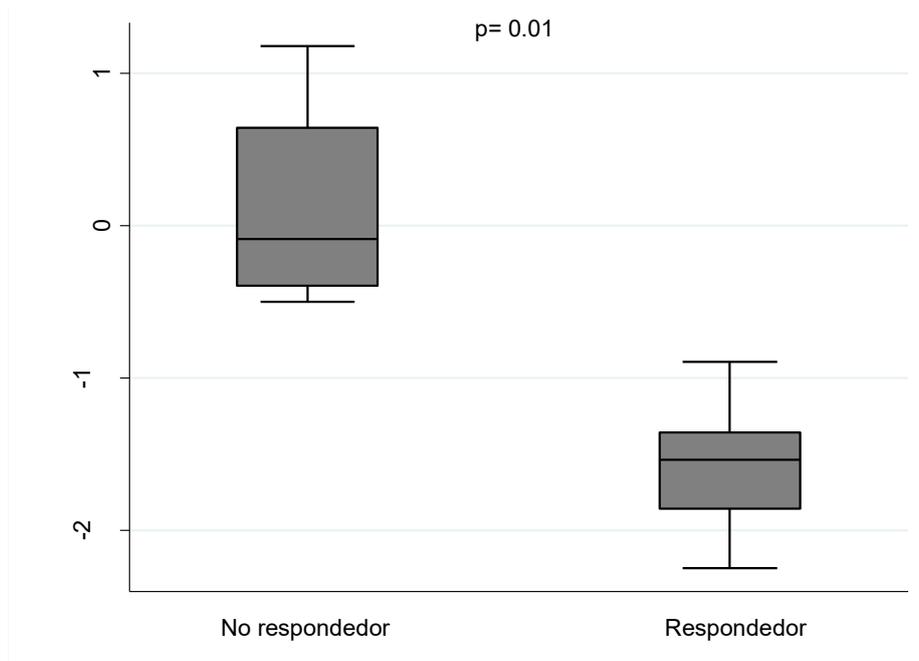


Figura 1. Modificación del puntaje RQLQ post ciclo de esteroide.

Al analizar cada una de las variables por separado se encontró modificación del puntaje entre los respondedores y no respondedores en las áreas de sueño, síntomas nasales, síntomas oculares y otros síntomas. No hubo diferencia significativa en las áreas de actividades de la vida diaria, problemas prácticos y alteración emocional.

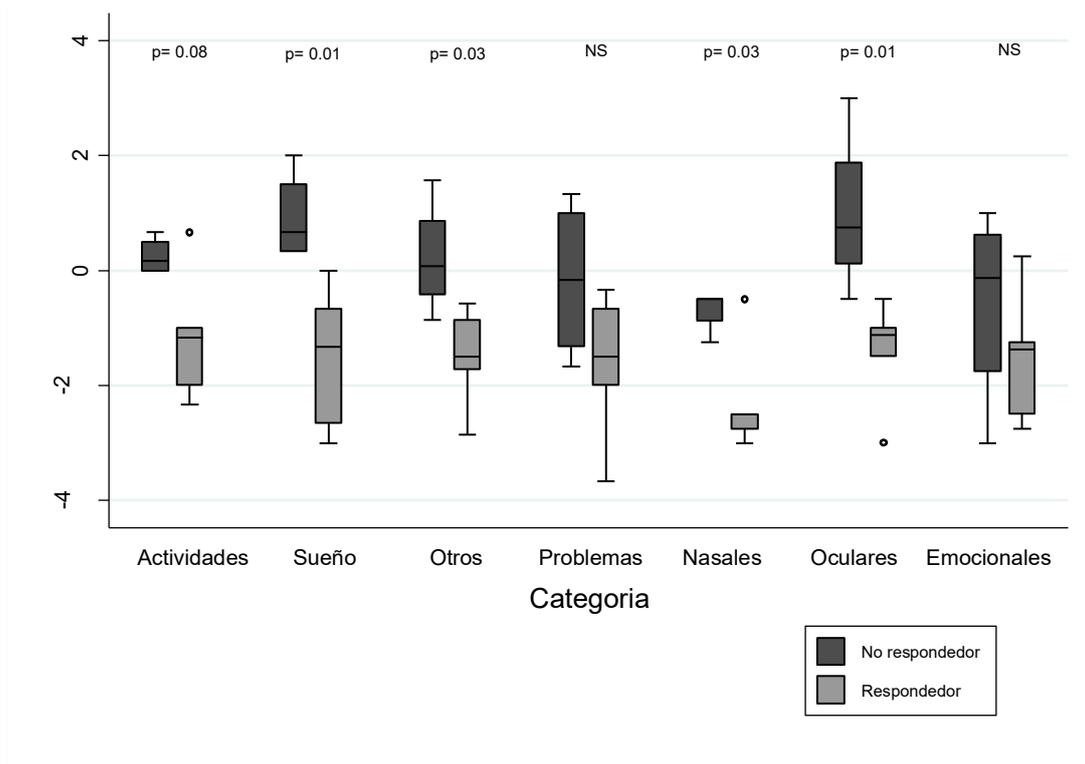
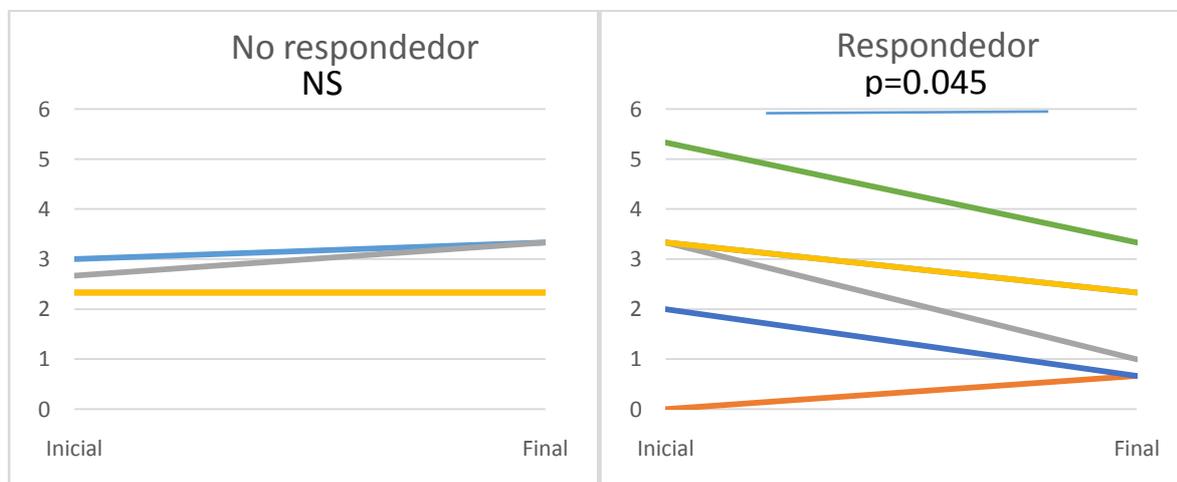


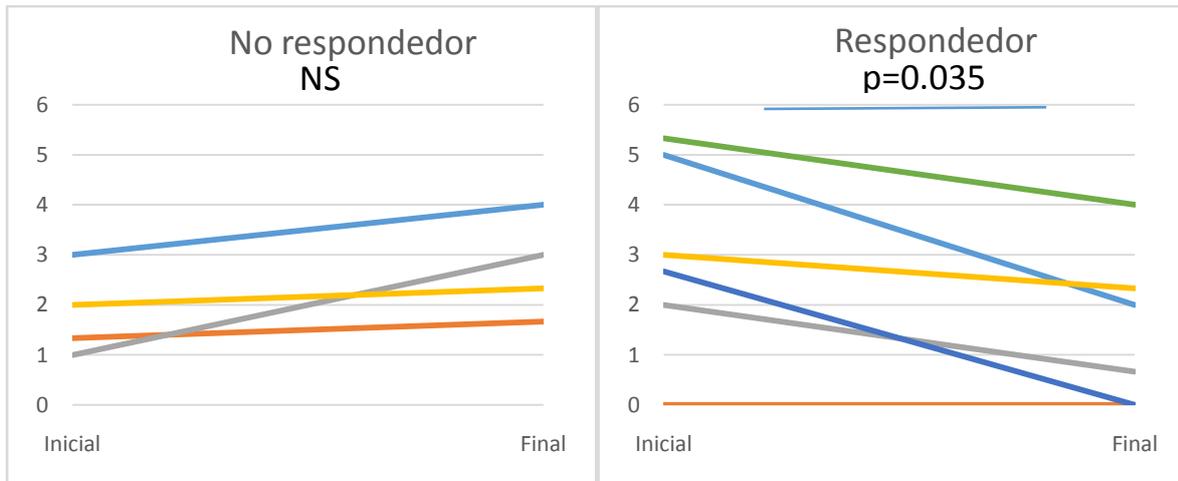
Figura 2. Modificación del RQLQ post ciclo de esteroide por área.

En el análisis pareado del puntaje de RQLQ por cada uno de los rubros encontramos diferencia significativa pre y posterior a la intervención en las siete áreas en el grupo respondedor, no siendo así en el grupo no respondedor.

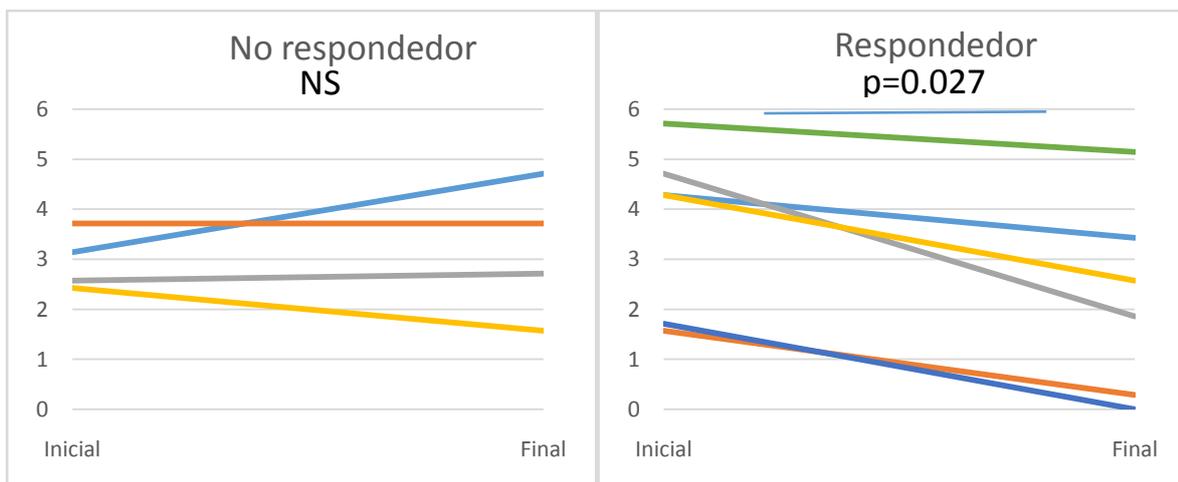
ACTIVIDADES



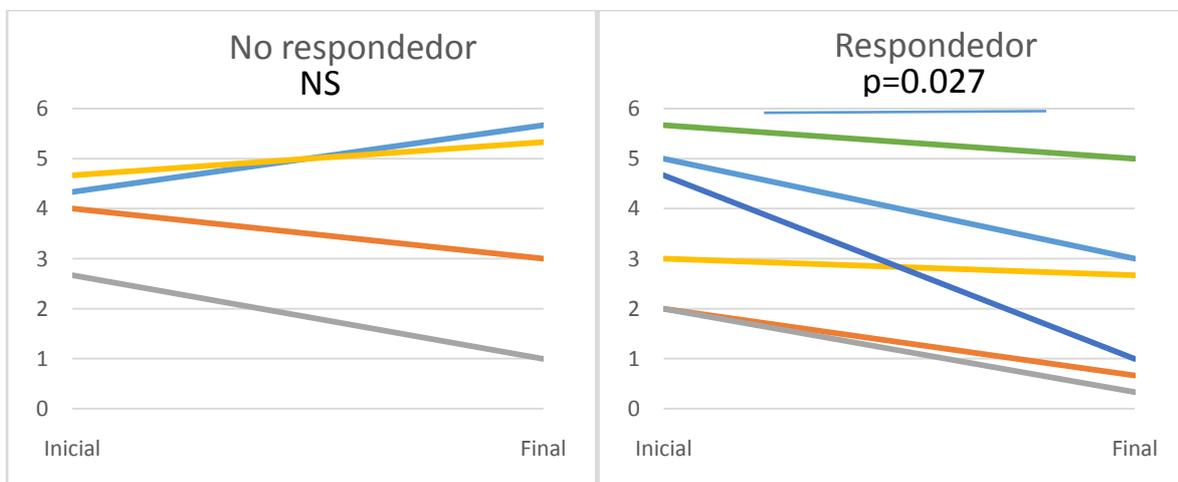
SUEÑO



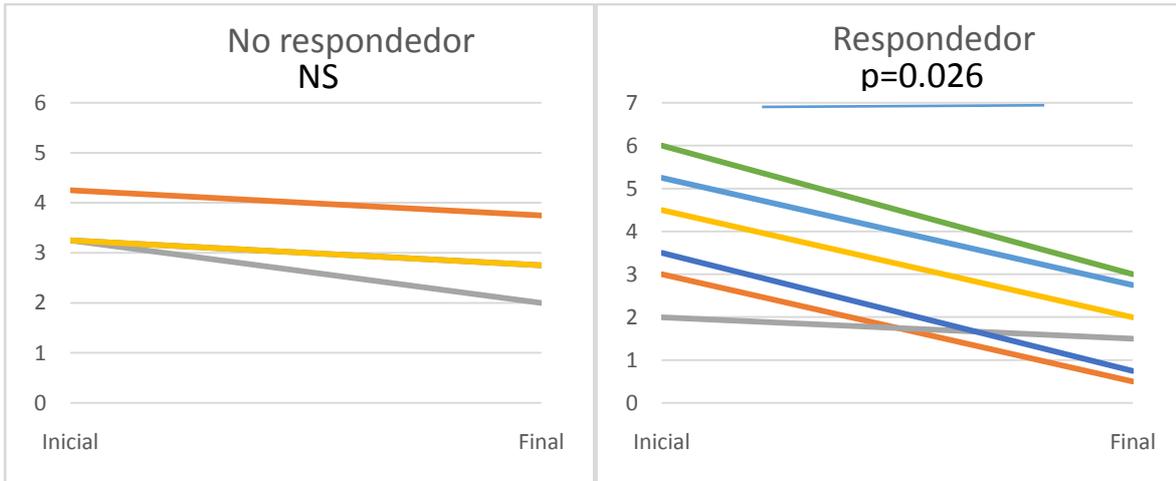
OTROS PROBLEMAS



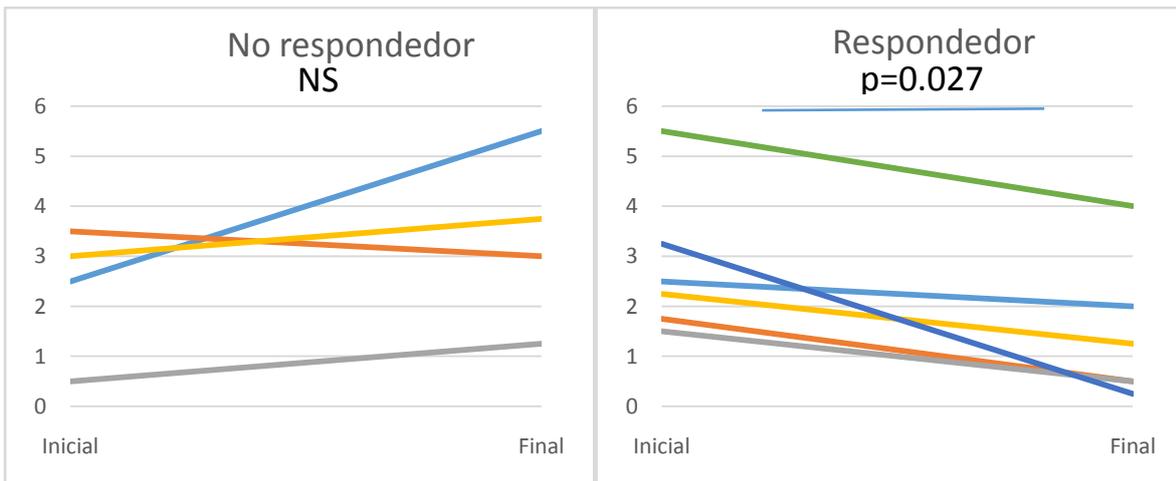
PROBLEMAS PRÁCTICOS



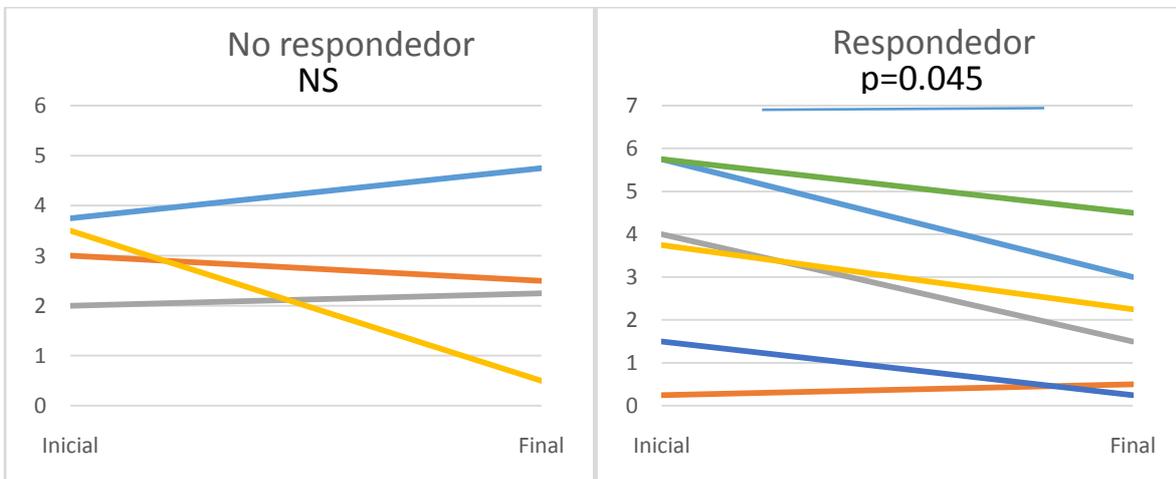
SÍNTOMAS NASALES



SÍNTOMAS OCULARES



EMOCIONAL



Al analizar los cambios en el cuestionario AQLQ entre respondedores y no respondedores no se encontró diferencia significativa.

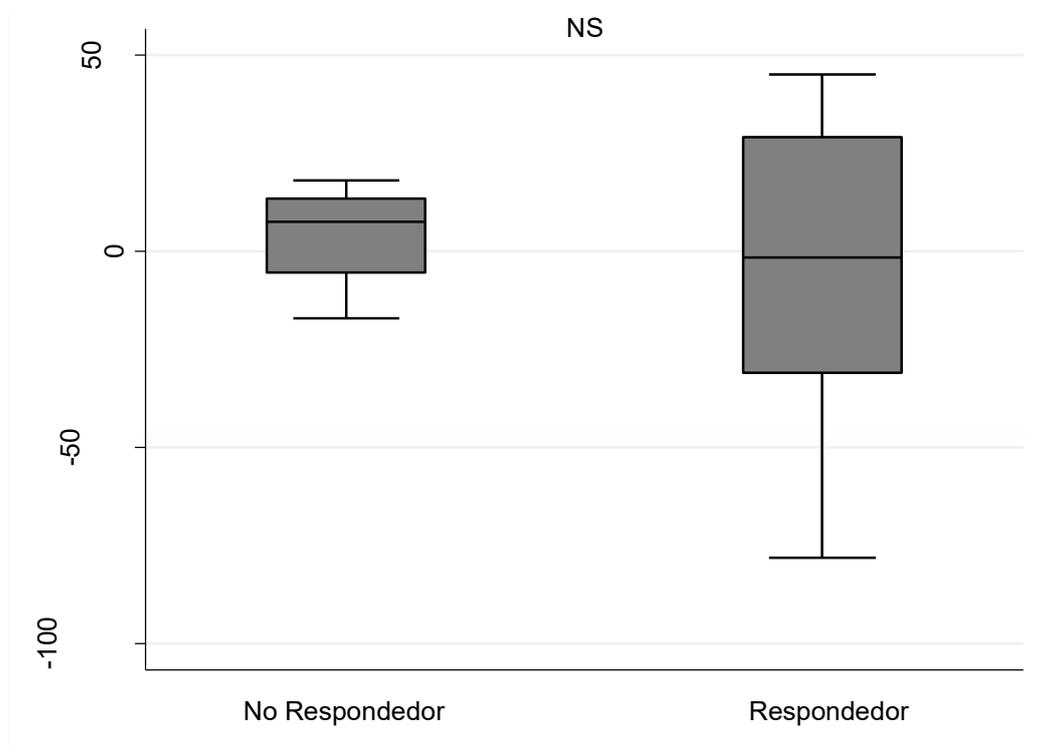


Figura 3. Modificación en puntaje de AQLQ post ciclo de esteroide.

No se encontró diferencia significativa al asociar variables como la atopia, la eosinofilia, edad y tiempo de presentación, con la respuesta al tratamiento. Se realizó correlación de todas las variables cuantitativas, no encontrando significancia estadística, excepto en la correlación entre los niveles basales de IgE total y la disminución de en la cuantificación de FeNO en la cita de seguimiento respecto a la basal, se encontró correlación importante ($r=0.67$), estadísticamente significativa ($p=0.03$).

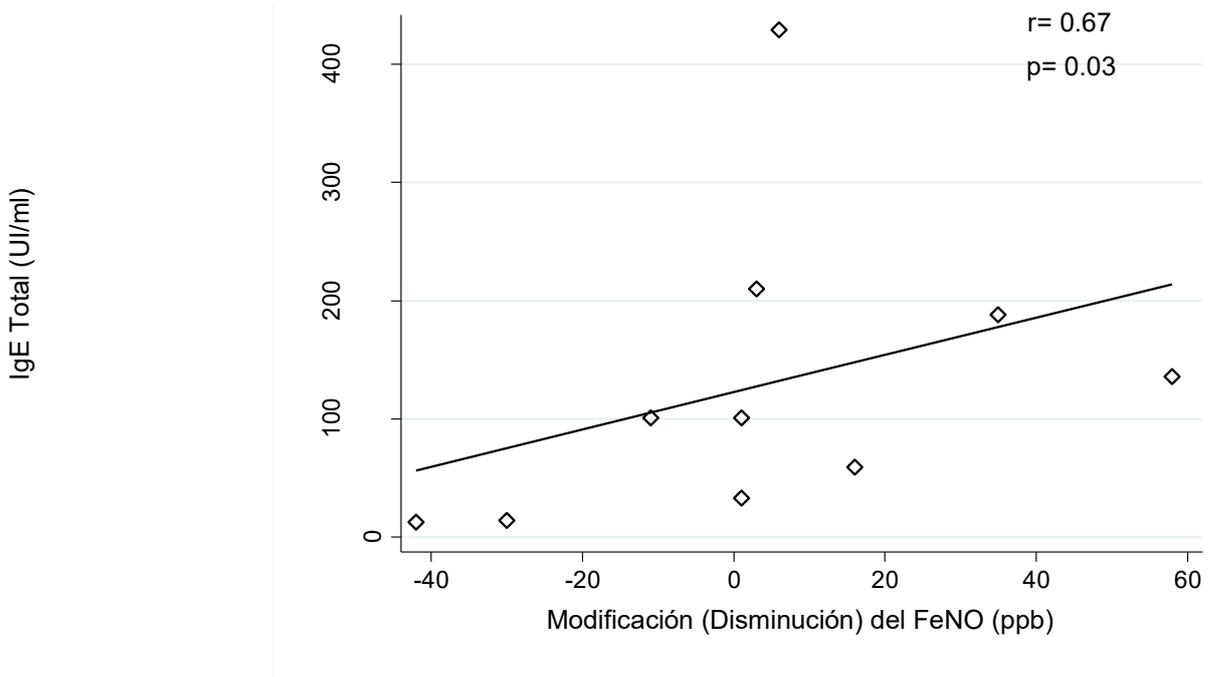


Figura 4. Correlación en niveles basales de IgE con modificación de FeNO.

Ningún paciente presentó episodio de sepsis, fracturas o tromboembolia pulmonar en el periodo inmediato a la administración del ciclo corto de esteroide (dos semanas posteriores a su inicio).

DISCUSIÓN

Acorde a lo descrito por Zele et al, 2010 y Hissaria et al, 2006 el uso de ciclos cortos de esteroides es una medida eficaz para la mejoría de síntomas nasales, a diferencia de los estudios previos, solo empleamos una semana de tratamiento en vez de dos semanas; no obstante, en el estudio actual no se corroboró disminución del volumen de los pólipos mediante nasoendoscopia o TC de senos paranasales.

Muñoz-Cano et al, 2008 refiere que existe una mejoría en los resultados de rinomanometría acústica en los pacientes con poliposis nasosinusal posterior a un ciclo de esteroides, a diferencia de este estudio donde no encontramos modificación en la medición del flujo nasal, nosotros empleamos rinomanometría anterior en vez de rinomanometría acústica.

La falta de mejoría en los puntajes de AQLQ posterior al ciclo de esteroides nos indica que esta intervención no tiene utilidad para mejorar la calidad de vida en pacientes sin descontrol de asma o en crisis; no obstante, algunos de los pacientes con exacerbación de asma si presentaron mejoría importante en los valores espirométricos, por lo tanto debemos considerar que el ciclo de esteroide sistémico no es sustituto al adecuado tratamiento inhalado, reservando su uso a pacientes con asma grave o en caso de exacerbaciones.

A pesar encontrarse refractariedad en 40% de los pacientes, los pacientes que si presentaron mejoría posterior a la intervención la presentaron en todos los rubros que incluye el cuestionario RQLQ, por lo que indica la evolución sintomática del pacientes; sin embargo, el RQLQ no es una herramienta específica para la rinosinusitis crónica; empero, no existen herramientas validadas en español específicas para esta patología, situación que se ha replicado en otros estudios como el de Albu et al, 2014 en el cual por falta de cuestionarios disponibles en la lengua materna de los pacientes (rumano) el uso de RQLQ se empleó como herramienta para comparar la eficacia de dos técnicas de turbinoplastía endoscópica.

La validación futura al idioma español de cuestionarios específicos para la rinosinusitis crónica como SNOT20 permitiría evaluar de una manera más exacta los síntomas esta patología.

Se observó una importante correlación entre los niveles iniciales de IgE sérica total y la respuesta en el FeNO (disminución respecto a los valores basales); por lo que podemos inferir que aquellos pacientes con IgE aumentada tendrán una mayor respuesta al ciclo de esteroide, esto posiblemente debido a la inflamación eosinofílica de la vía aérea. Esta situación no ha sido descrita previamente, por lo tanto debe ser estudiada a futuro en una muestra mayor. La medición de FeNO correlacionado con la gravedad de los síntomas de rinitis alérgica y rinosinusitis crónica, por su capacidad como biomarcador de inflamación eosinofílica de la vía aérea, Takeno et al, 2012 y Noda et al 2012, encontraron disminución de la media de tres mediciones de FeNO nasal y oral en pacientes con rinitis alérgica y rinosinusitis crónica, respectivamente; sin embargo, se encontró que la cuantificación de FeNO nasal es mucho más sensible para patología de la vía aérea superior, en nuestro estudio, los valores de FeNO oral no replicaron estos resultados, quizá debido al número tan pequeño de pacientes en el estudio, en este caso al emplearse el mismo equipo (NOBreath, Bedfont Scientific) el aumentar el número de pacientes estudiados y cuantificar la FeNO nasal son propuestas para estudios futuros. (49,50)

La evaluación del tamaño de pólipos mediante observación directa por endoscopia anterior es un método iniciado en la década de 1990's para evaluar respuesta a tratamiento, en el estudio actual se realizó una modificación de la escala empleada por Lildholt et al, 1997 con la intención de considerar a aquellos pacientes con un grado avanzado de la poliposis, por lo que habrá que considerar que los pacientes con un volumen extremo que sobrepasa el piso nasal e inclusive llega a narina, una disminución importante en el volumen del pólipo no mejorará los flujos nasales, ni la calidad de vida; aun no existiendo resistencia al corticoesteroide.

Las fortalezas de este estudio consisten en ser un ensayo clínico, prospectivo donde cada paciente fue observado como su control y todos fueron evaluados con la misma metodología. A pesar de ser un estudio piloto exploratorio, una de las limitantes que nos encontramos fue la muestra tan pequeña (n=10), situación posiblemente influenciado por la poca prevalencia de la EREA, además de una población predominantemente femenina (80%) y el evaluar únicamente la calidad de vida como indicador de respuesta.

La resistencia al corticoesteroide en la rinosinusitis crónica (RSR) es una entidad de reciente estudio en la cual no se han dilucidado los mecanismos fisiopatológicos, Valera et al, 2008 encontró que en aquellos pacientes con falta de respuesta a estos presentaban una disregulación en las vías de citocinas, principalmente disminución en la expresión de TNF, eotaxina-2, así como un aumento en la expresión de IL-1 β , ICAM-1 y p65. (51) La identificación de biomarcadores de crecimiento y resistencia a esteroide en la poliposis nasosinusal permitirían un mejor conocimiento de la fisiopatología, así como la identificación de nuevos potenciales blanco específicos que podrían ser empleados como terapia blanco a futuro. Asimismo facilitaría la mejor selección de pacientes que requerirán intervención quirúrgica temprana. El estudio de biomarcadores en pacientes respondedores al manejo con corticoesteroides deberá ser evaluada en estudios a futuro.

En la evaluación por posibles complicaciones asociadas a corto plazo, ningún paciente presentó los efectos descritos en estudios previos, esto pudiéndose deber al número tan reducido de pacientes o a la evaluación en un periodo tan breve (una semana después de finalizado el ciclo corto de esteroide).

CONCLUSIONES

A pesar de ser el tratamiento de primera elección por las distintas guías no todos los pacientes con poliposis nasosinusal y asma responden a los esteroides, en el estudio realizado encontramos un mayor número de respondedores que el esperado (60% de respondedores). El uso de dosis alta de esteroide durante periodos cortos permite a los pacientes alcanzar una mejoría en la calidad de vida respecto a los síntomas nasosinusales en un periodo corto. En los rubros del RQLQ en los cuales se puede apreciar diferencia en la respuesta son sueño, síntomas nasales, síntomas oculares y otros problemas.

Considerar respondedor al tratamiento, a aquellos pacientes mejoría en calidad de vida (aumento 0.5 en RQLQ) es una herramienta fácil de evaluar, no invasiva. Mediante evaluación objetiva de la función nasal (medición del flujo nasal total) se pueden detectar cambios importantes en flujo nasal total; pese a, no necesariamente se relaciona con cambios en la calidad de vida.

El uso de ciclos cortos de corticoesteroide sistémico no mejora la calidad de vida de síntomas de asma, los cambios en pruebas de función respiratoria no se relacionaron con cambios en AQLQ.

Finalmente, la respuesta en la evaluación de FeNO (disminución respecto a los niveles basales) es mayor en aquellos pacientes con niveles aumentados de IgE total, considerando la atopia y la inflamación eosinofílica como un factor pronóstico de respuesta en la evaluación por FeNO,

En la evaluación a corto plazo (dos semanas) posterior al inicio del ciclo de esteroide sistémico no se presentaron complicaciones asociadas en el periodo inmediato (sepsis, fracturas, tromboembolia pulmonar).

REFERENCIAS

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). 2017. p. 1–159.
2. Sittka A, Vera J, Lai X, Schmeck BT. Asthma phenotyping, therapy, and prevention: what can we learn from systems biology? *Pediatr Res*. 2013;73(4):543–52.
3. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:315–23.
4. Bochenek G N-ME. Aspirin-exacerbated respiratory disease: clinical disease and diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33(2013):147–61.
5. Ledford DK, Wenzel SE, Lockey RF. Aspirin or Other Nonsteroidal Inflammatory Agent Exacerbated Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Elsevier Inc; 2014;2(6):653–657.e1.
6. Levy ML, Quanjer PH, Booker R, Cooper BG, Holmes S. Diagnostic Spirometry in Primary Care Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations. A General Practice Airways Group (GPIAG). *Nat Publ Gr. General Practice Airways Group*; 2009;18(3):130–47.
7. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948–68.
8. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*. 2015;16(1):45–56.
9. Kim M, Izuhara K, Ohta S, Ono J, Yoon MK, Ban GY, et al. Association of serum periostin with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy, Asthma Immunol. American College of Allergy, Asthma & Immunology*; 2016;113(3):314–20.

10. Narayanankutty A, Reséndiz-Hernández JM, Falfán-Valencia R TL. Biochemical pathogenesis of aspirin exacerbated respiratory disease (AERD). *Clin Biochem.* 2013;46(7–8):566–78.
11. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, et al. EPOS 2012 : European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 . A summary for otorhinolaryngologists . 2012;1–12.
12. Peters AT, Spector S, Hsu J, Hamilos DL, Baroody FM, Chandra RK, et al. Diagnosis and management of rhinosinusitis : a practice parameter update. *Ann Allergy, Asthma Immunol. American College of Allergy, Asthma & Immunology;* 2017;113(4):347–85.
13. Ledford DK, Lockey RF. Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug e Exacerbated Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract. Elsevier Inc;* 2016;4(4):590–8.
14. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;144(6 Suppl):155–212.
15. Akdis CA, Bachert C, Cingi C et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(6):1479–90.
16. Mccoul ED, Tabae A. A Practical Approach to Refractory Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin NA. Elsevier Inc;* 2017;50(1):183–98.
17. Burtet C, Balsalobre L, Robaskewicz G, Pozzobon M, Costa S, Cassol A. Effectiveness of balloon sinuplasty in patients with chronic rhinosinusitis without polyposis. *Braz J Otorhinolaryngol. Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial;* 2017;80(6):470–5.
18. Tantilipikorn P, Bunnag C, Nan Z, Bachert C. Staphylococcus aureus superantigens

- and their role in eosinophilic nasal polyp disease. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;30(3):171–6.
19. Stevens WW, Schleimer RP, Chandra RK, Peters AT. Biology of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;133(5):1503–1503.e4.
 20. Hulse KE, Stevens WW, Tan BK, Schleimer RP. Pathogenesis of nasal polyposis. *Clin Exp Allergy.* 2016;45(2):328–46.
 21. Pujols L, Fuentes-prado M, Ferna L, Alobid I, Roca-ferrer J, Mullol J. Lower sensitivity of nasal polyp fibroblasts to glucocorticoid anti-proliferative effects. *Respir Med.* 2011;105(2):218–25.
 22. Kanai K, Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Haruna T. Effect of prostaglandin D2 on VEGF release by nasal polyp fibroblasts. *Allergol Int. Elsevier B.V;* 2016;1–6.
 23. Zele T Van, Gevaert P, Holtappels G, Beule A. Oral steroids and doxycycline : Two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol. Elsevier Ltd;* 2010;125(5):1069–1076.e4.
 24. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, Taylor J, Vadas M, Gillis D, et al. Rhinitis , sinusitis , and ocular diseases Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis : A double-blind , randomized , placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):128–33.
 25. Wu D, Wang J ZM. Altered Th17 / Treg Ratio in Nasal Polyps With Distinct Cytokine Profile Association With Patterns of Inflammation and Mucosal Remodeling. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(10):1–9.
 26. Lee SH. Mechanisms of Glucocorticoid Action in Chronic Rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7(6):534–7.
 27. Barnes PJ. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br J Pharmacol.* 2011;163(1):29–43.

28. Benítez-Pérez RE, Torre-Bouscoulet L, Villca-alá N, Del-Río-Hidalgo RF, Pérez-Padilla R, Vázquez-García JC, et al. Espirometría: recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax*. 2016;75(2):173–90.
29. Heffler E, Crimi C, Campisi R, Sichili S, Nicolosi G, Porto M, et al. Bronchodilator response as a marker of poor asthma control. *Resiratory Med*. 2016;1–6.
30. Ricciardolo FLM, Sorbello V, Belleza Fontana R, Schiavetti I, Ciprandi G. Exhaled nitric oxide in relation to asthma control: A real-life survey. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(3):197–205.
31. Heffler E, Pizzimenti S, Badiu I, Guida G, Ricciardolo FLM, Bucca C RG. Nasal nitric oxide is a marker of poor asthma control. *J Breath Res*. 2013;7(2):1–7.
32. Wheeler SM, Corey JP. Evaluation of upper airway obstruction — An ENT perspective. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21:433–41.
33. Chandra RK, Patadia MO, Raviv J. Diagnosis of Nasal Airway Obstruction. *Otolaryngol Clin N Am*. Elsevier Ltd; 2009;42(2):207–25.
34. Munoz-Cano R, Salvador R, Valero A, Berenguer J, Alobid I, Bartra J, et al. Accuracy of Acoustic Rhinometry Versus Computed Tomography in the Evaluation of Nasal Cavity in Patients with Nasal Polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):S129.
35. Dunn NM, Katial RK. Chronic Rhinosinusitis and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Immunol Allergy Clin NA*. Elsevier Inc; 2016;36(3):503–14.
36. Valerie J, Kennedy DW, Kingdom U. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;3(2):S35-40.
37. Monteiro-Zappelini CE S-RTH, Vega F DP-DI. Perfil tomográfico según la clasificación de Lund-Mackay de pacientes atendidos en una clínica ambulatoria de Otorrinolaringología. *An ORL Mex*. 2015;60:6–10.
38. Larsen KL, Lange B DP et al. The validity of nasal endoscopy in patients with chronic

- rhinosinusitis - an interrater agreement study. *Clin Otolaryngology*. 2017;1–17.
39. Manrique MA, Elena S, Padilla P, Ángel M, García C, Valle EP, et al. Nasoendoscopia vs. endoscopia convencional en pacientes sin sedación. *Rev Hosp Jua Mex*. 2010;77(2):116–22.
 40. Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M LK. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123:595–600.
 41. Juniper EF, Guyatt GH, Ontario H. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 1991;21(1):77–83.
 42. Juniper EF, Buist S, Cox FM, Ferrie PJ KD. Validation of a Standardized Version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999;115:1265–70.
 43. Mendez-Guerra M, Salas-Hernandez J, Vargas MH, Perez-Chavira R, Leon-Munguia L, Franco-Martinez S C-MR. Calidad de vida en pacientes asmáticos mexicanos. *Rev del Inst Nac Enfermedades Respir*. 2003;16(4):1–10.
 44. Juniper E, Griffith L, Ferrie P. Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(4):843–5.
 45. Muciño-Hernandez MI, Macias-Reyes H C-RA et al. Evaluación de la calidad de vida en pacientes con rinitis alérgica. *An ORL Mex*. 2009;54(3):102–8.
 46. Albu S, Trombitas V, Nagy A. Endoscopic microdebrider-assisted inferior turbinoplasty with and without posterior nasal neurectomy. *Auris Nasus Larynx*. Elsevier Ireland Ltd; 2014;41(3):273–7.
 47. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M, Oaks T, Diego S, et al. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. Elsevier Inc.; 2017;

48. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*. 2017;357:1–8.
49. Noda N, Takeno S, Fukuiri T, Hirakawa K. Monitoring of oral and nasal exhaled nitric oxide in eosinophilic chronic rhinosinusitis: A prospective study. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:255–9.
50. Takeno S, Noda N, Hirakawa K. Measurements of Nasal Fractional Exhaled Nitric Oxide with a Hand-held Device in Patients with Allergic Rhinitis : Relation to Cedar Pollen Dispersion and Laser Surgery. *Allergol Int*. Elsevier Masson SAS; 2012;61(1):93–100.
51. Valera FC, Queiroz R, Scrideli C, Tone LG A-LW. Evaluating budesonide efficacy in nasal polyposis and predicting the resistance to treatment *Clinical and Experimental Allergy*. *Clin Exp Allergy*. 2008;39(1):81–8.