

Manejo de la rinosinusitis crónica en pacientes con fibrosis quística

Management of chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis

Mauricio Silva C¹, Constanza Valdés P¹.

RESUMEN

La rinosinusitis crónica es una patología que se presenta en pacientes con fibrosis quística y se asocia a la expresión de numerosos genes que determinan una alteración en la secreción de cloro del canal CFTR e hiperplasia de las glándulas submucosas del epitelio sinusal. En este artículo se efectúa una revisión acerca de las indicaciones y distintas alternativas de cirugía endoscópica nasal para la rinosinusitis crónica en pacientes con fibrosis quística. Se realizó una búsqueda de artículos en PubMed, la biblioteca de Cochrane y en SciELO con fecha de publicación hasta el año 2014, en los que se trata específicamente la rinosinusitis crónica asociada a fibrosis quística.

Palabras clave: Rinosinusitis crónica, fibrosis quística, cirugía endoscópica nasal.

ABSTRACT

Chronic sinusitis is a condition that occurs in patients with cystic fibrosis and is associated with the expression of numerous genes that determine an alteration in the secretion of chloride channel CFTR and hyperplasia of submucosal glands sinus epithelium. This article reviews about the indications and alternatives of endoscopic nasal surgery for chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis. Searches were performed in PubMed, Cochrane Library, and SciELO with a publication date until 2014, specifically chronic rhinosinusitis associated with cystic fibrosis.

Key words: Chronic rhinosinusitis, cystic fibrosis, nasal endoscopic surgery.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente en raza blanca, con una incidencia de 1:3.000 en el población de raza caucásica¹. Esta enfermedad se debe a la mutación de un solo gen que codifica la proteína reguladora

de la conductancia transmembrana (CFTR), ubicado en la región q31 del brazo largo del cromosoma 7², cuya consecuencia es una concentración electrolítica anormal en la secreción exocrina. Dado que provoca un trastorno en el transporte de cloro y sodio en las células de los epitelios, se genera una secreción viscosa en pulmones, páncreas, hígado,

¹ Médico del Servicio de Otorrinolaringología, Hospital del Salvador.

intestino y aparato reproductivo³, lo que se traduce en la sintomatología clínica de estos pacientes.

Se han descrito más de 1.600 mutaciones de la secuenciación del gen de CFTR y en secuencias de ARN mensajero. Las mutaciones son clasificadas en 6 categorías de acuerdo con los mecanismos que se creen que están involucrados. Las primeras tres clases están relacionadas con fenotipos más severos^{4,5}. Dentro de las mutaciones clase II está la mutación F508 (delección de la fenilalanina en la posición 508) que es la mutación más frecuente, cerca del 70%; en Chile tiene una frecuencia de 50%^{6,7}. Dado la gran cantidad de defectos genéticos se describe una variación en la expresión fenotípica lo que genera un espectro de enfermedad.

En nuestro país la FQ tiene una incidencia aproximada de 1/8.000 a 1/10.000 en recién nacidos vivos, lo que significa aproximadamente 30 casos nuevos por año. La sobrevida media en los países desarrollados supera los 30 años, cifra que aún está lejos de alcanzarse en Chile¹. A pesar de esto tanto y debido a la implementación en el sector público del Programa Nacional de FQ desde el año 2003, a su posterior inclusión en las Garantías Explícitas en Salud en el año 2007, lo que ha permitido financiar su tratamiento de alto costo en el sector público. Esto ha aumentado la sobrevida de estos pacientes, aumentando la proporción de mayores de 15 años y ha habido una reducción en la edad de diagnóstico ingresados al programa desde el año 2006 en adelante¹.

Las manifestaciones clínicas son multisistémicas afectando intestino, pulmones, glándulas sudoríparas, vesícula, tracto genital masculino y cavidades perinasales (CPN). Existe una alta incidencia de compromiso de las cavidades paranasales en pacientes con FQ, con un porcentaje mayor al 90% en la población pediátrica^{8,9}. La inflamación crónica del epitelio de la vías respiratoria, especialmente de las cavidades paranasales y la infección bacteriana secundaria, lleva a una inflamación crónica, hiperplasia y metaplasia celular con la consecuente pérdida de células ciliadas¹⁰. Estos factores contribuyen a la obstrucción de senos resultando en ectasia del mucus y en la reinfección. Además, existe una alta prevalencia de pólipos nasales, los que se desarrollan en un tiempo variable entre los 5 y 20 años^{9,10}. Si bien las manifestaciones en CPN es una causa poco común de morbilidad de

esta enfermedad, puede precipitar y empeorar la enfermedad pulmonar, que constituye la principal causa de morbilidad^{11,12}.

OBJETIVO

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de la literatura para evaluar la indicación, utilidad del tratamiento quirúrgico endoscópico de la rinosinusitis crónica y las técnicas quirúrgicas más adecuadas para este grupo de pacientes.

RINOSINUSITIS CRÓNICA EN FIBROSIS QUÍSTICA

A nivel respiratorio alto la disminución del *clearance* mucociliar debido al moco altamente viscoso, produce obstrucción de los ostium de drenaje, generando hipoxia, edema de la mucosa, diskinesia ciliar secundaria lo que favorece la colonización y crecimiento bacteriano. Hasta 100% de los pacientes con FQ presentan compromiso de la mucosa rinosinusal, ya sea clínica o radiológicamente^{9,13}. La presencia de pólipos nasales es alta, con una frecuencia variable de 7%-48%¹⁴. La sintomatología es similar a los pacientes sin fibrosis quística, pero los pacientes con fibrosis quística tienden a subdeclarar los síntomas de RSC¹⁴⁻¹⁶. En la tomografía computarizada se encuentra característicamente poco desarrollo o hipoplasia de las CPN, esclerosis ósea, medialización de la pared lateral del maxilar, agenesia del seno frontal y opacificación etmoidomaxilar¹⁷⁻²⁰. Además la presencia de mucocelos en niños con FQ es frecuente y la presencia de éste debe hacer sospechar esta patología^{4,21}.

MICROBIOLOGÍA

En una primera instancia se colonizan por *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*, luego son colonizados por bacterias gram negativas: *Pseudomonas aeruginosa*, complejo *Burkholderia cepacia*, y *Achromobacter xylosoxidans*¹².

Los cultivos de CPN y de lavados broncoalveolares tienen una concordancia de hasta 80%^{3,22,23}.

Esto nos hace pensar en que las CPN sirven de reservorio de patógenos y podrían ser responsable de exacerbaciones tanto pulmonares como sinusales, lo que subraya la importancia de mantener las cavidades nasales limpias.

La colonización e infección por *S aureus* y *pseudomonas* en el tracto respiratorio bajo está asociado con cuadros pulmonares más severos y peor sobrevida, así como también complicaciones severas en trasplantados pulmonares. La *pseudomonas* también ha sido considerada factor de riesgo para el desarrollo de pólipos nasales en pacientes con FQ y en pacientes con trasplante pulmonar²⁴. Junto con bacterias se han aislado también hongos siendo las más frecuente *Cándida sp*^{23,25}.

La teoría de la vía aérea unificada sugiere que los procesos de enfermedad de las vías respiratorias superiores pueden influir en la de la vía aérea inferior, y viceversa²⁶, es por esto que el tratar las infecciones de las CPN es de suma importancia.

TRATAMIENTO DE LA RINOSINUSITIS CRÓNICA

El manejo de la FQ no está exento de dificultades y plantea un gran desafío para el clínico, el manejo de estos pacientes debe ser siempre en un equipo multidisciplinario, en que el otorrinolaringólogo debe ser parte de este equipo.

El manejo médico incluye lavados nasales que ayudan a limpiar mecánicamente las secreciones²⁷⁻³², corticoides tópicos que disminuyen inflamación produciendo un efecto positivo en la calidad de vida de los pacientes³³⁻³⁵, el uso de antibióticos tópicos que presentan menos efectos adversos sistémicos y mayor llegada a las CPN, ayudarían a disminuir los síntomas y mejoran los puntajes endoscópicos, antibióticos orales y desoxirribonucleasa humana recombinante (alfa-dornasa) que hidroliza y reduce el largo de los polímeros de ADN lo que ayuda a reducir la viscosidad de las secreciones.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Alrededor de 10%-20% de los pacientes con FQ requieren eventualmente cirugía sinusal²⁴. La evaluación de la efectividad de la cirugía es variable

según los distintos estudios, esto debido a lo disímil de los resultados evaluados. Los resultados más evaluados poscirugía son los síntomas, hallazgos endoscópicos posquirúrgicos, función pulmonar, calidad de vida y número de cirugías de revisión, entre otros^{22,36-39}. Cuando se analizan los resultados quirúrgicos con respecto a sintomatología, calidad de vida y puntajes endoscópicos se ha demostrado mejoría significativa en éstos^{38,39}. Y si bien la mayoría de los artículos muestran que la cirugía no modifica significativamente la función pulmonar, existen razones para pensar que los pacientes se podrían beneficiar de ésta a pesar de ser pacientes asintomáticos desde el punto de vista sinusal. La teoría de la vía aérea unificada^{40,41}, adquiere validez ya que el tratamiento de la rinosinusitis crónica disminuye la severidad del asma⁴². Por otra parte la presencia de gérmenes concordantes en cultivos de lavado bronquialveolar y CPN, hace pensar que las CPN son un reservorio para infecciones pulmonares^{3,12}.

Las indicación quirúrgica de estos pacientes ha evolucionado, actualmente incluye pacientes con rinosinusitis crónica sintomáticos que no han respondido a tratamiento médico máximo, búsqueda de foco infeccioso en pacientes que han presentado cultivos de vía aérea inferior repetidamente positivos, pacientes que han presentado disminución de la función pulmonar (>10%) a pesar de tratamiento antibiótico intensivo y pacientes recientemente trasplantados (idealmente antes del primer año posoperatorio)^{12,36,37,43,44}.

Históricamente, la cirugía incluía abordajes externos de las CPNs, sin embargo con el advenimiento de la cirugía endoscópica nasal (CEN) en los años ochenta estas cirugías fueron siendo reemplazadas. Esta debe incluir polipectomía, antrostomía maxilar ampliada hasta el piso de la fosa nasal, etmoidectomía anterior y posterior, esfenoideotomía y apertura amplia del seno frontal.

La antrostomía maxilar ampliada incluye la remoción completa de la pared medial del maxilar y marsupialización del seno maxilar dentro de la cavidad nasal manteniendo la cabeza del cornete inferior y el sistema lagrimal^{45,46}.

La recurrencia de los síntomas poscirugía es alta en los primeros años, algunos autores describen sobre el 50%, por lo que muchos pacientes necesitarán una nueva cirugía. Incluso algunos au-

tores han propuesto realizar un Lothrop endoscópico modificado (MELP) en pacientes con FQ con enfermedad del frontal que fallaron a una cirugía endoscópica funcional estándar⁴⁷, lo que mejoraría el drenaje y el lavado del frontal y actualmente está en discusión si este procedimiento se podría indicar en una primera cirugía en estos pacientes⁴⁸.

El óptimo manejo de la rinosinusitis crónica (RSC) en FQ aún no ha sido establecida. Se requieren de más estudios para evaluar la efectividad global y los resultados a largo plazo de una CEN de rutina versus una ampliada y a la vez definir si estos procedimientos deben ser de primera línea en pacientes portadores de FQ, como por ejemplo el MELP.

Es importante destacar que la cirugía endoscópica en estos pacientes es segura⁴⁹ y no se han observado alteraciones en el crecimiento facial en población pediátrica⁵⁰.

DISCUSIÓN

La revisión de la literatura apoya el rol potencial del uso de la cirugía endoscópica en pacientes con RSC con FQ. Una revisión sistemática demostró que la cirugía para adultos y pacientes pediátricos con FQ con RSC muestran mejoría clínica principalmente en los síntomas nasosinusales, hallazgos endoscópicos e imagenológicos³⁹. Algunos autores recomiendan cirugía conservadora mientras otros proponen ser más agresivos. Estos últimos avalados por alta tasa de recidiva de la enfermedad y la baja tasa de curación. Los estudios disponibles al respecto son bastante heterogéneos en la intervención estudiada, incluyen pacientes con distinto grado de enfermedad y los resultados evaluados son disímiles. En una revisión sistemática, McDonald y col. demostraron que la CEN en los pacientes con FQ es segura, produce beneficios sintomáticos, pero no mejora necesariamente la función pulmonar³⁸. Si bien en la literatura está bien establecido las indicaciones, utilidad y manejo perioperatorio de la CEN en pacientes portadores de RSC, estas indicaciones no son siempre extensibles a RSC con FQ, debido a que en estos pacientes uno de los objetivos de la cirugía es erradicar el foco de infección.

Futuros estudios prospectivos, evaluando calidad de vida, escala de evaluación de los síntomas y hallazgos endoscópicos con puntajes validados,

son necesarios para aclarar aún más el papel de la CEN en el tratamiento de la rinosinusitis crónica en pacientes con FQ.

CONCLUSIÓN

La fibrosis quística es una enfermedad crónica con expectativas de vida cada vez más alta que requiere una vigilancia a largo plazo y que constituye un verdadero desafío para el clínico. Esta patología requiere un enfoque integral y manejo multidisciplinario. Las indicaciones de cirugía corresponden a pacientes con fracaso a tratamiento médico máximo con persistencia de sus síntomas y consecuente mala calidad de vida, búsqueda de foco infeccioso y pacientes recientemente trasplantados.

A la fecha existe limitada evidencia de alto nivel que indique cuáles son las mejores conductas quirúrgicas en este grupo de pacientes. Pero debido a la fisiopatología de la enfermedad es lógico plantearse en la primera cirugía un enfoque ampliado en que la cirugía permita una buena ventilación y drenaje de todas las cavidades dado la alta tasa de recurrencia y necesidad de cirugía de revisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. GRUPO TÉCNICO PdFQs. Programa Nacional de Fibrosis Quística. Orientaciones Programáticas para Diagnóstico y Tratamiento 2012. 2012; http://respiratorio.minsal.cl/pdf/fibrosis/adulto/guia_clinica_fq_2012.pdf.
2. KEREM B, ROMMENS JM, BUCHANAN JA, ET AL. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245(4922): 1073-80.
3. GODOY JM, GODOY AN, RIBALTA G, LARGO I. Bacterial pattern in chronic sinusitis and cystic fibrosis. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2011; 145(4): 673-6.
4. CHAABAN MR, KEJNER A, ROWE SM, WOODWORTH BA. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2013; 27(5): 387-95.
5. ZIELENSKI J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases* 2000; 67(2): 117-33.

6. LAY-SON G VM, PUGA A, MANQUE P, REPETTO G. Secuenciación del gen CFTR en un grupo de pacientes chilenos con fibrosis quística. *Rev Chil Pediatr* 2014; 85(4): 448-54.
7. FERNÁNDEZ P, LABARCA G. [Cystic fibrosis in adults: experience of a national reference center]. *Revista Médica de Chile* 2012; 140(7): 841-6.
8. GENTILE VG, ISAACSON G. Patterns of sinusitis in cystic fibrosis. *The Laryngoscope* 1996; 106(8): 1005-9.
9. FEUILLET-FIEUX MN, LENOIR G, SERMET I, ET AL. Nasal polyposis and cystic fibrosis(CF): review of the literature. *Rhinology* 2011; 49(3): 347-55.
10. GYSIN C, ALOTHMAN GA, PAPSIN BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatric Pulmonology* 2000; 30(6): 481-9.
11. CHANG EH. New insights into the pathogenesis of cystic fibrosis sinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014; 4(2): 132-7.
12. AANAES K. Bacterial sinusitis can be a focus for initial lung colonisation and chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2013; 12 Suppl 2: S1-20.
13. GUTIÉRREZ C, RIBALTA G, LARGO I. Retrospective analysis of chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2012; 63(4): 286-91.
14. ROBERTSON JM, FRIEDMAN EM, RUBIN BK. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9(3): 213-9.
15. BONESTROO HJ, DE WINTER-DE GROOT KM, VAN DER ENT CK, ARETS HG. Upper and lower airway cultures in children with cystic fibrosis: do not neglect the upper airways. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2010; 9(2): 130-4.
16. WATELET JB, VAN CAUWENBERGE P, BACHERT C. Rhinological aspects of cystic fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55(6): 475-7.
17. ORLANDI RR, WIGGINS RH, 3RD. Radiological sinonasal findings in adults with cystic fibrosis. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2009; 23(3): 307-11.
18. WOODWORTH BA, AHN C, FLUME PA, SCHLOSSER RJ. The delta F508 mutation in cystic fibrosis and impact on sinus development. *Am J Rhinol* 2007; 21(1): 122-7.
19. NISHIOKA GJ, COOK PR, MCKINSEY JP, RODRÍGUEZ FJ. Paranasal sinus computed tomography scan findings in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1996; 114(3): 394-9.
20. BRIHAYE P, CLEMENT PA, DAB I, DESPRECHIN B. Pathological changes of the lateral nasal wall in patients with cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; 28(2-3): 141-7.
21. ALVAREZ RJ, LIU NJ, ISAACSON G. Pediatric ethmoid mucocoeles in cystic fibrosis: long-term follow-up of reported cases. *Ear Nose Throat J* 1997; 76(8): 538-9, 543-536.
22. MOSS RB, KING VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121(5): 566-72.
23. WISE SK, KINGDOM TT, MCKEAN L, DEL GAUDIO JM, VENKATRAMAN G. Presence of fungus in sinus cultures of cystic fibrosis patients. *Am J Rhinol* 2005; 19(1): 47-51.
24. VITAL D, HOLZMANN D, BOEHLER A, HOFER M. Chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a risk factor for nasal polyposis after lung transplantation. *Transplantation* 2013; 95(12): 1548-53.
25. HAASE G, SKOPNIK H, GROTEN T, KUSENBACH G, POSSELT HG. Long-term fungal cultures from sputum of patients with cystic fibrosis. *Mycoses* 1991; 34(9-10): 373-6.
26. TOS M. Distribution of mucus producing elements in the respiratory tract. Differences between upper and lower airway. *Eur J Respir Dis Suppl* 1983; 128 (Pt 1): 269-79.
27. ACHILLES N, MOSGES R. Nasal saline irrigations for the symptoms of acute and chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13(2): 229-35.
28. BURTON MJ, EISENBERG LD, ROSENFELD RM. Extracts from The Cochrane Library: Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology--Head And Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2007; 137(4): 532-4.
29. DONALDSON SH, BENNETT WD, ZEMAN KL, KNOWLES MR, TARRAN R, BOUCHER RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med* 2006; 354(3): 241-50.
30. ELKINS MR, ROBINSON M, ROSE BR, ET AL. A

- controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 354(3): 229-40.
31. HARVEY R, HANNAN SA, BADIA L, SCADDING G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007(3): CD006394.
 32. RATJEN F. Inhaled hypertonic saline produces small increases in lung function in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2006; 149(1): 142.
 33. COSTANTINI D, DI CICCIO M, GIUNTA A, AMABILE G. Nasal polyposis in cystic fibrosis treated by beclomethasone dipropionate. *Acta Univ Carol Med (Praha)* 1990; 36(1-4): 220-1.
 34. HADFIELD PJ, ROWE-JONES JM, MACKAY IS. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Rhinology* 2000; 38(2): 63-5.
 35. BEER H, SOUTHERN KW, SWIFT AC. Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 4: CD008253.
 36. AANAES K, JOHANSEN HK, SKOV M, ET AL. Clinical effects of sinus surgery and adjuvant therapy in cystic fibrosis patients - can chronic lung infections be postponed? *Rhinology* 2013; 51(3): 222-30.
 37. AANAES K, VON BUCHWALD C, HJULER T, SKOV M, ALANIN M, JOHANSEN HK. The effect of sinus surgery with intensive follow-up on pathogenic sinus bacteria in patients with cystic fibrosis. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2013; 27(1): e1-4.
 38. MACDONALD KI, GIPSMAN A, MAGIT A, ET AL. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis of pulmonary function. *Rhinology* 2012; 50(4): 360-9.
 39. LIANG J, HIGGINS TS, ISHMAN SL, BOSS EF, BENKE JR, LIN SY. Surgical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013; 3(10): 814-22.
 40. MELTZER EO, SZWARCBERG J, PILL MW. Allergic rhinitis, asthma, and rhinosinusitis: diseases of the integrated airway. *J Manag Care Pharm* 2004; 10(4): 310-7.
 41. BACHERT C, VIGNOLA AM, GEVAERT P, LEYNAERT B, VAN CAUWENBERGE P, BOUSQUET J. Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24(1): 19-43.
 42. AL BADAAL Y, VALDES CJ, SAMAHA M. Outcomes and cost benefits of functional endoscopic sinus surgery in severely asthmatic patients with chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol* 2014; 128(6): 512-7.
 43. JOHANSEN HK, AANAES K, PRESSLER T, ET AL. Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2012; 11(6): 525-31.
 44. VITAL D, HOFER M, BOEHLER A, HOLZMANN D. Posttransplant sinus surgery in lung transplant recipients with cystic fibrosis: a single institutional experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270(1): 135-9.
 45. VIRGIN FW, ROWE SM, WADE MB, ET AL. Extensive surgical and comprehensive postoperative medical management for cystic fibrosis chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2012; 26(1): 70-5.
 46. CHO DY, HWANG PH. Results of endoscopic maxillary mega-antrostomy in recalcitrant maxillary sinusitis. *Am J Rhinol* 2008; 22(6): 658-62.
 47. JABEROO MC, PULIDO MA, SALEH HA. Modified Lothrop procedure in cystic fibrosis patients: does it have a role? *J Laryngol Otol* 2013; 127(7): 666-9.
 48. BASSIOUNI A, NAIDOO Y, WORMALD PJ. When FESS fails: the inflammatory load hypothesis in refractory chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope* 2012; 122(2): 460-6.
 49. SCHULTE DL, KASPERBAUER JL. Safety of paranasal sinus surgery in patients with cystic fibrosis. *The Laryngoscope* 1998; 108(12): 1813-5.
 50. VAN PETEGHEM A, CLEMENT PA. Influence of extensive functional endoscopic sinus surgery (FESS) on facial growth in children with cystic fibrosis. Comparison of 10 cephalometric parameters of the midface for three study groups. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70(8): 1407-13.

Dirección: Mauricio Silva C.
 Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Del Salvador.
 Avenida Salvador 364. Providencia. Santiago.
 E mail: msilvacar@yahoo.es