

Tratamiento de la Rinosinusitis Crónica con y sin pólipos (RSC con PN, RSC sin PN) con corticoides y antibióticos

Yolanda Escamilla

**XXVIII CONGRÉS DE LA SOCIETAT CATALANA D'OTORINOLARINGOLOGIA
I PATOLOGIA CERVICOFACIAL**

Rinosinusitis Crónica. Definición

Cuadro que cursa con la presencia de **dos o más** de los siguientes **síntomas**:

- **Obstrucción/congestión nasal**
- **Rinorrea anterior/posterior**
- Dolor/sensación de presión facial
- Alteraciones del olfato

Y con **signos endoscópicos**:

- Existencia de pólipos
- Secreción mucopurulenta en el meato medio y/o edema u obstrucción mucosa

Y/o **cambios en el TC**:

- Cambios en la mucosa del complejo osteomeatal y/o senos paranasales



La rinosinusitis crónica tiene una duración **mayor de 12 semanas**

Corticoides. Mecanismo de acción

- Reducen directamente la viabilidad y activación de los eosinófilos
- Reducen de forma indirecta la secreción de citoquinas quimiotácticas por parte de la mucosa nasal y de las células epiteliales de los pólipos

Isoformas humanas:

- RG α : estimula la transcripción de genes antiinflamatorios o inhibe la de los proinflamatorios
- RG β : no se une a los corticoides, pero interfiere con la función del RG α

La potencia de estos efectos es menor en los pólipos nasales que en la mucosa nasal

CORTICOIDES TÓPICOS	DOSIS (mcg)	POSOLOGÍA	DOSIS MÁX. (mcg/día)
Budesonida	100	2 aplicaciones /24 h 1 aplicación /12 h	400 800 (RSC+PN)
	64	2 aplicaciones/24 horas 1 aplicación /12 horas	256
Beclometasona	50	1- 2 aplicaciones / 12 h	200
Triamcinolona	55	1- 2 aplicaciones / 24 h	220
Propionato de fluticasona	Gotas: 400	1 unidad (1/2 fosa) / 12- 24 h	800
	Suspensión: 50	1- 2 aplicaciones / 24 h	400
Furoato de mometasona	50	1- 2 aplicaciones / 24 h	200
Furoato de fluticasona	27,5	1- 2 aplicaciones / 24 h	110

CORTICOIDES ORALES Acción intermedia (18-36 h)	DOSIS	EQUIVALENCIA	TIEMPO
Prednisona	0,5 mg – 1 mg / Kg	5 mg	Entre 10 días y 3 semanas
Prednisolona		5 mg	
Metilprednisolona		4 mg	
Deflazacort		7,5 mg	

Corticoides. Efectos secundarios

CORTICOIDES TÓPICOS

- Buena relación eficacia/seguridad (administrados hasta 5 años).
- Utilizar la dosis mínima eficaz.
- Las biopsias nasales no muestran efectos estructurales en la mucosa con la administración a largo plazo.
- **Epistaxis**
- **Sequedad nasal**
- **Prurito e irritación nasal**
- Cefaleas
- Perforación septal (muy infrecuente)
- Retraso del crecimiento en niños (beclometasona un año)

CORTICOIDES SISTÉMICOS

Dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento

- **Supresión del eje HHS**
- **Alteraciones del metabolismo óseo**
- **Retraso del crecimiento en los niños**
- Otros: diabetes mellitus, cataratas, hipertriosis, glaucoma, hipertensión, ulcus gástrico,

--deflazacort --

Rinosinusitis Crónica. Tratamiento antibiótico

➤ Primera elección en reagudizaciones:

- *Amoxicilina - ac. clavulánico* 875 mg /125 mg /8h 10 días
- *Ciprofloxacino* 500 mg /12h 10 días
- *Cefuroxima axetilo* 500 mg /12h 7 días

➤ Segunda elección :

- *Levofloxacino* 500 mg /12h 7 días
- *Moxifloxacino* 500 mg /24h 7 días
- *Telitromicina* 800 mg /24h 5 días

➤ **Macrólidos:** antiinflamatorio / antibacteriano.

➤ Otros tratamientos: *Cloramfenicol, Clindamicina, Metronidazol.*

➤ Actividad anti-Pseudomona: *Piperacilina-tazobactam, Cefepima, Ceftazidima, Ticarcilina-clavulánico, Carbapenemas (Imipenem, Meropenem).*

➤ **S. Aureus-MARSA:** asociar glicopeptido como *Vancomicina*

Macrólidos. Mecanismo de acción

Efecto antiinflamatorio --Capacidad de acumularse en interior de las células inflamatorias y de ahí ejercer su efecto a distintos niveles :

- modulan la producción de citoquinas
- alteran la estructura y función de los biofilms
- reducen la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos
- aceleran la apoptosis de neutrófilos
- inducen estrés oxidativo
- mejoran el aclaramiento mucociliar
- disminuyen las secreciones

Macrólidos

AUTOR	AÑO	FÁRMACO	ENFERMEDAD	RESULTADOS
Kudozs	1984	Eritromicina	Panbronquiolitis difusa	Aumenta la supervivencia
Saiman	2003	Azitromicina	Fibrosis Quística	Mejora la función pulmonar, reduce el uso de antibióticos y episodios de hospitalización
Hashiba	1996	Claritromicina 12 semanas	RS sin PN	Respuesta de los parámetros inflamatorios
Cervin	2000	Eritromicina 12 semanas	RSC	Se mantiene la respuesta al tratamiento al año
Walwork (primer ensayo controlado)	2006	Roxitromicina 12 semanas	RSC sin componente alérgico	Mejoría en parámetros objetivos y subjetivos

Criterios en la selección de pacientes para el uso de macrólidos

A FAVOR	EN CONTRA
IgE sérica normal	IgE elevada
No alérgico	Alérgico
Cultivo negativo	Cultivo positivo (1º tto específico)
Corticoide nasal no efectivo	Corticoide nasal efectivo
Rinorrea posterior, dolor facial y cefalea	Rinorrea serosa y estornudos Discinesia ciliar primaria Sinusitis fúngica alérgica

Macrólidos

Dosis recomendadas en tratamientos de larga duración (> 4 semanas)

Azitromicina: **500 mg/semana**

Eritromicina: **250 mg/día**

Roxitromicina: **150 mg/día**

Claritromicina: **250 mg/día**

Interacciones medicamentosas

Warfarina, cisaprida, fármacos psicotropos, ciclosporina, antihistamínicos no sedantes, estatinas, teofilina, carbamazepina, quinidina

Efectos secundarios

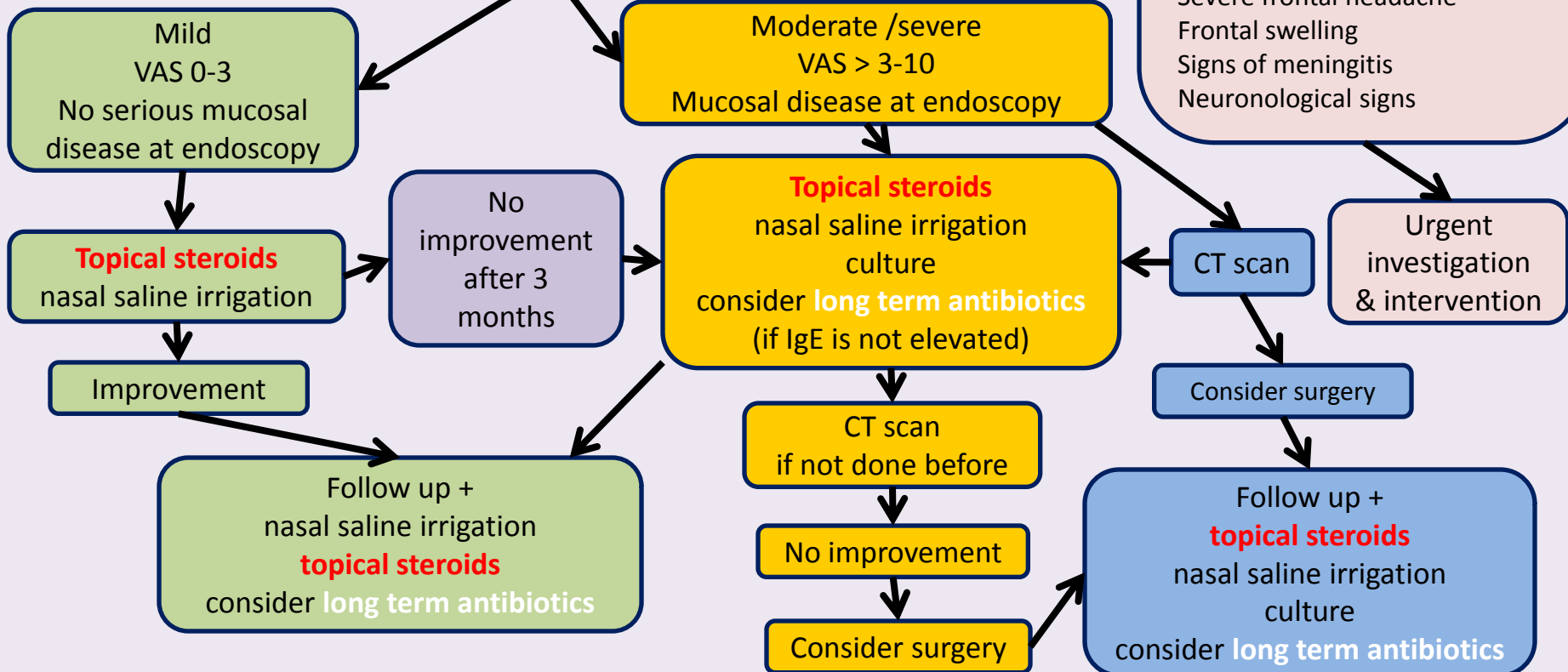
Efectos cardiovasculares, gastrointestinales, hipoacusia, rash cutáneo y hepatotoxicidad

Rinosinusitis Crónica sin Pólipos (RSC sin PN). Tratamiento

CRSsNP in adults-management scheme for ENT - specialists

2 symptoms: one of which should be nasal obstruction or discoloured discharge
 +/- frontal pain, headache
 +/- smell disturbance
 ENT examination including endoscopy
 Consider CT scan
 Check for allergy
 Consider diagnosis and treatment of co-morbidities eg. asthma

Consider other diagnosis
 Unilateral symptoms
 Bleeding // crusting // cacosmia
 Orbital symptoms
 Peri-orbital oedema/erythema
 Displaced globe
 Double or reduced vision
 Ophthalmoplegia
 Severe frontal headache
 Frontal swelling
 Signs of meningitis
 Neurological signs



Tratamiento con corticoides en RSC sin PN. EPOS 2012.

TÓPICOS

- ❑ **11 estudios categoría 1:**
 - 9 comparan con placebo
 - 1 compara dos dosificaciones
 - 1 compara corticoide + AB / AB
 - No hay estudios que comparen diferentes corticoides tópicos



Beneficio

SISTÉMICOS

- ❑ **27 Publicaciones. Ningún estudio aleatorizado. (Lal y Col.)***
 - Estudios *en combinación con antibióticos y corticoides tópicos* (Tosca2005, Subramamian 2002, Lal 2009)



Mejoría de resultados objetivos y subjetivos

**Lal D, Hwang PH. Oral corticosteroid therapy in chronic rhinosinusitis without polyposis: a systematic review. International forum of allergy & rhinology.2011;1(2):136-43.*

**Tratamiento con corticoides en RSC sin PN.
Recomendaciones basadas en la evidencia.**

CORTICOIDES	Nivel de evidencia	Grado de recomend.
LOCALES		
Mejoran los síntomas y los resultados de los pacientes	1a	A
Su empleo directo en los senos provoca un mayor efecto	1a	A
En los pacientes con cirugía nasosinusal previa tienen un efecto positivo en comparación con aquellos sin cirugía	2a	B
Se asocian sólo con efectos secundarios menores	2a	B
CSIN modernos no tienen una mayor eficacia clínica a los de primera generación (aunque potencialmente menos efectos secundarios)	1a	A
SISTÉMICOS		
Los corticosteroides sistémicos benefician a la RSC sin NP	4	C

Tratamiento con antibióticos en RSC sin PN. EPOS 2012

Corta duración (<4 semanas)

- **No existen estudios controlados con placebo**
- **No diferencias** en las tasas de respuesta y erradicación bacteriana
- **Utilidad en las exacerbaciones con cultivo positivo**
- Nivel de evidencia 2. Grado de Recomendación B

AUTOR	AÑO	ANTIBIÓTICOS	DOSIS	DIAS	N	RESULTADOS
Huck	1993	Cefaclor Amoxicilina	2 x 500 mg 3 x 500 mg	10	15 (RSC)	
Legent	1994	Ciprofloxacino Amox. – Clavul.	2 x 500 mg 3 x 500 mg	9	251	Ciprofloxacino mejor tasa cura 40 días después
Namsyslowsky	2002	Amox. – Clavul. Cefuroxima	3 x 875 mg 2 x 500 mg	14	206	Mayor recaída con cefuroxima

Tratamiento con antibióticos en RSC sin PN

Larga duración (> 4 semanas)

- Macrólidos.
- No existen estudios controlados con otros antibióticos: opción trimetropin –sulfametoxazol*
- Estudios no controlados mejoran la tasa de respuesta
- **Tres estudios aleatorizados con placebo**
- Nivel evidencia 1b, recomendación C. Recomendación A si Ig E normal

	AUTOR	AÑO	AB	DOSIS	SEM	N	RESULTADOS
EPOS 2012	Wallwork	2006	Roxitromicina	150 mg/día	12	64	Subpoblación con IgE N, mejoría de la respuesta
	Videler	2011	Azitromicina	500 mg/sem	12	60	No mejoría de la respuesta (incluye RSC con PN)
LA RINGOSCOPE	Boris** (3º estudio aleatorizado y 1º post- CENS)	2014	Eritromicina (post-CENS)	250 mg/día	12	58	Mejoría endoscópica. No mejora otros parámetros RSC sin PN tendencia a mejora

EPOS 2012. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps

*Videler et al. Long term low dose antibiotics in recalcitrant chronic rhinosinusitis: a retrospective analysis. *Rhinology*, 2012 Mar 50(1):45-55

**Boris R, et al. Controlled trial for long-term low- dose erythromycin after sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2014 Nov 25. doi: 10.1002/lary.25052.

Tratamiento con antibióticos tópicos en la RSC sin PN

- Administración local de altas dosis de concentraciones de AB.
- **Cuatro estudios controlados con placebo.**
- Nivel de evidencia 1b (-) y grado de recomendación A (-)

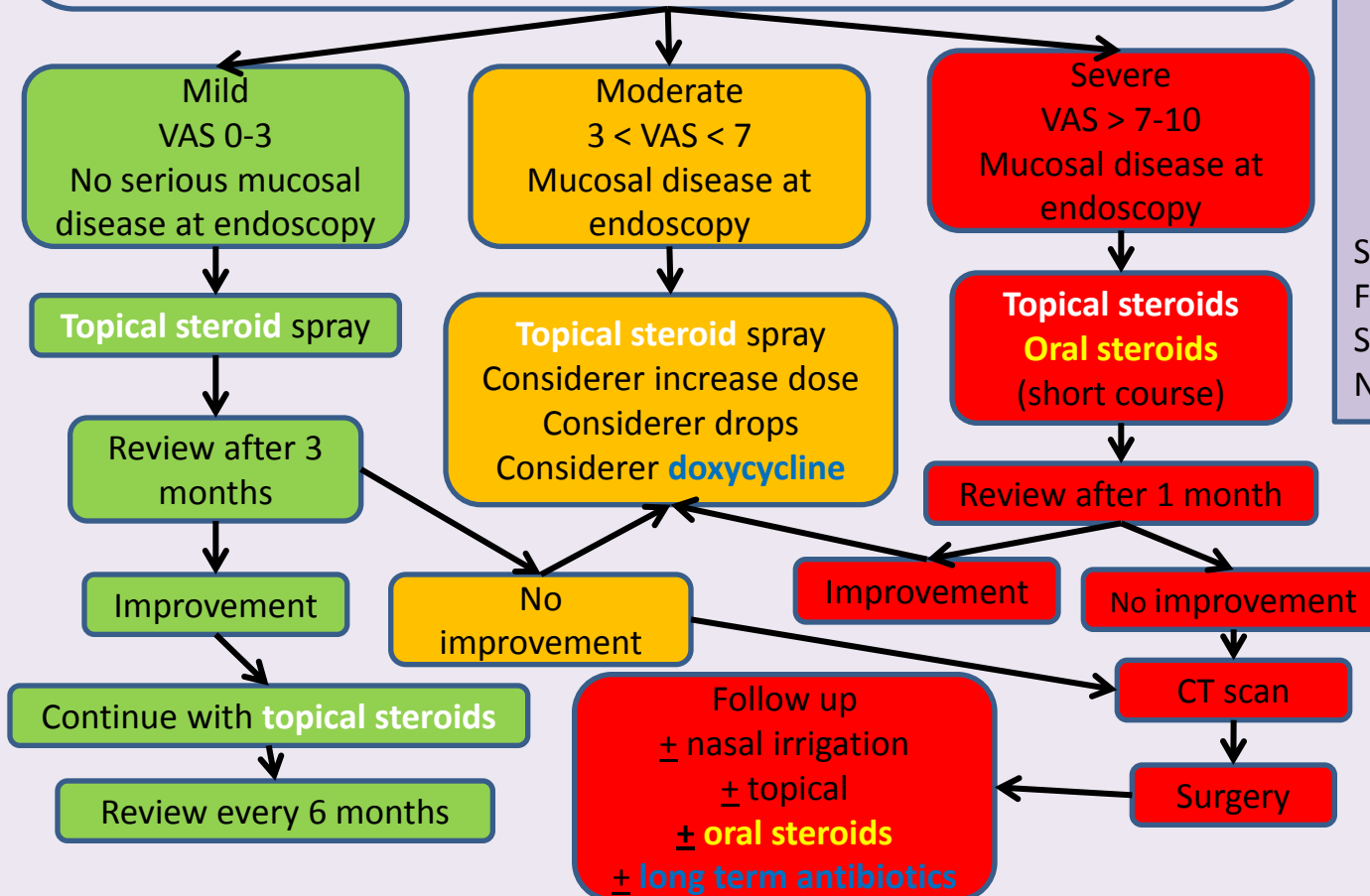
	AUTOR	AÑO	AB	DOSIS	SEM	N	RESULTADOS
EPOS 2012	Sykes	1986	Neomicina (+dexametasona)	4 veces/día	2	50	No beneficio frente a solución salina
	Desrosiers	2001	Tobramicina	80 mg, 3 v. d.	4	20	
	Videler	2008	Bacitrina/colimicina	830 / 640 µgr x ml, 2 v. d.	8	14	
INFECTION AND DRUG RESISTANCE	Jerbis – Bardi S. aureus pre tto.	2012	Mupirocina (irrigaciones)	240 ml, 2 v. d.	4	25	0 – 88.9% cultivos. No diferencias síntomas

Rinosinusitis Crónica con Pólipos (RSC con PN). Tratamiento

CRSwNP management scheme for ENT-specialists

2 symptoms: one of which should be nasal obstruction or discoloured discharge
 ± frontal pain, headache
 ± smell disturbance
 ENT examination including endoscopy (size of polyps)
 Considerer CT scan
 Considerer diagnosis and treatment of co-morbidities

Considerer other diagnosis
 unilateral symptoms
 bleeding
 crusting
 cacosmia
 orbital symptoms
 peri-orbital edema/erythema
 displaced globe
 double or reduced vision
 ophthalmoplegia
 Severe frontal headache
 Frontal swelling
 Signs of meningitis
 Neurological signs



Tratamiento con corticoides en RSC con PN.

TÓPICOS

- ❑ **38 estudios categoría 1:**
 - 34 aleatorizados con placebo
 - 8 comparan dosis
 - 3 comparan esteroides entre sí
 - 3 comparan corticoides frente a ninguna intervención



SISTÉMICOS

- ❑ **5 estudios controlados con placebo** (Vaidyanathan 2011, Van Zele 2010, Rupa 2010, Kirtsreepakul 2010 e Hissaria 2006)
- ❑ **3 estudios aleatorizados / No tratamiento** (Martínez - Antón 2008, Benítez 2006 y Alobid 2006)



- **Mejoran los síntomas nasales y el flujo nasal**
- **Disminuyen el tamaño de los pólipos**

- **Disminuyen la recurrencia tras la CENS**

Poetker. Oral corticosteroids in the management of adult chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. Int Forum Allergy Rhinol. Epub August 7, 2012.

Tratamiento con corticoides en RSC con PN. Recomendaciones basadas en la evidencia.

CORTICOIDES	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
LOCALES		
Mejoran los síntomas y los resultados de los pacientes	1a	A
La utilización post-cirugía provoca un mayor efecto	1a	A
Las medidas objetivas de la respiración nasal mejoran	1a	A
Se asocian sólo con efectos secundarios menores	2b	B
CSIN modernos no tienen una mayor eficacia clínica a los de primera generación (aunque potencialmente menos efectos secundarios)	1a	A
SISTEMICOS		
Los corticoides sistémicos benefician a la RSC con NP pero por un tiempo limitado	1a	A

Tratamiento con antibióticos en RSC con PN. EPOS 2012

Corta duración (<4 semanas)

- 2 estudios controlados con placebo.
- Recomendación C. Recomendación A en postoperatorio

AUTOR	AÑO	AB	DURAC.	N	RESULTADOS	NIVEL EVIDENCIA
Schalek (CENS S. aureus positivo)	2009	AB antiestafilococo (Quinolonas Amoxi-Clavul Cotrimoxazol)	3 sem	23	Mejores resultados sin significación estadística	1b (-)
Van Zele	2010	Metilprednisolona + Doxiciclina (100 mg/día)	3 sem	47	Reduce tamaño pólipos y rinorrea No mejoría de otros parámetros	1b

Tratamiento con antibióticos en RSC con NP. EPOS 2012

Larga duración (> 4 semanas)

- Tres estudios **no controlados** donde se menciona el tamaño del pólipo.
- Efecto moderado que parece de mayor duración que con corticoides sistémicos.
- Nivel de evidencia 3. Recomendación C. **Son necesarios más estudios**

AUTOR	AÑO	AB	DOSIS (mg/día)	TIEMPO (meses)	N	RESULTADOS
Yamada	2000	Claritromicina	400	3	20	Reducción pólipos Disminución IL8
Ichimura	1996	Roxitromicina	150	2	40	Reducción pólipos
Suzuki	1997	Roxitromicina	150	4 a 11	12	Mejoría aireación TC Disminución IL 8

Sintetiza las revisiones con recomendación basadas en la evidencia sobre Rinosinusitis Crónica publicadas en el *International Forum of Allergy and Rhinology*, entre 2011 y 2014

	FUERTE RECOMENDACIÓN	RECOMENDACIÓN	OPCIÓN	NO USAR
Corticoides tópicos estándar	SON MUY RECOMENDABLES	EN CURAS POSTOPERATORIAS		
Corticoides tópicos no estandarizados			OPCIÓN EN CASOS SEVEROS	
Corticoides sistémicos RSC con PN	EN CORTOS PERÍODOS	SON RECOMENDABLES		
Corticoides sistémicos RSC sin PN			PUEDEN SER UNA OPCIÓN	NO USAR EN PERÍODO PERIOPERATORIO
Terapia antibacteriana oral			SON UNA OPCIÓN < 3 SEMANAS (no macrólidos)	NO USAR > 3 SEMANAS (excepto macrólidos)
Antibióticos macrólidos			PUEDEN SER UNA OPCIÓN	
Antibacterianos intravenosos				NO UTILIZAR EN RSC NO COMPLICADAS
Antibacterianos tópicos				NO UTILIZAR
Antibióticos			EN CURAS POSTOPERATORIAS	

Orlandi RR, Smith TL, Marple BF, et al. Update on evidence-based review with recommendations in adult chronic rhinosinusitis

Int Forum Allergy Rhinol. 2014;4: S1–S15

CONCLUSIONES

- Los **corticoides tópicos** son la primera opción de tratamiento en la Rinosinusitis Crónica con y sin pólipos
- Los **corticoides orales** benefician a la RSC con PN por tiempo limitado y no hay evidencia suficiente para su utilización en RSC sin PN
- Los **antibióticos utilizados en pauta de corta duración** tienen utilidad en exacerbaciones con cultivo positivo en la RSC sin PN y no hay datos suficientes para recomendar su uso en RSC con PN
- Los **antibióticos utilizados en pauta de larga duración** deben reservarse a pacientes sin mejoría clínica con corticoides tópicos, especialmente en no alérgicos con Ig E normal
- Los **antibióticos tópicos** no pueden ser recomendados en el tratamiento de la RSC

Gracias por su atención

YEscamilla@tauli.cat