



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**“ASOCIACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LOS SÍNTOMAS NASALES DE LOS
PACIENTES CON RINOSINUSITIS CRÓNICA PORTADORES DE
HELICOBACTER PYLORI EN MUCOSA NASAL Y REFLUJO
LARINGOFARINGEO COMPARADOS CON LOS PACIENTES CON
RINOSINUSITIS CRÓNICA NO PORTADORES”**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO

Presenta: Dra. Andrea Orozco Sánchez

Asesor: Dra. Bertha Beatriz Montaña Velázquez

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MEXICO, 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

TITULO:

Asociación de la severidad de los síntomas nasales de los pacientes con rinosinusitis crónica portadores de *Helicobacter pylori* en mucosa nasal y reflujo laringofaríngeo comparados con los pacientes con rinosinusitis crónica no portadores

Alumno:

Dra. Andrea Orozco Sánchez

Médico Residente de tercer año de la especialidad de otorrinolaringología del CMNR Dr. Gaudencio González Garza La Raza, IMSS, Ciudad de México, Distrito Federal, Calzada Vallejo y Jacarandas S/N, CP 02990,
aandyoro@gmail.com Tel. 57245900, ext 23446.

Investigador responsable:

Dra. B. Beatriz Montaña Velázquez

Médico Adscrito al servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, HG CMN La Raza, IMSS, Ciudad de México, Distrito Federal, Calzada Vallejo y Jacarandas S/N, CP 02990,
beamont_2000@yahoo.com.mx Tel. 57245900, ext 23446.

Colaboradores:

Dra. Mariela Sánchez Claudio

Médico Adscrito al servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, HE CMN La Raza, IMSS, Ciudad de México, Distrito Federal, Calzada Vallejo y Jacarandas S/N, CP 02990,
maryela2000@hotmail.com Tel. 57245900

Dr. Francisco García Vázquez (participación intelectual)

Adscrito al Departamento de Anatomía Patológica, Instituto Nacional de Pediatría, momoxco@yahoo.com, Teléfono: 10849000 EXT 1894

Histotecnólogo: Carlos Adrián Aguilar Martínez Mat. 11250488,

Adscrito al Servicio de Patología, UMAE CMN "La Raza", Ciudad de México, Distrito Federal, Calzada Vallejo y Jacarandas S/N, CP 02990,
biogencaam@gmail.com, Teléfono 57245900 EXT 23054.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE HOSPITAL GENERAL
DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA



AUTORIZADA POR:

DRA. TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. GUILLERMO PIÑA URIBE
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE
CABEZA Y CUELLO CMN LA RAZA

DRA. B. BEATRIZ MONTAÑO VELÁQUEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGÍA DE
CABEZA Y CUELLO CMN LA RAZA. INVESTIGADOR RESPONSABLE

DR. SILVIO JURADO HERNÁNDEZ
JEFE DEL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y
CUELLO CMN LA RAZA

DRA. ANDREA OROZCO SANCHEZ
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGÍA DE CABEZA
Y CUELLO CMN LA RAZA

AGRADECIMIENTOS

INDICE GENERAL

I.	Resumen	6
II.	Antecedentes	7
-	2.1. Rinosinusitis crónica	7
-	2.2 Relación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y reflujo laringofaríngeo.	8
-	2.3 Rinosinusitis crónica y su relación con reflujo laringofaríngeo.....	9
-	2.4 Métodos y pruebas diagnósticas de reflujo laringofaríngeo	10
-	2.5 Otros métodos diagnósticos para reflujo laringofaríngeo.....	12
-	2.6 Tratamiento para reflujo laringofaríngeo.....	13
-	2.7 Medidas higiénico-dietéticas	14
-	2.8 Valoración de calidad de vida en rinosinusitis crónica	14
III.	Planteamiento del problema y Justificación	15
IV.	Objetivos.....	16
V.	Tipo y Diseño del estudio	21
VI.	Descripción general del estudio	21
VII.	Material y métodos	22
-	7.1 Sujetos participantes	22
-	7.2 Secuencia	22
-	7.3 Procedimientos	24
-	7.4 Procesamiento de datos	28
-	7.5 Análisis estadístico.....	28
-	7.6 Tamaño de muestra	28
VIII.	Consideraciones éticas.....	29
IX.	Resultados.....	30
X.	Discusión.....	37
XI.	Conclusiones.....	39
XII.	Anexos.....	40
XIII.	Bibliografía.....	46

I. RESUMEN

Asociación de la severidad de los síntomas nasales de los pacientes con rinosinusitis crónica portadores de *Helicobacter pylori* en mucosa nasal y reflujo laringofaríngeo comparados con los pacientes con rinosinusitis crónica no portadores

Introducción. La rinosinusitis crónica es una enfermedad inflamatoria que involucra la nariz y los senos paranasales. Ocupa el segundo lugar dentro de todas las enfermedades crónicas. Los síntomas afectan la calidad de vida y el costo económico. Se han identificado algunos factores que la pueden prolongar entre ellas el reflujo laringofaríngeo, sin embargo, los estudios son escasos. En algunos estudios se ha identificado la presencia de *Helicobacter pylori*, sin identificar si se relaciona con la severidad o prolongación de la enfermedad rinosinusal.

Objetivo: Identificar la asociación de la severidad de los síntomas nasales (mediante SNOT-22 y EPOS) de los pacientes con rinosinusitis crónica portadores de *Helicobacter pylori* en mucosa nasal y reflujo laringofaríngeo comparados con los pacientes con rinosinusitis crónica no portadores.

Material y métodos: Se incluyeron un total de 24 pacientes con diagnóstico de rinosinusitis crónica de acuerdo a la guía EPOS 2010 con la presencia de dos o más síntomas, se aplicó el cuestionario EPOS para identificar la severidad de los síntomas nasales y para los síntomas de reflujo laringofaríngeo de tres meses de evolución mediante la aplicación del cuestionario de índice de síntomas de reflujo (ISR) e índice de hallazgos de reflujo (RFS), se señalaba si presentaba reflujo si el índice era mayor o igual a 13 y 7 respectivamente. Se registraron las características demográficas y clínicas de los pacientes. No se incluyeron pacientes con tratamiento previo de reflujo laringofaríngeo o cirugía de funduplicatura. Luego se tomó biopsia de mucosa de cornete inferior de 2x2 mm, con anestesia local, se colocaron en formol al 10% y luego se procesaron en parafina y se guardaron los bloques hasta completar el tamaño de la muestra. Un colaborador cegado, procesó las muestras para la identificación de las características histopatológicas por tinción con HE y la presencia de *Helicobacter pylori* por inmunohistoquímica. Posteriormente a todos los pacientes se le inició tratamiento con omeprazol 20 mg vía oral cada 12 hrs. durante 60 días, así como manejo médico coadyuvante. Se realizaron las comparaciones entre la severidad de los síntomas nasales de los pacientes con rinosinusitis crónica y la presencia o no de reflujo laringofaríngeo y de *Helicobacter pylori*. Todos los pacientes firmaron carta de consentimiento informado.

Resultados: De los 24 pacientes con diagnóstico de rinosinusitis crónica que presentaban reflujo laringofaríngeo, se identificó que los pacientes con mayor severidad de síntomas nasales de rinosinusitis presentaron una mayor severidad de los síntomas de reflujo laringofaríngeo (r Spearman 0.67, $p < 0.05$), sin embargo, no se correlacionó con los hallazgos de síntomas de reflujo laringofaríngeo (r Spearman 0.25, $p > 0.05$). Cabe mencionar que de estos pacientes el 25% (6) presentaron positividad a *Helicobacter pylori*. La presencia de *Helicobacter pylori*, no se relacionó con mayor severidad de los síntomas nasales de rinosinusitis crónica (t Student, $p > 0.05$). No hubo correlación del índice de masa corporal con los síntomas nasales, los síntomas de reflujo laringofaríngeo y los hallazgos.

Conclusiones: Los pacientes con rinosinusitis crónica presentaron mayor severidad de los síntomas relacionados a una mayor severidad de los síntomas de reflujo laringofaríngeo. Los pacientes con rinosinusitis crónica presentaron en el 25% la presencia de *Helicobacter pylori*.

II. ANTECEDENTES

2.1 Rinosinusitis crónica

La rinosinusitis crónica es una enfermedad inflamatoria frecuente que involucra la nariz y los senos paranasales y crónica por la duración de dos o más de sus síntomas (obstrucción nasal, rinorrea nasal anterior/posterior, dolor o plenitud facial e hiposmia/anosmia) de 12 o más semanas. Pueden encontrarse signos endoscópicos como: pólipos nasales y/o secreción mucopurulenta principalmente en el meato medio, y/o edema/obstrucción de la mucosa; principalmente en el meato medio y cambios tomográficos: cambios en la mucosa del complejo ostiomeatal y/o de los senos paranasales. (1)

Ocupa el segundo lugar de todas las enfermedades crónicas, con una prevalencia del 10 al 15% en los Estados Unidos, de predominio femenino (1.9 veces mayor que en los hombres) entre los 45 y 74 años (2).

Entre las teorías de la etiología se encuentran la obstrucción anatómica del complejo ostiomeatal, alteración del aclaramiento mucociliar, la presencia de osteítis, bacterias, biopelículas, efectos superantígenos, inmunodepresión, deterioro de la defensa epitelial, factores genéticos y exposiciones ambientales como a alérgenos e irritantes inhalados. Otro factor con el que se ha relacionado es la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) tanto para las enfermedades de la vía aérea superior e inferior como la sinusitis, tos crónica, asma, otitis media serosa, entre otras. (3)

El reflujo extraesofágico; en el cual se incluye el reflujo laringofaríngeo, en la última década se ha asociado a rinosinusitis crónica. En el estudio de Pasic et. al se mostró una asociación de los síntomas sinusoidales y de reflujo en el 45% de pacientes; así como mayor deterioro mental y de salud física en los test aplicados. (4) Sin embargo, el mecanismo por el cual esta patología se produce continúa siendo controversial. Las teorías son:

- La exposición directa de la mucosa nasal y nasofaríngea al ácido gástrico, causando inflamación de la mucosa y disminución del aclaramiento mucociliar, ocasionando

consecuentemente obstrucción del ostium sinusal. Se sabe que las variaciones del pH afectan la movilidad ciliar y la morfología en la mucosa respiratoria. (5)

- Disfunción del nervio vago. La disfunción del sistema nervioso autónomo puede provocar edema e inflamación, reflejo nasosinusal y el consiguiente bloqueo del ostium. Wong et al. (6) demostraron que, al infundir solución salina con ácido clorhídrico en el esófago inferior de voluntarios sanos, aumentaba la producción nasal de moco, el aumento de la puntuación de los síntomas nasales y la reducción del pico del flujo respiratorio nasal, lo que respaldaría esta teoría.

- Se ha identificado la presencia de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en placa dental, saliva, adenoides y tejido amigdalino. (7) Morinaka et al. (8) identificaron mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e inmunohistoquímica la presencia de *H. pylori* en un 16% de los tejidos nasales y maxilares obtenidos de 11 pacientes con sinusitis crónica.

Continúa siendo controversial la presencia de *H. pylori* como agente causal de rinosinusitis crónica en los pacientes con reflujo extraesofágico.

2.2 Relación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y reflujo laringofaríngeo

De acuerdo con la definición de Montreal del 2006: ERGE es la condición que se desarrolla cuando el reflujo de contenido gástrico ocasiona síntomas o complicaciones como: regurgitación o dispepsia. Pudiendo clasificarse como esofágico o extraesofágico. (9)

Dentro del reflujo extra esofágico se ha conocido otra entidad caracterizada por el retorno de contenido gástrico a nivel de la faringe o laringe llamándose reflujo laringofaríngeo. Es un término utilizado desde 1996 por Koufman, et al para designar síntomas, signos o daño tisular como resultado del retorno de los contenidos gastroduodenales al tracto aerodigestivo superior. (10)

El reflujo laringofaríngeo puede provocar síntomas como globo o sensación de nudo en la garganta, tos seca, aclaramiento de la garganta, descarga posterior, disfonía, dificultad para

tragar sólidos, líquidos o píldoras, dificultad para respirar o episodios de asfixia, ardor de estómago, dolor en el pecho, indigestión o regurgitación. (11)

En el estudio de ERGE y reflujo laringofaríngeo se ha demostrado un patrón de retorno ácido diferente. El reflujo laringofaríngeo generalmente ocurre durante el día en la posición vertical, mientras que en ERGE ocurre más a menudo en la posición supina durante la noche o durante el sueño (12). De igual manera se ha visto una diferencia en el hábitus externo importante. Hay informes que sugieren una relación entre la ERGE y la obesidad; por el contrario, en un grupo de pacientes con síntomas faríngeos, aquellos con eventos anormales de reflujo faríngeo no tenían un índice de masa corporal (IMC) más alto que aquellos con un IMC normal, observándose un porcentaje significativamente mayor de eventos de reflujo esofágico en participantes obesos versus no obesos. (13)

El epitelio esofágico contiene anhidrasa carbónica I o IV que produce bicarbonato, es más sensible el epitelio laringofaríngeo a la acción de las sustancias provenientes del reflujo gástrico, ya que este epitelio produce un subtipo diferente de anhidrasa carbónica (tipo III), que se encuentra disminuida en caso de reflujo ácido (ausente en 64 % de biopsias de pacientes con reflujo laringofaríngeo), se especula que un pH pueda ser tóxico sea 5 o 6, ya que el pH normal de laringe es 7. (14 y 15)

En base a los estudios de monitoreo de pH, hasta 50 episodios de reflujo esofágico por día podrían considerarse normales, aunque tan solo tres episodios de reflujo laríngeo pueden causar lesión de la mucosa. (15). La falta de un mecanismo protector en tejidos nasales puede hacer aún más vulnerable a la lesión de la mucosa cuando se expone al reflujo.

2.3 Rinosinusitis crónica y su relación con reflujo laringofaríngeo

Como se describió anteriormente el reflujo gástrico se ha relacionado recientemente con una gran cantidad de síntomas laríngeos y supra esofágicos importantes: como la rinosinusitis. La lesión péptica directa y los cambios neurofisiológicos mediados por el nervio vago son los mecanismos relacionados (16).

Ozmen y colaboradores (17); estudiaron la relación del reflujo laringofaríngeo con rinosinusitis crónica mediante la medición de pepsina en lavados nasales y medición de PH en pacientes con diagnóstico de rinosinusitis crónica refractaria a tratamiento médico encontrando una incidencia de este en el 55% de los pacientes.

Una revisión sistemática (de 1951 al año 2015) sugiere la relación entre el reflujo y un subtipo específico de rinosinusitis crónica refractario al tratamiento clínico y quirúrgico. Sin embargo, los estudios son escasos, con un número pequeño de muestra de pacientes y diferentes diseños que dificultan la realización de un metaanálisis, son pocos estudios que evalúen específicamente el impacto del tratamiento médico del reflujo laringofaríngeo en la mejoría del síndrome por reflujo en pacientes con rinosinusitis crónica. (18)

A pesar de lo anterior ante la aplicación terapéutica empírica del manejo de reflujo laringofaríngeo se ha visto mejoría subjetiva y objetiva en los síntomas y hallazgos de rinosinusitis crónica. Ansic, et al. realizaron un ensayo clínico controlado doble ciego aleatorizado en 60 pacientes con diagnóstico de rinosinusitis crónica y reflujo laringofaríngeo en tratamiento por 8 semanas del grupo control con omeprazol de 20 mg cada 24 hrs, mediante la medición del índice de síntomas de reflujo y de hallazgos clínicos de Belafsky; así como la determinación de pH por catéter en 24 hrs. La prueba terapéutica demuestra una disminución subjetiva y objetiva de los hallazgos de reflujo laringofaríngeo; así como una disminución en los síntomas nasales; sin embargo, estos últimos no fueron estadísticamente significativos ($p=0.632$). (19)

2.4 Métodos y pruebas diagnósticas de reflujo laringofaríngeo

Aún no se ha establecido un procedimiento estándar para el diagnóstico de reflujo laringofaríngeo. Los síntomas clínicos apoyan el diagnóstico, además de la prueba terapéutica con inhibidores de la bomba protónica y alginatos. Belafsky, et al. ha sistematizado las 9 causas más comunes en forma de un índice de síntomas de reflujo (IRS) mediante el cual se puede confirmar o descartar la presencia de reflujo laringofaríngeo; considerándose altamente sugestivo de enfermedad un puntaje de 13 o más. (20)

Los hallazgos patológicos que usan la laringoscopia también han sido sistematizados en un cuestionario por el mismo autor conocido como Reflux Finding Score (RFS), el cual muestra un 95% de certeza con un puntaje mayor de 7.

Tabla I. Índice de síntomas de reflujo laringofaríngeo. (IRS)

Durante el mes pasado, ¿cómo le afectaron los siguientes problemas?						
1. Disfonía u otro problema con su voz	0	1	2	3	4	5
2. Carraspera	0	1	2	3	4	5
3. Presencia de moco excesivo en su garganta o goteo retronasal	0	1	2	3	4	5
4. Dificultad para deglutir alimentos, líquidos o pastillas	0	1	2	3	4	5
5. Tos después de comer o acostarse	0	1	2	3	4	5
6. Sensación de ahogo o atrancamiento	0	1	2	3	4	5
7. Tos ocasional o en accesos	0	1	2	3	4	5
8. Sensación de taco o una aguja en su garganta	0	1	2	3	4	5
9. Quemadura retroesternal, dolor en el pecho, indigestión o agruras.	0	1	2	3	4	5
0 = no molesto, 5 = molestia severa.						
Adaptada de Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (IRS). J Voice 2002;16:247-77.						

Tabla II. Índice de valoración fibroscópica del reflujo laringofaríngeo (RFS)

Índice de valoración fibroscópica de reflujo laringofaríngeo					
Seudosulcus	0 = ausente	2 = presente			
Obliteración Ventricular	0 = no	2 = parcial	4 = total		
Eritema/Hiperemia	0 = no	2 = aritenoides	4 = difuso		
Edema de las cuerdas vocales	0 = no	1 = medio	2 = moderado	3 = severo	4 = polipoide
Edema laríngeo difuso	0 = no	1 = medio	2 = moderado	3 = severo	4 = obstructivo
Hipertrofia de la comisura posterior	0 = no	1 = medio	2 = moderado	3 = severo	4 = obstructivo
Granuloma/granulación	0 = ausente	2 = presente			
Moco endolaríngeo difuso	0 = ausente	2 = presente			

2.5 Otros métodos diagnósticos para reflujo laringofaríngeo

A diferencia de la ERGE en donde la medición del pH esofágico determina el diagnóstico con una sensibilidad de 77% -100% y especificidad 85% - 100% en pacientes con prueba endoscópica de esofagitis; la determinación de pH faríngeo para el diagnóstico de reflujo laringofaríngeo por impedanciometría, a pesar de considerarse el gold standard contiene apenas una sensibilidad de 50 - 80%; sin llegar a un consenso en su realización de rutina debido a su alto costo. Para demostrar la existencia de una hernia hiatal y una enfermedad por reflujo esofágico, el paciente debe someterse a una esofagogastroscofia. (21 y 22)

La pepsina es una enzima proveniente de la conversión de pepsinógeno, producido por la célula principal del estómago, quien por efecto del pH ácido se hidroliza y adquiere su capacidad enzimática; jugando un papel importante en la digestión. La pepsina es más activa con un pH de entre 2 y 3. Se desactiva permanentemente con un pH superior a 5. Normalmente, la pepsina sólo se encuentra en el contenido gástrico; sin embargo, en caso de reflujo laringofaríngeo en donde el contenido gástrico sube a nivel de la laringe o faringe la pepsina puede detectarse en áreas laringo faríngeas. (22) La pepsina se ha detectado en la mucosa laríngea y esputo de pacientes con reflujo laringofaríngeo confirmados por pH metría; concluyendo que la presencia de pepsina en la laringe fue sensible y específica para la detección de reflujo laringofaríngeo, siendo reactiva incluso ante un pH menor de 6.5, utilidad incluso en el

diagnóstico de reflujo no ácido. (23) La detección de pepsina inmunohistoquímica como prueba diagnóstica tiene menor costo que la impedanciometría de doble canal, la mayoría de los pacientes pueden tolerar la biopsia, es fácil de llevar a cabo, con una sensibilidad y especificidad adecuadas para el tipo de enfermedad que detectan. (24,25)

2.6 Tratamiento para reflujo laringofaríngeo

Prueba terapéutica con inhibidores de bomba de protones

Dada la controversia en el diagnóstico de reflujo laringofaríngeo, se ha usado la terapia empírica con inhibidores de la bomba de protones (IBP) como una modalidad de diagnóstico alternativo, donde la respuesta favorable se considera como confirmación diagnóstica. Consiste en administrar el inhibidor de la bomba de protones dos veces a día, durante 2 a 3 meses. (26 y 27) Los IBP son el grupo de fármacos más potente y más utilizado para tratar la ERGE y controlar sus síntomas, también se recomienda en dosis más altas para el tratamiento de reflujo laringofaríngeo. Actualmente se encuentran disponibles diferentes tipos de IBP, como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol. Estas inhiben la secreción de iones de hidrógeno mediante la inactivación de la bomba de protones ubicada en canalículos secretores del lado apical de la membrana de las células del estómago parietal, lo que aumenta el pH del contenido estomacal, así como la inactivación de las enzimas gástricas. (28)

El omeprazol es antisecretor y antiulceroso. Es un inhibidor específico de la bomba de hidrogeniones en la célula parietal gástrica. Es una base débil, que se concentra y pasa a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos intracelulares de la célula parietal, inhibiendo en ellos a la enzima $H^+ - K^+ - ATPasa$, es decir, a la bomba de protones. La dosificación oral con 20 mg de omeprazol una vez al día produce una rápida y efectiva inhibición de la secreción ácida gástrica diurna y nocturna, consiguiéndose un efecto máximo en los cuatro primeros días de tratamiento. Omeprazol es lábil en presencia de pH ácido, por esto, se administra en forma de gránulos con recubrimiento entérico y encapsulado. La absorción tiene lugar en el intestino delgado, complementándose de 3-6 horas. La biodisponibilidad sistémica de una dosis oral es de aproximadamente del 35%, incrementándose a 60% después de la administración repetida una vez al día. La ingestión concomitante con alimentos no interfiere con

la biodisponibilidad. La unión a las proteínas plasmáticas es alrededor del 95%. Es metabolizado completamente en hígado, el principal metabolito (hidroxiomeprazol) en el plasma. (29 y 30)

En un reciente metaanálisis que busca el efecto de los IBP como prueba terapéutica en el manejo de reflujo laringofaríngeo; se define por prueba terapéutica la administración de un IBP dos veces al día durante 3 - 6 meses. Se demuestra mediante el análisis de 13 ensayos clínicos controlados aleatorizados una mejoría significativa de síntomas en paciente con manejo IBP a diferencia de manejo con placebo. (31)

2.7 Medidas higiénico dietéticas

Los cambios en dieta y hábitos como: pérdida de peso, eliminar tabaquismo, evitar alcohol, no comer inmediatamente antes de dormir, por lo menos 3 horas, elevación de la cabecera; así como la restricción dietética de alimentos como la cafeína, chocolate, bebidas con gas, salsa de tomate, vino rojo, bebidas con grasa o fritas, picantes, juntas han demostrado ser una determinante independiente del tratamiento con IBP (32, 33) La mejoría de los síntomas puede ameritar hasta 6 meses de tratamiento. (34)

2.8 Valoración de calidad de vida en rinosinusitis crónica

Como se describió anteriormente la rinosinusitis crónica es una patología común que afecta la calidad de vida de los individuos.

El cuestionario Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22) es una actualización del cuestionario SNOT-20, creado por Jay Piccirillo en 1998 (35). Es un cuestionario que valora la calidad de vida de los pacientes específico para patología nasosinusal. Consta de 22 síntomas o problemas, que pueden ser clasificados por el paciente en una escala de 0 a 5 según la intensidad durante las dos semanas anteriores, donde 0 corresponde a ningún problema y 5 corresponde a el peor problema posible. De esta forma, se obtiene un resultado total que puede oscilar entre 0 y 110 puntos; siendo los valores más elevados los asociados a una peor calidad de vida. (36) Desde 2003, este cuestionario es considerado el mejor y más específico indicador de calidad de vida de patología nasosinusal (37 y38).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION

La rinosinusitis crónica es una enfermedad inflamatoria que involucra la nariz y los senos paranasales. Ocupa el segundo lugar dentro de todas las enfermedades crónicas. Los síntomas afectan la calidad de vida y el costo económico por lo tanto, el tratamiento y adecuado control de la sintomatología presentada en la rinosinusitis crónica es de vital importancia para el otorrinolaringólogo.

Dentro de las posibles causas involucradas en la sinusitis crónica se identifica el reflujo laringofaríngeo del cual existen escasos estudios que lo relacionen con la severidad o prolongación de la enfermedad, de igual manera ante la presencia de *Helicobacter pylori* en la mucosa nasal.

En el presente estudio se intenta identificar la severidad de los síntomas de rinosinusitis crónica (cuestionario SNOT 22) y los síntomas y hallazgos del reflujo laringofaríngeo (el IRS y RFS) y su asociación en portadores y no portadores de *Helicobacter pylori*. El identificar esta asociación nos permitirá realizar un manejo integral de la sinusitis, así como posiblemente disminuir la necesidad de tratamiento médico y quirúrgico.

IV. OBJETIVO

Identificar la asociación de la severidad de los síntomas nasales mediante la aplicación de SNOT-22 de los pacientes con rinosinusitis crónica con los síntomas y hallazgos del reflujo laringofaríngeo comparados con los pacientes portadores y no portadores de *Helicobacter pylori*.

HIPOTESIS

La severidad de los síntomas nasales de los pacientes con rinosinusitis crónica se asocia con una mayor severidad de los síntomas y hallazgos del reflujo laringofaríngeo de al menos un 40%, así como en los portadores de *Helicobacter pylori* en mucosa nasal comparados con los no portadores.

VARIABLES DE CONTRASTACIÓN

Síntomas de rinosinusitis crónica:

Definición conceptual: de acuerdo a los criterios EPOS 2012, se considera rinosinusitis crónica a la presencia dos o más síntomas (obstrucción nasal, rinorrea nasal anterior/posterior, dolor o plenitud facial e hiposmia/anosmia) de 12 o más semanas (1) asociados a signos endoscópicos y tomográficos.

Definición operacional: se evalúan la sintomatología nasal mediante el instrumento con SNOT 22:

Tabla 1. Sino-Nasal Outcome Test modificado (SNOT-22)

1.	Necesidad de limpiar la nariz	0	1	2	3	4	5
2.	Picazón nasal	0	1	2	3	4	5
3.	Rinorrea	0	1	2	3	4	5
4.	Obstrucción nasal	0	1	2	3	4	5
5.	Pérdida olfato o sabor	0	1	2	3	4	5
6.	Tos	0	1	2	3	4	5
7.	Descarga nasal posterior	0	1	2	3	4	5
8.	Descarga nasal filante	0	1	2	3	4	5
9.	Sensación oído tapado	0	1	2	3	4	5
10.	Mareos	0	1	2	3	4	5
11.	Dolor de oídos	0	1	2	3	4	5
12.	Dolor facial	0	1	2	3	4	5
13.	Insomnio	0	1	2	3	4	5
14.	Despierta de noche	0	1	2	3	4	5
15.	Sueño superficial	0	1	2	3	4	5
16.	Despierta cansado	0	1	2	3	4	5
17.	Fatiga	0	1	2	3	4	5
18.	Baja productividad	0	1	2	3	4	5
19.	Baja concentración	0	1	2	3	4	5
20.	Frustración/irritabilidad	0	1	2	3	4	5
21.	Tristeza	0	1	2	3	4	5
22.	Avergonzado	0	1	2	3	4	5

Indicador: Valor total del índice

Escala de medición: cuantitativa continua

Helicobacter pylori:

Definición conceptual: El *Helicobacter pylori* es una bacteria gram negativa, curva, espiriforme, muy móvil, no fermentadora, no oxidante que mide de 2.5 a 4 micras de longitud por 0.5 a 1 micra de ancho, con un mechón de flagelos en uno de sus extremos en número de 4 a 8 envainados y que le dan gran movilidad; la forma espiral es más evidente cuando se le identifica en las biopsias, pero cuando se le identifica en los cultivos la morfología es más recta y se aprecian bacterias que han perdido sus flagelos; además de que se han descrito formas redondas como cocos.

Definición operacional: se identificará por medio de inmunohistoquímica la presencia de *Helicobacter pylori* en laminillas a 40 x.

Indicador: Se expresa la presencia de *Helicobacter pylori* con una P y la ausencia con N

Escala de medición: nominal dicotómica

Reflujo laringofaríngeo

Índice de hallazgos de reflujo:

Definición conceptual: Por medio de laringoscopia flexible, valora los siguientes hallazgos: edema subglótico, obliteración ventricular, eritema o hiperemia, edema de cuerdas vocales, edema laríngeo generalizado, hipertrofia de comisura posterior, granuloma o tejido de granulación y moco excesivo en la laringe, teniendo un valor máximo de 26, pacientes con un índice mayor a 7 se consideran con reflujo laringofaríngeo.

Definición operacional: Se aplicará el índice a los pacientes con reflujo laringofaríngeo, siendo candidatos a la toma de biopsia, con un número mayor a 7.

Indicador: un índice de hallazgos de reflujo mayor a 7 se considera positivo para reflujo laringofaríngeo.

Escala de medición: cuantitativa

Índice de síntomas de reflujo:

Definición conceptual: Cuestionario de 9 preguntas (IRS), cada pregunta tiene un rango del 0 (sin problema) al 5 (problema severo) con un resultado máximo de 45. Se define como un índice mayor de 12 como anormal. Valora los siguientes síntomas: Ronquera o algún problema con su voz, aclaramiento de garganta, excesivo moco en garganta o descarga retro nasal, dificultad a la deglución de alimentos, líquidos o píldoras, tos después de comer o después de estar acostado, dificultad para respirar o episodios de asfixia, tos molesta o problemática, sensación de algo pegado en la garganta o nudo en la garganta, ardor en estómago, dolor de pecho, indigestión o sensación de que el ácido sube del estómago. (18)

Definición operacional: Se aplicará el cuestionario a los pacientes para definir posibilidad de reflujo laringofaríngeo, siendo candidatos a la toma de biopsia y al tratamiento con inhibidor de bomba de protones, con un número mayor a 12. Se aplica para el diagnóstico de Reflujo faringolaríngeo el índice de síntomas de reflujo y la escala de hallazgos clínicos; considerándose un valor positivo para ingreso al protocolo de mayor a 13 y mayor o igual a 7 respectivamente.

Indicador: un índice de síntomas de reflujo mayor a 13 se consideró positivo para reflujo laringofaríngeo.

Escala de medición: cuantitativa

Tabaquismo:

Definición conceptual: el fumar se considera como una adicción por la nicotina término que define una situación relacionada con el consumo de sustancias que provocan conductas relacionadas con la dependencia como puede ser el caso de la nicotina.

Definición operacional: durante valoración inicial se interroga a paciente sobre tabaquismo activo, pasivo de acuerdo a la Encuesta Nacional de Adicciones.

Indicador: Se expresa el uso o no de tabaco son "S" como respuesta positiva y "N" para respuesta negativa.

Escala de medición: nominal dicotómica

Alcoholismo:

Definición conceptual: el consumo de alcohol que está afectando ya a la salud física o mental (OMS, 1992).

Definición operacional: se interroga al paciente sobre ingesta o no de alcohol de acuerdo a la Encuesta Nacional de Adicciones.

Indicador: Se expresa la ingesta de alcohol con una "S" como respuesta positiva y "N" para respuesta negativa.

Escala de medición: dicotómica

Enfermedad de Reflujo gastroesofágico:

Definición conceptual: La ERGE es una enfermedad que se produce cuando el reflujo gastroesofágico (RGE) ocasiona síntomas molestos, que deterioran la calidad de vida de los pacientes o complicaciones. La ERGE se define como el tránsito de contenido del estómago al esófago.

Definición operacional: se solicitará valoración por endoscopia para evaluar la relación con ERGE y reflujo laringofaríngeo, se sabe que fisiopatológicamente son dos entidades diferentes.

Indicador: por medio de endoscopia se valorará la presencia o no de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Escala de medición: nominal dicotómica

Índice de masa corporal:

Definición conceptual: Es la relación entre el peso y la talla con el peso ideal.

Definición operacional: Se identificará la relación entre peso y talla con el peso ideal y se registrará de acuerdo al valor la categoría a la que pertenece.

Tabla de índice de masa corporal según la OMS

ICE DE MASA CORPORAL	CATEGORÍA
Por debajo de 18.5	Por debajo del peso
18.5 a 24.9	Saludable
25.0 a 29.9	Con sobrepeso
30.0 a 34.9	Obesidad grado I
35-39.9	Obesidad grado II
40-44.9	Obesidad grado III
Mayor a 45	Obesidad extrema

Indicador: por número y grado de obesidad

Escala: cuatitativa continua y ordinal

V. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio clínico transversal comparativo

VI. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Aceptaron participar en el estudio un total de 24 pacientes previo consentimiento de los pacientes con signos y síntomas de reflujo laringofaríngeo corroborados mediante cuestionario y nasofibroscofia flexible de tres meses de duración (escala de síntomas y signos laríngeos de Belafsky; los pacientes con resultado de 7 y 13 respectivamente más tuvieron 95% de certeza en el diagnóstico); además de rinosinusitis crónica, se definió como la presencia de dos o más síntomas de los siguientes: obstrucción nasal, rinorrea anterior o posterior, dolor o plenitud facial, hiposmia o anosmia; así como signos sugestivos endoscópicos y tomográficos como descarga por meatos, edema u obstrucción en meato medio y cambios en la mucosa de senos paranasales o complejo ostiomeatal. Se registró el resultado de la escala tanto de los síntomas nasales como los síntomas y signos laringofaríngeos (Anexos).

A todos se realizó biopsia de mucosa de cornete inferior; previa colocación de anestésico tópico con pinza de copas de 2 x 2 mm. Todas las muestras obtenidas se colocaron en formol al 10% y luego se procesaron en parafina y se guardaron los bloques hasta completar el tamaño de la muestra. Un colaborador cegado a la respuesta obtenida del cuestionario procesó las muestras para la identificación de las características histopatológicas por tinción con HE y determinación de presencia de *Helicobacter pylori* por inmunohistoquímica en el servicio de Patología del Centro Médico Nacional La Raza.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les inicio terapia con omeprazol 20 mg cada 12 hrs, 30 minutos previos a los alimentos durante 60 días, así como manejo médico coadyuvante de lavados nasales, esteroides tópicos y antimicrobianos para continuar su tratamiento.

VII. MATERIAL Y METODOS

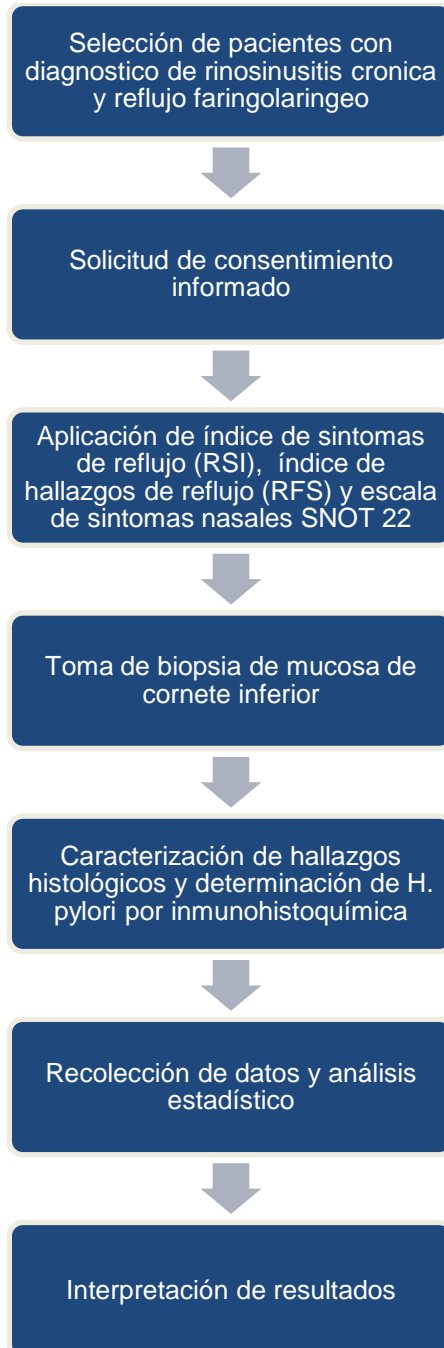
7.1 Sujetos participantes:

Después de la autorización del protocolo de estudio por el Comité Local de Investigación y Ética en Salud (CLIEIS), con el consentimiento informado de los pacientes (Anexos), de manera consecutiva se captaron a 24 pacientes adultos con diagnóstico de rinosinusitis crónica y reflujo laringofaríngeo que acudieron al CMN La Raza de acuerdo con el protocolo de estudio, no se incluyeron pacientes con rinitis alérgica, exposición a tabaco, humos, pacientes con tratamiento previo a base de omeprazol 3 meses, rinosinusitis crónica de origen infeccioso y alteraciones anatómicas por corroborados mediante pruebas de inmunología, y tomografía de nariz y senos paranasales.

7.2 Secuencia: (también ver diagrama de flujo)

1. Previa estandarización y validación de los cuestionarios de síntomas nasales y los dos índices, el síntomas y el de hallazgos de reflujo laringofaríngeo, durante la primera consulta bajo entrevista se aplicaron estos cuestionarios los cuales interrogan los síntomas laríngeos con una puntuación de 0 a 45 y el cuestionario de calidad de vida asociado a síntomas nasales con una puntuación de 0 a 110 puntos (ver anexo).
2. Luego previa colocación de anestésico tópico se realizó nasofibroscopia y se aplicó el índice de hallazgos de reflujo, siendo mayor a 13.
3. Bajo anestesia local con xilocaína al 1%, se tomó biopsia de mucosa de cornete inferior, con pinza de biopsia de 2 x 2 mm en primer día de entrevista.
4. Se envió muestra para valoración de presencia de *H. pylori* mediante inmunohistoquímica.
5. Se dio manejo con omeprazol 20 mg vía oral cada 12 hrs por 60 días y el concomitante que requiriera.

DIAGRAMA DE FLUJO Y SECUENCIA



7.3 PROCEDIMIENTOS

Cuestionarios:

Se llevó a cabo la aplicación al paciente por entrevista guiada por cuestionario, siempre sin observadores ni acompañantes y en el siguiente orden:

1. Presencia de signos y síntomas nasales por más de 12 semanas sugestivos de rinosinusitis crónica. Con la valoración de los siguientes: obstrucción nasal, rinorrea anterior o posterior, dolor o plenitud facial, hiposmia o anosmia.
2. Índice de síntomas de reflujo (IRS). Belafsky et al desarrollaron un cuestionario de 9 preguntas, cada pregunta tiene un rango del 0 (sin problema) al 5 (problema severo) con un resultado máximo de 45. Se define como un índice mayor de 13 como anormal. Valora los siguientes síntomas: Ronquera o algún problema con su voz, aclaramiento de garganta, excesivo moco en garganta o descarga retro nasal, dificultad a la deglución de alimentos, líquidos o píldoras, tos después de comer o después de estar acostado, dificultad para respirar o episodios de asfixia, tos molesta o problemática, sensación de algo pegado en la garganta o nudo en la garganta, ardor en estómago, dolor de pecho, indigestión o sensación de que el ácido sube del estómago.
3. Índice de hallazgos de reflujo (RFS) por medio de laringoscopia flexible; valora los siguientes hallazgos: edema subglótico, obliteración ventricular, eritema o hiperemia, edema de cuerdas vocales, edema laríngeo generalizado, hipertrofia de comisura posterior, granuloma o tejido de granulación y moco excesivo en la laringe, teniendo un valor máximo de 26, pacientes con un índice mayor a 7 se consideran con diagnóstico de reflujo laringofaríngeo.

Pruebas paraclínicas:

1. Endoscopia nasal. Se valoraron los siguientes hallazgos: descarga por meatos, edema u obstrucción en meato medio.
2. Realización de tomografía de nariz y senos paranasales simple; se buscó la presencia de cambios en la mucosa de senos paranasales o complejo ostiomeatal.
3. Valoración por el servicio de gastroenterología para determinación de ERGE y otras asociaciones.

Toma de biopsia:

1. Bajo anestesia local con xilocaina al 1%, en la fosa nasal derecha, luego de la espera de 15 minutos, se tomó biopsia de mucosa de cornete inferior entre el tercio medio y tercio anterior, con pinza de biopsia de 2 x 2 mm en primer día de entrevista.

Procedimiento de Inmunohistoquímica:

Todos los especímenes se fijaron en formol al 10% inmediatamente después de la toma de biopsia. Se sometieron a inmunohistoquímica para determinar la presencia de *Helicobacter pylori* en mucosa nasal así como sus características histopatológicas.

Las mediciones se efectuaron en el Departamento de Inmunohistoquímica del servicio de Patología CMN La Raza. Para la determinación de la expresión de *Helicobacter pylori* se utilizó inmunohistoquímica con el anticuerpo (Polyclonal Rabbit Anti-*Helicobacter Pylori*. Dako.) Las muestras teñidas fueron procesadas y fotografiadas en el microscopio. Con los objetivos 40X y 100X en 12 campos calibrados al azar. Se identificó la cantidad de expresión de acuerdo con la positividad. Luego dos observadores previa estandarización (FJGV INP y Patólogo de La Raza) sin previo conocimiento de los resultados de los índices.

Desenmascaramiento por el método de Tender Coker® / Microondas

Agregar a la olla de presión para microondas (*Microware Tender Coker® Nordic Ware®*[F1] *Minneapolis, USA*) de 300 a 400 ml de agua destilada. Cerrar la olla de presión de acuerdo a las instrucciones inscritas al dorso de la tapa de la misma. Colocar la olla dentro del horno de microondas, cerrar la tapa del microondas y programar e iniciar tiempo por 5 minutos a una potencia mínima de 1000 watts. Por otro lado, decantar el agua del (os) vaso (s) de coplin que contiene (n) las laminillas hidratadas y agregar un volumen de solución de desenmascaramiento (2-8 °C) específica al pH del anticuerpo que se va a desenmascarar y llenar 5/6 partes del (los) vaso (s) de coplin que se van a utilizar. Cerrar los vasos de coplin hasta el tope y regresar 1/8 de la rosca para liberar presión. Una vez terminado el tiempo del microondas retirar la olla, dejar que se libere la presión de vapor de la olla (aprox. 2 min.), destapar la olla teniendo cuidado en no tocar las partes extremadamente calientes. Colocar el (los) vaso (s) de coplin con las laminillas dentro de la olla de presión, procurando centrar los vasos en la olla, cerrar la olla y colocarla nuevamente dentro del microondas.

Programar e iniciar calentamiento por 5 minutos y detener el calentamiento cuando la válvula de seguridad haya indicado que la presión de vapor del agua destilada es mucho más alta que la presión de vapor de la solución de desenmascaramiento, (esta diferencia de presión entre las soluciones se caracteriza por que la válvula de seguridad emite un sonido de liberación de vapor de agua característico (chiflido), este “chiflido” debe de ser constante durante un minuto con la olla dentro del horno de microondas, sin importar cuantos minutos hayan transcurrido del tiempo programado; sí es necesario programar e iniciar 3 minutos extras más de tiempo. Transcurrido el tiempo necesario de la liberación de presión de vapor se detiene el calentamiento.

Retirar la olla de presión del microondas y dejar enfriar a temperatura ambiente hasta observar que la presión de vapor ha disminuido (la válvula de seguridad de la olla de presión regresa a su posición original). Retirar el (los) vaso (s) de coplin de la olla de presión sujetándolo (s) de la parte superior con una franela y colocarlo (s) suavemente sobre la tarja. Destapar el (los) vaso (s) de coplin, colocarlo (s) en un baño de agua fría o temperatura ambiente y esperar hasta que la solución de desenmascaramiento este a una temperatura de entre 12–24°C “temperatura de dedo”. Una vez fría la solución de desenmascaramiento, desechar en la tarja por decantación y realizar tres lavados (cambio) con agua destilada a los portaobjetos.

Protocolo Libre de Biotina/HRP-DAB ó AP-NF/FR (SBEP)

FUNDIR PARAFINA.	30 min.-24 hrs.	56 °C-59 °C.
DESPARAFINAR	Xilol ó sustituto	1 X 5 min.
Xilol ó sustituto	1 X 30 seg.	
HIDRATAR	ISO-OH-Agua destilada	3 c/u por 30 seg manual ó 2 X 1 min.
**DESENMASCARAMIENTO	Ver procedimientos arriba mencionados	Citrato de Sodio ó con E. D. T. A.
REPOSO	Sumergir en agua fría	1 X 5-10 min.
**DIGESTIÓN ENZIMÁTICA	Temperatura ambiente	1 X 6 min. Proteinasa K
LAVADO	Agua destilada.	2 X 30 seg.
BLOQUEO PEROX. ENDO.	H2O2 0.9%	1 X 5 min.
LAVADO	PBST ó TBST	1 X 4 min.
***BLOQUEO DE PROTEÍNAS	BSA 1% ó Comercial	1 X 5 min.
ANTICUERPO PRIMARIO	Temperatura ambiente.	1 X 30- 45 min.
LAVADO	PBST ó TBST	1 X 4 min.
ANTICUERPO SECUNDARIO	Temperatura ambiente.	1 X 10-30 min (según marca).
LAVADO	PBST ó TBST	1 X 4 min.
POLÍMERO HRP	Temperatura ambiente.	1 X 10-30 min (según marca)
LAVADO	PBST ó TBST	1 X 4 min.
DAB	Temperatura ambiente.	Monitorear al microscopio.
LAVADO	Agua corriente	Contenedor plástico
CONTRASTE	HEMATOXILINA DE GILL	3-7 min.
DEGRADACIÓN DE COLOR	NH4OH 0.37 M.	30-60 seg.
LAVADO	Agua corriente	2-3 cambios.
DESHIDRATAR	Agua-ISO-OH	2 c/u por 30 seg.
SECAR	Temperatura ambiente.	
MONTAR Y CUBRIR	Resina sintética	
OBSERVAR RESULTADOS AL MICROSCOPIO		

7.4 Procesamiento de datos:

Los resultados de las encuestas y de cada una de las determinaciones se registraron en la hoja de recolección de datos, y luego se concentraron en una hoja de cálculo (Excel 2000) para efectuar su análisis estadístico (CSS, Statsof, Tulsa). El responsable de concentrar y resguardar la información fue el alumno del posgrado, así como los mecanismos para garantizar la confidencialidad de estos aspectos estadísticos:

7.5 Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizó de acuerdo con la distribución de datos, con la prueba de Kolmogorov-Smirnoff. Toda la información se analizó con el programa SPSS (SPSS Inc, Chicago IL). Usando la prueba de T de student, correlación y X² de acuerdo al tipo de variable y comparación considerando como significativa una $p < 0.05$.

7.6 Tamaño de la muestra:

Se calculó el tamaño de la muestra para una diferencia de al menos el 40%, con un intervalo de confianza del 95% y una potencia del 0.8. Total 12 pacientes de cada grupo. Estimando un total de 24 pacientes, más un estimado del 20% de pérdidas con la fórmula (39)

$$\pi_2 = \frac{OR\pi_1}{(1-\pi_1+OR\pi_1)}$$

VIII. CONSIDERACIONES ETICAS

El proyecto de investigación fue evaluado por la Comisión de Investigación Científica del IMSS. La propuesta y la ejecución del estudio se efectuaron respetando la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y su reglamento en materia de Investigación para la Salud y las Normas del Instituto Mexicano del Seguro Social. No viola ninguno de los principios básicos para la investigación en seres humanos, establecidos por la declaración de la Asamblea Mundial del Tratado de Helsinki, Finlandia, ni sus revisiones de Tokio, Hong-Kong, Venecia y Edimburgo.

De acuerdo con la Ley General de Salud de los Estados Unidos mexicanos en materia de Investigación para la Salud, Artículo 17 (40), este estudio representa una investigación con riesgo mínimo debido a que en la entrevista no se trataron aspectos sensitivos de la conducta tomándose una biopsia del cornete inferior de 2 x 2 mm, cuyo riesgo de sangrado es mínimo. Se solicitó el consentimiento escrito, de acuerdo a las guías para la conducción de investigaciones que involucran sujetos humanos de los institutos nacionales de salud de los Estados Unidos (41), el artículo 22 del capítulo 7 de la Convención en derechos humanos y biomedicina sobre la Disposición de una parte removida del cuerpo humano: cuando en el curso de una intervención de cualquier parte del cuerpo humano es removida, puede ser almacenada y usada para un propósito otro por el cual fue retirada solo si esto es realizado en conformidad con información apropiada y procedimientos de consentimiento.

Los pacientes no recibieron pago por su participación en el estudio ni beneficio directo. Se garantizó la confidencialidad y anonimato a los pacientes en la ejecución de estas en el manejo de su información. El estudio fue realizado por personal capacitado y con la participación de médicos. Se solicitó por el investigador, el consentimiento escrito para obtener la información por medio de entrevista a los pacientes con diagnóstico de reflujo laringofaríngeo y síntomas sugestivos de rinosinusitis crónica, con inmunohistoquímica para detección de subunidades de *Helicobacter pylori*. La difusión de la información generada de este estudio se realizó en conformidad al artículo 15 de la declaración de la UNESCO en Bioética y Derechos Humanos que establece que los beneficios resultantes de toda investigación científica y sus aplicaciones deberían compartirse con la sociedad en su conjunto y en el seno de la comunidad internacional, en particular con los países en desarrollo (42)

IX. RESULTADOS

Las características generales de los pacientes se muestran en la Tabla 1. También se muestran de acuerdo a la presencia o no de *Helicobacter pylori*. De acuerdo a las características generales la mayoría son similares Tabla 2.

Tabla 1. De los 24 pacientes con rinosinusitis crónica y reflujo laringofaríngeo incluidos en el estudio se valoraron las siguientes características.

Características	N 24 Número (%)
Masculino	8 (20 %)
Femenino	16 (80 %)
Tabaquismo	0 (0%)
Alcoholismo	2 (8.3%)
Características	Promedio (DE)
Edad	50 (12)
Talla (cm)	1.60 (0.1)
Peso (kg)	70 (17)
IMC	27 (5)
Índice de síntomas de reflujo	24 (9)
Índice de hallazgos de reflujo	10 (2)
Indice SNOT- 22	46 (22)

Tabla 2. Características generales de los 24 pacientes con rinosinusitis crónica y reflujo laringofaríngeo de acuerdo a la presencia o ausencia de *Helicobacter pylori*.

Características	Helicobacter pylori	Helicobacter pylori
	Negative (n=18)	Positive (n=6)
	N (%)	N (%)
Masculino	6 (33 %)	2 (33 %)
Femenino	12 (66 %)	4 (66 %)
Tabaquismo	0 (%)	0 (0 %)
Alcoholismo	2 (11 %)	0 (0 %)
	Promedio (DE)	Promedio (DE)
Edad	50 (13)	50 (6)
Talla (cm)	1.60 (0.1)	1.61 (0.1)
Peso (kg)	69 (12)	75 (26)
IMC	27 (4)	28 (7.4)
Índice de síntomas de reflujo	26 (9)	21 (8)
Índice de hallazgos de reflujo	9 (2)	10 (2.3)
Indice SNOT- 22	47 (20)	42 (26)

Con el cuestionario de síntomas nasales SNOT-22 se encontraron la frecuencia de los siguientes síntomas: obstrucción nasal en 24 pacientes (100%), rinorrea anterior o posterior en 22 pacientes (91.6%), dolor o plenitud facial en 18 pacientes (75%), hiposmia o anosmia en 12 pacientes (50%).

Ante la realización de endoscopia nasal en búsqueda de hallazgos clínicos se encontró: descarga purulenta por meatos en 1 paciente (4.1%) y obstrucción o edema en meato medio en 12 pacientes (50%).

Se realizaron tomografías de nariz y SPN como estudio complementario para el diagnóstico de rinosinusitis crónica (Figura 1,2, 3 y 4). Dentro de los hallazgos patológicos más encontrados fueron:

- Engrosamiento de mucosa de los senos paranasales en 6 pacientes
- Ocupación parcial de senos maxilares en 4 pacientes
- Ocupación total de 1 o más senos paranasales en 3 pacientes
- Quiste de retención de seno maxilar en 1 paciente



Fig. 1 y 2 Tomografía de nariz y SPN de paciente incluida en el protocolo.

Se observa ocupación parcial de ambos senos maxilares y celdillas etmoidales anteriores y posteriores.



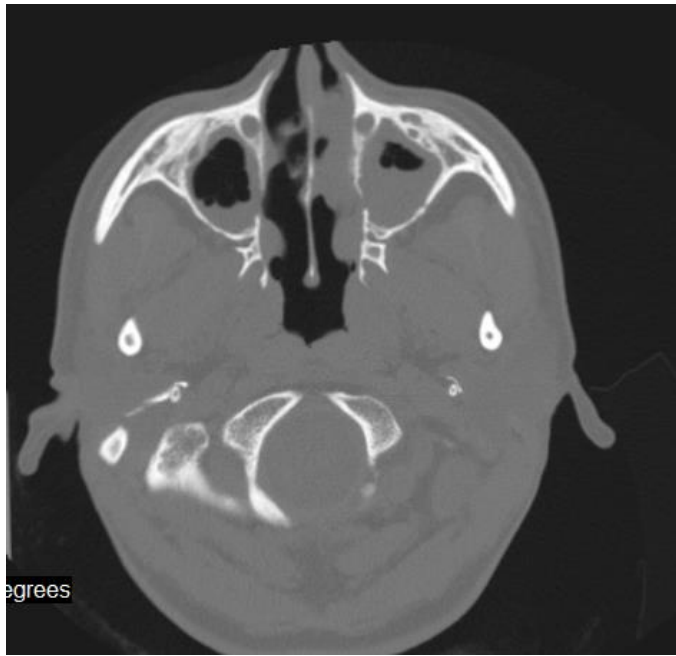


Fig. 3 y 4. Tomografía de nariz y SPN de paciente incluida en el protocolo.

Se observa engrosamiento de pared lateral nasal a nivel de ostium del seno maxilar así como engrosamiento de mucosa de celdillas etmoidales.

Las lesiones identificadas por reflujo laringofaríngeo se muestran en la Tabla 3, en las cuales predominaron: eritema/hiperemia, edema laríngeo difuso, hipertrofia de comisura posterior y moco endolaríngeo. Siendo las más frecuentes el eritema/hiperemia y edema laríngeo difuso.

Tabla 3. Características de las lesiones identificadas por reflujo laringofaríngeo.

Obliteración ventricular	Eritemia/hiperemia	Edema de cuerdas vocales	Edema laríngeo difuso	Hipertrofia de comisura posterior	Moco endolaríngeo
Parcial	Difuso	Moderado	Moderado	Moderada	Ausente
62 %	87%	50%	58%	45%	87%

En ningún paciente se le encontró presencia de granuloma o pseudosulcus al momento de la laringoscopia. A dos pacientes se les realizó diagnóstico de hernia hiatal por el servicio de gastroenterología. En un paciente se encontró diagnóstico ante endoscopia esófagogástrica de esófago de Barret corroborado por biopsia.

En 21 de las muestras de mucosa nasal (87.5%) se observaron datos de inflamación la cual se dividió en crónica (presencia celular de linfocitos) y aguda (presencia celular de neutrófilos) a nivel de las glándulas mucosas. Cada uno se determinó como en escasa, moderada o abundante cantidad. La frecuencia encontrada se muestra en Tabla 4.

Tabla 4. Características histopatológicas de la mucosa nasal.

INFILTRADO LINFOCITARIO ESCASO	INFILTRADO LINFOCITARIO MODERADO	INFILTRADO LINFOCITARIO ABUNDANTE	INFILTRADO NEUTROFILICO ESCASO	INFILTRADO NEUTROFILICO MODERADO	INFILTRADO NEUTROFILICO ABUNDANTE
3 PACIENTES 14.3%	14 PACIENTES 66.7%	4 PACIENTES 19%	7 PACIENTES 33.3%	EN 14 PACIENTES 66.7%	EN NINGUN PACIENTE 0%

En dos pacientes el tejido fue insuficiente, valorándose únicamente tejido epitelial; en el cual no hubo evidencia de bacilos sugestivos a *H. pylori*. Una muestra se descartó del estudio debido a presencia de abundantes eritrocitos en el corte lo cual no fue valorable por presencia de *H. pylori*.

Ante la realización de inmunohistoquímica se detectó la presencia de *Helicobacter pylori* en 6 pacientes (26%). Los cuales se muestran a continuación:

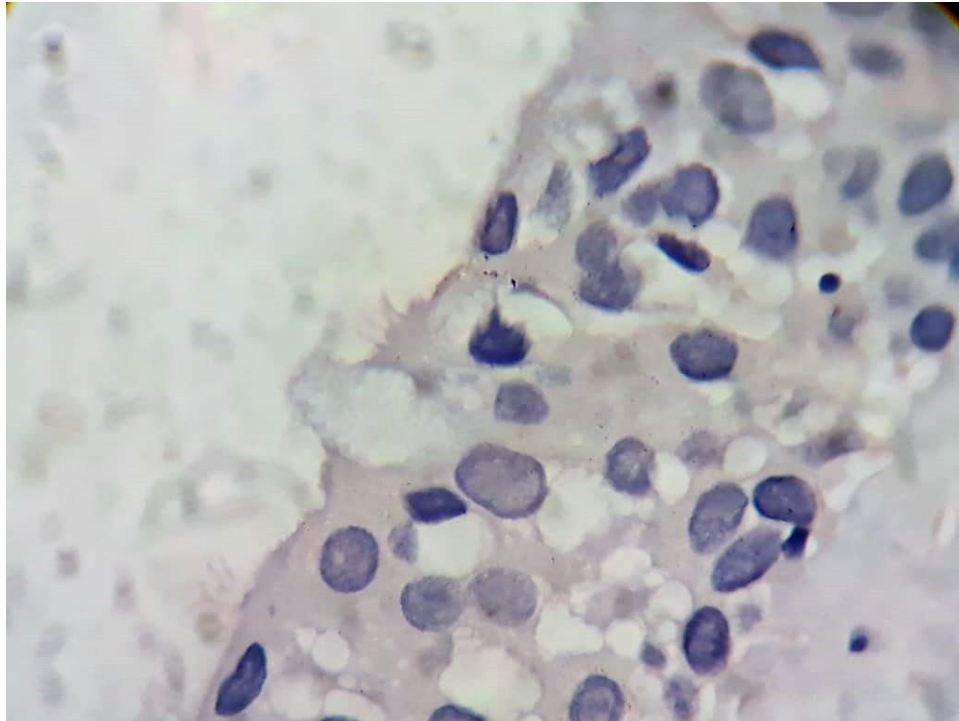


Imagen 1: paciente en el estudio sin datos de *H. pylori*. Se observa tejido de mucosa glandular con infiltrado linfocitario y neutrofílico. Lente x100.

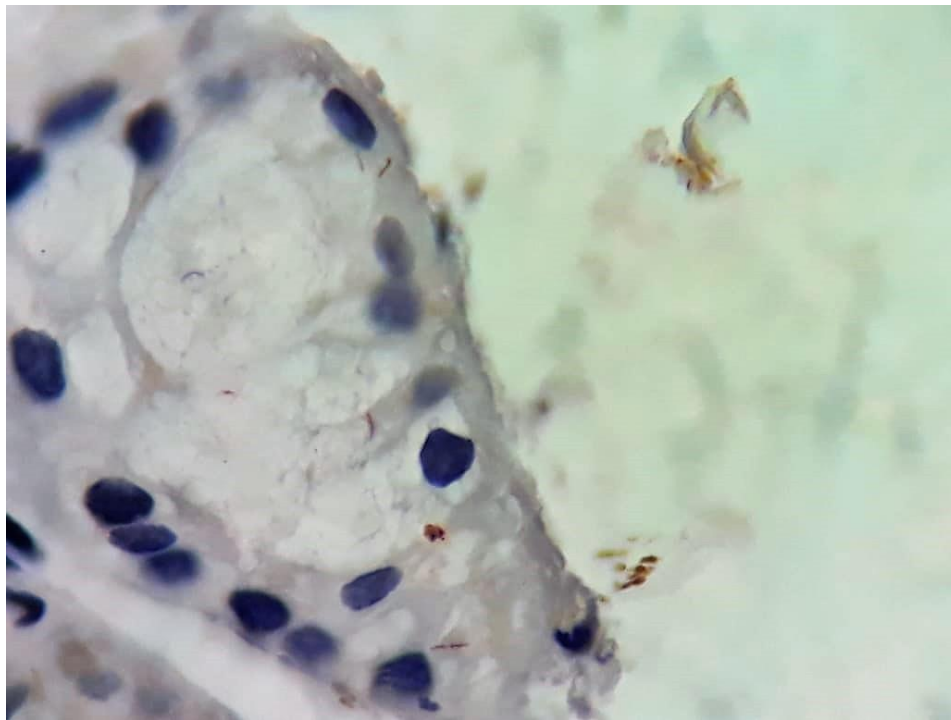


Imagen 2: paciente positivo a H. pylori. Lente x100.

De los 24 pacientes con diagnóstico de rinosinusitis crónica que presentaban reflujo laringofaríngeo, se identificó que los pacientes con mayor severidad de síntomas nasales de rinosinusitis presentaron una mayor severidad de los síntomas de reflujo laringofaríngeo (r Spearman 0.67, $p < 0.05$), sin embargo, no se correlacionó con los hallazgos de síntomas de reflujo laringofaríngeo (r Spearman 0.25, $p > 0.05$). Cabe mencionar que de estos pacientes el 25% (6) presentaron positividad a *Helicobacter pylori*. La presencia de *Helicobacter pylori*, no se relacionó con mayor severidad de los síntomas nasales de rinosinusitis crónica (t Student, $p > 0.05$). Imagen 1 y 2. No hubo correlación del índice de masa corporal con los síntomas nasales, los síntomas de reflujo laringofaríngeo y los hallazgos.

X. DISCUSIÓN

El propósito de este estudio fue identificar la asociación de síntomas nasales en pacientes con diagnóstico de rinosinusitis crónica y reflujo laringofaríngeo; y portadores o no de *Helicobacter pylori*, así como las características histológicas detectadas por biopsia de muestras de mucosa de cornete inferior.

Este es el primer estudio que se realiza donde se identifica la asociación de los síntomas nasales y los síntomas y signos de reflujo laringofaríngeo, aunado a la descripción de los hallazgos histopatológicos y la expresión de *Helicobacter pylori* en mucosa de cornete inferior.

Con respecto a los hallazgos histopatológicos en nuestro estudio identificamos que las alteraciones más frecuentes en la mucosa faríngea fueron presencia de infiltrado linfocitario y neutrofílico, así como fondo de células de mucina y epitelio pseudoestratificado ciliado. No descartamos que estos hallazgos sean efecto del reflujo laringofaríngeo o gástrico, ya que traducen inflamación aguda y crónica sin displasia. En otros estudios se han encontrado estos mismos hallazgos; con presencia de infiltrado linfocitario denso y agregados linfoides, aumento de células de mucina e infiltración densa eosinofílica en pacientes con *H. pylori* de mucosa de pólipos nasales ($p = 0.03$ y $p = 0.00$ respectivamente) medidos por inmunohistoquímica. (44)

En los 24 pacientes con diagnóstico de rinosinusitis crónica que presentaban reflujo laringofaríngeo, se identificó que los pacientes con mayor severidad de síntomas nasales de rinosinusitis crónica presentaron una mayor severidad de los síntomas de reflujo, como se ha llegado a identificar en los estudios de Bohnhorst, Ozmen y Anzic et,al. (9,17 y 19)

A pesar de que se ha descrito la coexistencia de reflujo laringofaríngeo como factor de persistencia y severidad en los pacientes con rinosinusitis crónica, otros estudios no han mostrado una relación entre un alto nivel de reflujo ácido laringofaríngeo y la existencia de rinosinusitis crónica. (44 y 45)

Identificamos la presencia de *Helicobacter pylori* en mucosa nasal en el 25 % en este estudio, siendo comparable en promedio al de Dinis and Subtil en donde se encontró en un 19% de los pacientes con rinosinusitis crónica y el de Ozdek et, al. En donde encontraron 33% de *H.pylori*. (16 y 43). Al igual que en nuestro estudio, estos estudios muestran un tamaño de muestra pequeño, sugiriéndose que la presencia de *H.pylori* es detectable en mucosa nasal, sin embargo no es posible poder relacionar el mismo como factor causal de rinosinusitis crónica.

No hubo correlación del índice de masa corporal con los síntomas nasales, los síntomas de reflujo laringofaríngeo y los hallazgos.

El presente estudio cuenta con debilidades (es un diseño cuasi experimental con un tamaño pequeño de pacientes), sin embargo, se identificó la significancia de la asociación en pacientes con síntomas nasales y reflujo laringofaríngeo.

Está bien establecida una relación entre el reflujo laringofaríngeo y la rinosinusitis crónica debido a la presencia de inflamación crónica que altera el drenaje de los senos paranasales. Creemos que la presencia de *H. pylori* en mucosa nasal puede ser resultado de un desarrollo bacteriano secundario al entorno adecuado de inflamación, pudiendo este ser causante de rinosinusitis crónica; sin embargo, se requerirán otros estudios con un mayor número de pacientes para corroborar estos hallazgos, así como valorar los resultados luego de un tratamiento de 3 meses y a dosis máxima de omeprazol (80 mg) en pacientes que son resistentes a tratamiento.

XI. CONCLUSIONES

Los pacientes con rinosinusitis crónica presentaron mayor severidad de los síntomas relacionados a una mayor severidad de los síntomas de reflujo laringofaríngeo. Los pacientes con rinosinusitis crónica presentaron en el 25% la presencia de *Helicobacter pylori*.

XII. ANEXOS

Anexo I.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
 SOCIAL
 UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
 Y POLÍTICAS DE SALUD
 COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN
 SALUD
 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
 (ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

NOMBRE DEL ESTUDIO:	“ASOCIACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LOS SÍNTOMAS NASALES DE LOS PACIENTES CON RINOSINUSITIS CRÓNICA PORTADORES DE HELICOBACTER PYLORI EN MUCOSA NASAL Y REFLUJO FARINGOLARINGEO COMPARADOS CON LOS PACIENTES CON RINOSINUSITIS CRÓNICA NO PORTADORES
Patrocinador externo (si aplica):	Ninguno
Lugar y fecha:	Hospital General Centro Médico Nacional La Raza de junio a septiembre de 2018
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	En el presente estudio se intenta tomar las herramientas disponibles que son unos cuestionarios para identificar sus síntomas de reflujo gastroesofágico y laringofaríngeo, esto es cuando el ácido del estómago sube al esófago y su laringe, identificar pacientes portadores y no portadores de H. pylori, y comparar sin los síntomas de su nariz y senos paranasales están aumentados en los que son portadores de H. pylori.
Procedimientos:	Se realizan cuestionarios para evaluar los síntomas de sinusitis y reflujo del ácido a su esófago y laringe, se llevará a cabo una revisión con laringoscopia flexible, se tomará biopsia de mucosa nasal de cornete inferior de 2x2 mm. Esta muestra que se obtenga sólo se utilizará para los objetivos de este estudio.
Posibles riesgos y molestias:	La muestra para biopsia es muy pequeña y el riesgo de sangrado es mínimo, de cualquier manera, se considerará y se tomarán en cuenta las maniobras necesarias en caso de presentarse.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Conocer la relación de sus síntomas y lo encontrada en los dos estudios para poder ofrecer el mejor tratamiento que beneficie su enfermedad encontrada.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	SI

Participación o retiro:	SI
Privacidad y confidencialidad:	SI
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra. Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	Conocer el efecto real del omeprazol en la severidad de los síntomas en pacientes portadores de rinosinusitis crónica.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dra. Beatriz Montaña Velázquez Teléfono: 57245900 ext.24087
Colaboradores:	Dra. Andrea Orozco Sánchez Teléfono: 57245900 ext.24087
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx	
_____ Nombre y firma del sujeto	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 1 _____ Nombre, dirección, relación y firma	Testigo 2 _____ Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio	
Clave: 2810-009-013	

Anexo II. Cuestionario utilizado para el diagnóstico de rinosinusitis crónica y reflujo laringofaríngeo

FOLIO BIOPSIA: _____

NOMBRE: _____

NSS: _____

EDAD: _____

SEXO: _____

OCUPACION: _____

ALERGIAS: _____

TABAQUISMO: _____

ALCOHOLISMO: _____

ENFERMEDADES CRONICAS: _____

USO DE MEDICAMENTOS: _____

CIRUGIAS PREVIAS: _____

Tabla I Criterios de Guías EPOS 2012.**Presencia de los siguientes síntomas en las últimas 12 semanas**

Síntomas	Obstrucción nasal	
	Rinorrea: anterior / posterior	
	Dolor o plenitud facial	
	Hiposmia / Anosmia	
Endoscopia	Pólipos nasales	
	Descarga por meatos	
	Obstrucción o edema mucosa en meato medio	
Tomografía	Cambios en la mucosa de SPN o complejo	

Tabla II. Índice de síntomas de reflujo (IRS)

Durante el mes pasado, ¿cómo le afectaron los siguientes problemas?						
1. Disfonía u otro problema con su voz	0	1	2	3	4	5
2. Carraspera	0	1	2	3	4	5
3. Presencia de moco excesivo en su garganta o goteo retrorinal	0	1	2	3	4	5
4. Dificultad para deglutir alimentos, líquidos o pastillas	0	1	2	3	4	5
5. Tos después de comer o acostarse	0	1	2	3	4	5
6. Sensación de ahogo o atrancamiento	0	1	2	3	4	5
7. Tos ocasional o en accesos	0	1	2	3	4	5
8. Sensación de taco o una aguja en su garganta	0	1	2	3	4	5
9. Quemadura retroesternal, dolor en el pecho, indigestión o agruras.	0	1	2	3	4	5
0 = no molesto, 5 = molestia severa.						
Adaptada de Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (IRS). J Voice 2002;16:247-77.						

LARINGOSCOPIA

Tabla III. Índice de Hallazgos de Reflujo endoscópico (RFS)

Índice de valoración fibroscópica de reflujo laringofaríngeo					
Seudosulcus	0 = ausente	2 = presente			
Obliteración Ventricular	0 = no	2 = parcial	4 = total		
Eritema/Hiperemia	0 = no	2 = aritenoides	4 = difuso		
Edema de las cuerdas vocales	0 = no	1 = medio	2 = moderado	3 = severo	4 = polipoide
Edema laríngeo difuso	0 = no	1 = medio	2 = moderado	3 = severo	4 = obstructivo
Hipertrofia de la comisura posterior	0 = no	1 = medio	2 = moderado	3 = severo	4 = obstructivo
Granuloma/granulación	0 = ausente	2 = presente			
Moco endolaríngeo difuso	0 = ausente	2 = presente			

VALORACION GASTROENTEROLOGIA: _____

VALORACION ALERGOLOGIA: _____

TRATAMIENTO: _____

Tabla IV. Cuestionario de síntomas nasales para valoración de calidad de vida en pacientes con rinosinusitis crónica.

Tabla 1. Sino-Nasal Outcome Test modificado (SNOT-22)

1.	Necesidad de limpiar la nariz	0	1	2	3	4	5
2.	Picazón nasal	0	1	2	3	4	5
3.	Rinorrea	0	1	2	3	4	5
4.	Obstrucción nasal	0	1	2	3	4	5
5.	Pérdida olfato o sabor	0	1	2	3	4	5
6.	Tos	0	1	2	3	4	5
7.	Descarga nasal posterior	0	1	2	3	4	5
8.	Descarga nasal filante	0	1	2	3	4	5
9.	Sensación oído tapado	0	1	2	3	4	5
10.	Mareos	0	1	2	3	4	5
11.	Dolor de oídos	0	1	2	3	4	5
12.	Dolor facial	0	1	2	3	4	5
13.	Insomnio	0	1	2	3	4	5
14.	Despierta de noche	0	1	2	3	4	5
15.	Sueño superficial	0	1	2	3	4	5
16.	Despierta cansado	0	1	2	3	4	5
17.	Fatiga	0	1	2	3	4	5
18.	Baja productividad	0	1	2	3	4	5
19.	Baja concentración	0	1	2	3	4	5
20.	Frustración/irritabilidad	0	1	2	3	4	5
21.	Tristeza	0	1	2	3	4	5
22.	Avergonzado	0	1	2	3	4	5

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenfeld R, Piccirillo J, Chandrasekhar S, Brook I, Kumar K, Kramper M, et.al. Clinical Practice Guideline Adult Sinusitis Update. American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Vol. 152, S1 –S39. 2015.
2. Fokkens W, Lund V, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, et.al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. VI. 50, S 23, pp 55 – 200. Marzo 2012.
3. Beule A. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden. *GMS Curr Top Otorhinolaryngology Head Neck Surg.* 2015;14: Doc11
4. Pasic TR, Palazzi-Churas KL, Connor NP, Cohen SB, Levenson GE. Association of extraesophageal reflux disease and sinonasal symptoms: prevalence and impact on quality of life. *Laryngoscope.* 2007 Dec;117(12):2218-28
5. Durmus R, Naiboglu B, Tek A, Sezikli M, Cetinkaya Z, Toros S, Eriman T and Egeli E. Does reflux have an effect on nasal mucociliary transport? *Acta Otolaryngologica,* 2010; 130: 1053–1057.
6. Wong I, Rees G, Greiff L, Myers J, Jamieson G and Wormald P. Gastroesophageal reflux disease and chronic sinusitis: In search of an esophageal–nasal reflex. *American Journal of Rhinology and Allergy,* Vol.24, 251-259, 2010.
7. Unver S, Kubilay U, Sezen OS, et al. Investigation of *Helicobacter pylori* colonization in adenotonsillectomy specimens by means of the CLO test. *Laryngoscope* 2001;111: 2183–2186.
8. Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. Detection of *Helicobacter pylori* in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope.* 2003 Sep;113(9):1557-63.
9. Bohnhorst I, Jawad S, Lange B, Kjeldsen J, Hansen J and Kjeldsen A. Prevalence of chronic rhinosinusitis in a population of patients with gastroesophageal reflux disease. *American Journal of Rhinology & Allergy.* 2016 17:16:11.
10. Nunes H, Pinto J, Zavanela A, Cavallini A, J Freitas and Garcia F. Comparison between the Reflux Finding Score and the Reflux Symptom Index in the Practice of Otorhinolaryngology. *Int Arch Otorhinolaryngol.* Octubre 23, 2015.

11. Yılmaz T, Bajin M, Günaydın R, Özer S, Sözen T. Laryngopharyngeal reflux and *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2014 July 21; 20(27): 8964-8970.
12. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:32–5
13. Stein DJ, El-Serag HB, Kuczyński J, Kramer JR, Sampliner RE. The association of body mass index with Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1005-1010
14. Kaufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101(4): 1–78
15. Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Koufman J. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope*. 2004;114:2129.
16. Dinis PB, Subtil J. *Helicobacter pylori* and laryngopharyngeal reflux in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 2006;134:67–72.
17. Ozmen S, Taskin Yu O, Sinici I, Ozmen O, et. al. Nasal Pepsin Assay and pH Monitoring in Chronic Rhinosinusitis. The American Laryngological, Rhinological and Otological Society. *Laryngoscope* 118:890–894, 2008.
18. Sella GCP, Tamashiro E, Anselmo-Lima WT, Valera FCP. Relation between chronic rhinosinusitis and gastro-oesophageal reflux in adults: systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016
19. Anzic S, Turkalj M, Župan A, Labor M, Plavec D and Baudoin T. Eight weeks of omeprazole 20 mg significantly reduces both laryngopharyngeal reflux and comorbid chronic rhinosinusitis signs and symptoms: randomized, double blind, placebo controlled trial. doi: 10.1111/coa.13005
20. Belafsky PC, Postma GN, Amin MR, Koufman JA. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. *ENT Ear Nose Throat J*. 2004; (Suppl.): article 3 0209.
21. Sato K, Umeno H, Chitose S, Nakashima T. Tetra-probe, 24-hour pH monitoring for laryngopharyngeal reflux: a technique for simultaneous study of hypopharynx, oesophagus and stomach. *J Laryngol Otol* 2009;123(Suppl 31):117–122

22. Jiang A, Liang M, Su Z, Chai L. Immunohistochemical detection of pepsin in laryngeal mucosa for diagnosing laryngopharyngeal reflux. *The Laryngoscope*. 2011;121(7):1426–30.
23. Johnston N, Dettmar PW, Bishwokarma B, et al. Activity/stability of human pepsin: implications for reflux attributed laryngeal disease. *Laryngoscope* 2007;117:1036–1039.
24. Vailati C, Mazzoleni G, Bondi S, Bussi M, et al. Oropharyngeal pH Monitoring for Laryngopharyngeal Reflux: Is It a Reliable Test Before Therapy? *Journal of Voice*. 2013;27(1):84–9.
25. Becker V, Drabner R, Graf S, Schlag C, et al. New aspects in the pathomechanism and diagnosis of the laryngopharyngeal reflux-clinical impact of laryngeal proton pumps and pharyngeal pH metry in extraesophageal gastroesophageal reflux disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(3):982.
26. Wood JM, Hussey DJ, Woods CM, Watson DI. Biomarkers and laryngopharyngeal reflux. *J Laryngol Otol* 2011;125:1218–1224
27. Abou-Ismael A, Vaezi MF. Evaluation of patients with suspected laryngopharyngeal reflux: a practical approach. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:213–218
28. Karkos P.D. & Wilson J.A. (2006) Empiric treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors: a systematic review. *Laryngoscope* 116, 144–148
29. Ratnasingam D, Irvine T, Thompson SK, Watson DI. Laparoscopic antireflux surgery in patients with throat symptoms: a word of caution. *World J Surg* 2011;35:342–348
30. Omerazol cappsulas [Internet]. *Facmed.unam.mx*. 2017 [cited 16 August 2017]. Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/134.HTM
31. Wei C. A meta-analysis for the role of proton pump inhibitor therapy in patients with laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. June 2016. DOI 10.1007/s00405-016-4142-y.
32. Ulualp SO, Toohill RJ. Laryngopharyngeal reflux: state of the art diagnosis and treatment. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33(4):785–802.
33. Steward DL, Wilson KM, Kelly DH, et al. Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngopharyngitis: a randomized placebo control trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:342–350
34. Chappity et al. Proton Pump Inhibitors Versus Solitary Lifestyle Modification in Management of Laryngopharyngeal Reflux and Evaluating Who is at Risk: Scenario in a Developing Country. *Clinical Medicine Insights: Ear, Nose, Throat* 2014;7 1–5 doi:10.4137/CMENT.S13799

35. Piccirillo JF, Merritt MG Jr, Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 126:41-7.
36. De vilhena D, Duarte D & Lopes G. Postoperative quality of life in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Rev. ORL,* 2016, 7, 1, pp. 17-22
37. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012;50(1):1-12.
38. Morley AD, Sharp HR. A review of sinonasal outcome scoring systems – which is best? *Clin Otolaryngol.* 2006;31:103-9.
39. Machin D, Campbell M, Fayers P, Pinol A. *Sample Size Tables for Clinical Studies.* 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1997.
40. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud. 1986. Título Segundo. De los aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. Capítulo 1. Artículo 17
41. US Department of Health and Human Services. 2005. Guidelines for the Conduct of Research Involving Human Subjects at the National Institutes of Health. 5th Printing.
42. UNESCO: Universal Declaration on Bioethics and Human Rights, October 2005.
http://portal.unesco.org/shs/en/ev.phpURL_ID=1883&URL_DO_=TOPIC&URL_SECTION=201.html
43. Ozdek A, Cirak M, Samim E, Bayiz U, et al. A Possible Role of Helicobacter pylori in Chronic Rhinosinusitis: A Preliminary Report. *The Laryngoscope* 113: April 2003.
44. Wong IW, Omari TI, Myers JC, Rees G, Nair SB, Jamieson GG, et al. Nasopharyngeal pH monitoring in chronic sinusitis patients using a novel four channel probe. *Laryngoscope.* 2004;114:1582-5.10.
45. Jecker P, Orloff LA, Wohlfeil M, Mann WJ. Gastroesophageal reflux disease (GERD), extraesophageal reflux and recurrent chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263:664-7.