



Beneficios de los macrólidos en la rinosinusitis crónica con y sin
pólipos: Revisión sistemática de la literatura

Autor:

Juan José Fuentes Alzate

Ingrid Eliana Pulido Dueñas

Director

Dr. Nelson Alexis Delgado Salazar

Dr. Daniel Alejandro Buitrago Medina

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Especialista en Otorrinolaringología

Bogotá D.C. - Colombia

2024

Beneficios de los macrólidos en la rinosinusitis crónica con y sin pólipos: Revisión sistemática de la literatura

Autor

Juan José Fuentes Alzate

Ingrid Eliana Pulido Dueñas

Tutores

Dr. Nelson Alexis Delgado Salazar

Dr. Daniel Alejandro Buitrago Medina

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Especialización en Otorrinolaringología

Universidad del Rosario

Bogotá D.C. - Colombia

2024

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Revisión de la eficacia del uso de macrólidos en el manejo de la rinosinusitis crónica con y sin pólipos

Instituciones participantes: Universidad del Rosario y Hospital Universitario Mayor Mederi

Tipo de investigación: Revisión sistemática de la literatura

Investigadores principales: Juan José Fuentes Alzate e Ingrid Eliana Pulido Dueñas

Investigadores asociados: Ninguno

Asesor clínico o temático: Dr. Nelson Alexis Delgado Salazar

Asesor metodológico: Dr. Daniel Alejandro Buitrago Medina

Contenido

1. Introducción	7
2. Marco Teórico	8
3. Pregunta de investigación	8
4. Desenlace principal (Objetivo general)	9
4.1. Desenlaces secundarios (Objetivos específicos)	9
5. Métodos	9
5.1. Criterios de inclusión	9
5.2. Criterios de exclusión	10
5.3. Tipos de estudios	10
5.3.1. Tipo de participantes	10
5.3.2. Tipo de intervención	10
5.3.3. Tipo de comparador	10
5.3.4. Tipo de medidas de resultados	10
5.4. Metodología para identificar los estudios	10
5.4.1. Términos de búsqueda para población/problema	10
5.4.2. Términos de búsqueda para intervención	10
5.4.3. Términos de búsqueda para resultados	10
5.5. Fuentes de consulta	11
5.6. Extracción de datos	11
5.7. Evaluación de calidad de los estudios	11
5.8. Plan de análisis	12
5.9. Sesgo de publicación	12
6. Resultados	12
7. Conclusiones	14
8. Administración del proyecto	15
9. Referencias	16
10. Anexos	20

Resumen

Introducción: La rinosinusitis crónica es un espectro de condiciones que se caracteriza por la inflamación de la mucosa nasal y de los senos paranasales por más de 12 semanas que puede presentarse con o sin pólipos nasales, con una prevalencia anual a nivel global de 6-15% (1). Su manejo inicial es médico y sintomático y en caso de falla terapéutica o mala tolerancia al mismo, se considera manejo quirúrgico.

Objetivo: Este estudio se realiza con la intención de evaluar la eficacia de los macrólidos que a bajas dosis y en manejo prolongado presenta efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, beneficioso como manejo de primera línea o adyuvante en los pacientes con rinosinusitis crónica.

Metodología: Revisión sistemática de la literatura que incluirá ensayos clínicos, estudios observacionales analíticos (estudio de cohortes y casos y controles) que serían evaluados basándose en los criterios de inclusión y exclusión. Posteriormente, se realizará una extracción de datos cuantitativos y cualitativos de los estudios que cumplan con los criterios de inclusión. A estos datos se realizará un análisis con el fin de obtener resultados cuantitativos y cualitativos..

Resultados: Se incluyeron 35 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión. Respecto a los datos cualitativos, se tomo información sobre la edad de los pacientes, el sexo, el tipo de macrolido usado, la dosis y el tiempo de tratamiento. Respecto a los datos cuantitativos, se evidenció que los macrólidos reducen los resultados de escalas subjetivas de severidad como la SNOT-20 y SNOT-22. De la misma forma, también reduce los valores en escalas numéricas de severidad tanto endoscópica como imagenológica.

Conclusiones: En esta revisión sistemática de la literatura se pudo comprobar la utilidad que tienen los macrólidos en la terapia médica de la rinosinusitis crónica con o sin pólipos, debido a los cambios evidenciados en las escalas cualitativas, cuantitativas y los hallazgos adicionales (eosinofilia sérica, tiempo de tránsito de sacarina, entre otros).

Palabras claves: Rinosinusitis crónica, pólipos nasales, macrólidos, lavados nasales, corticoides intranasales.

Abstract

Introduction: Chronic rhinosinusitis is a spectrum of conditions characterized by inflammation of the nasal mucosa and paranasal sinuses for more than 12 weeks that may occur with or without nasal polyps, with an annual global prevalence of 6-15% (1). Its initial management is medical and symptomatic and in case of therapeutic failure or poor tolerance to it, surgical management is considered.

Objective: This study is carried out with the intention of evaluating the efficacy of macrolides that at low doses and in prolonged management present anti-inflammatory and immunomodulatory effect, beneficial as first-line or adjuvant management in patients with chronic rhinosinusitis.

Methodology: Systematic review of the literature that includes clinical trials, analytical observational studies (cohort and case-control studies) that will be evaluated based on the inclusion and exclusion criteria. Subsequently, qualitative and quantitative data extraction will be carried out from the studies that meet the inclusion criteria. These data will be analyzed in order to obtain qualitative and quantitative data.

Results: 35 articles that met the inclusion criteria were included. Regarding the qualitative data, information was taken on the age of the patients, sex, type of macrolide used, dose and treatment time. Regarding the quantitative data, it is evident that macrolides reduce the results of subjective severity scales such as SNOT-20 and SNOT-22. Likewise, they also reduce the values on numerical severity scales, both endoscopic and imaging.

Conclusions: In this systematic review of the literature, the usefulness of macrolides in the medical therapy of chronic rhinosinusitis with or without polyps was confirmed, due to the changes evidenced in the qualitative and quantitative scales and additional findings (serum eosinophilia, saccharin transit time, among others).

Key words: chronic rhinosinusitis, nasal polyps, macrolides, nasal lavage, intranasal corticosteroids.

Introducción

Antecedentes

¿Por qué es importante hacer ésta revisión?

La rinosinusitis crónica es un espectro de condiciones que se caracteriza por inflamación de la mucosa nasal y de los senos paranasales por más de 12 semanas que puede estar asociada a la aparición de pólipos nasales asociado a 2 o más síntomas tales como obstrucción nasal, secreción nasal, dolor o presión nasal y reducción o pérdida del olfato (1).

Esta condiciones es muy común en la población, tanto así que afecta a adultos y a niños. Se estima que la prevalencia anual a nivel global es de 6-15% y usualmente es secundario a una infección viral del tracto respiratorio superior previo al inicio de los síntomas de rinosinusitis (1). Se estima que 1 de cada 8 adultos sufre de rinosinusitis crónica y que su prevalencia puede variar según la localización geográfica (2). En Estados Unidos, se presenta entre el 1 a 7% de la población, en Asia entre un 5 a 10%, en Europa entre el 2 al 16% y en Colombia entre un 10 al 25% (3).

En Colombia, la prevalencia reportada de rinosinusitis crónica es de entre 6-7% de pacientes pediátricos que asisten a consulta por infección de las vías respiratorias superiores (4). A pesar de estos datos, en muchas ocasiones, estos pacientes no son diagnosticados o reciben manejos inadecuados.

Así mismo, por su alta prevalencia, esta enfermedad implica una alta carga para los diferentes sistemas de salud, ya que en muchas ocasiones requiere manejo crónico (1). Tanto es así, que en Estados Unidos se estima que el costo del manejo de esta se encuentra cerca de los 11 billones de dólares (2). En Colombia, es difícil determinar el costo que tiene esta enfermedad para el sistema de salud.

La etiología de esta enfermedad es multifactorial, ya que en su fisiopatología están involucrados tanto alteraciones de la respuesta inmune adaptativa de la persona afectada como factores ambientales y exposicionales (1). Debido a la complejidad de la patogenia de esta condición, la guía EPOS (The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) de 2020 consideró que la rinosinusitis crónica se puede dividir en 2 grandes grupos, rinosinusitis crónica primaria y rinosinusitis crónica secundaria (1). De la misma forma, en cada grupo podemos encontrar subclasificaciones, algunas que se asocian a pólipos nasales y otras que no. Esta clasificación tiene relevancia clínica ya que permite dilucidar mejor los mecanismos involucrados y permite dirigir una terapia más individualizada.

De igual forma, la guía Euforea habla sobre la rinitis alérgica y menciona cuales son sus implicaciones en la fisiopatología de la rinosinusitis crónica (5). A partir de esto, propone algoritmos de manejo, tanto en adultos como en niños, que tienen relevancia al momento de tomar alguna conducta en un paciente con rinosinusitis crónica.

A pesar de las investigaciones que se han realizado en los años recientes y de que se ha buscado estandarizar el manejo en diferentes guías de práctica clínica, existen vacíos en el conocimiento sobre el uso de algunas terapias, como los antibióticos. Tanto es así, que se estima que la rinosinusitis crónica es la quinta causa de uso de antibióticos en el mundo (2), a pesar de que en muchas ocasiones no es necesario el uso de este tipo de medicamentos.

Los macrólidos son un grupo de antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas bacterianas al bloquear el funcionamiento de la subunidad 50S del ribosoma bacteriano (6). Además de este efecto antimicrobiano, se ha encontrado que estos medicamentos presentan efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores (5,6). Teniendo en cuenta estos efectos, consideramos que los macrólidos podrían tener un beneficio importante en el manejo de una entidad multifactorial como lo es la rinosinusitis crónica.

Por lo mencionado previamente, se decide realizar el presente estudio con el objetivo de revisar y evaluar la eficacia del uso de macrólidos, como manejo de primera línea o manejo adyuvante en pacientes con rinosinusitis crónica, y con esto poder llegar a una recomendación sólida que tenga utilidad clínica.

Marco Teórico

La rinosinusitis crónica es una enfermedad que está caracterizada por la inflamación de la mucosa nasal y de las cavidades paranasales, por un tiempo mayor a 12 semanas y que puede estar asociada a la aparición de pólipos nasales y a 2 o más de los siguientes signos o síntomas: obstrucción nasal, secreción nasal, dolor o presión nasal y reducción o pérdida del olfato (1).

Según datos actualizados, esta enfermedad afecta tanto a población adulta como a población pediátrica, teniendo una prevalencia anual a nivel global de 6-15%, aproximadamente 1 de cada 8 adultos que correspondería aproximadamente al 7% de la población de Estados Unidos, 5 a 10% en Asia, un 2 al 15% en Europa y en Colombia, según datos del Ministerio de Salud, puede alcanzar hasta un 25% de la población adulta y un 7% en la población pediátrica.

En algunos casos puede estar precedida de una infección viral de las vías respiratorias superiores, sin embargo es una enfermedad con múltiples etiologías por lo que se considera de tipo multifactorial dado a su relación con factores inmunológicos (mecanismos pro-inflamatorios de la mucosa nasal y paranasal), ambientales y/O exposicionales (por exacerbación de la sintomatología frente a exposición de tóxicos e irritantes).

Según The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps del año 2020 (EPOS 2020), se dividió a la rinosinusitis crónica en dos grupos: rinosinusitis crónica primaria y rinosinusitis crónica secundaria y a su vez, se puede encontrar la presencia o ausencia de pólipos nasales en cada una de las clasificaciones.

El diagnóstico principalmente es clínico, por medio de hallazgos al examen físico e historia clínica referida por el paciente, sin embargo se utilizan métodos imagenológicos, tales como la realización de la nasolaringoscopia (detección directa de signos físicos: palidez mucosa, presencia o ausencia de lesiones polipoideas, ausencia de rinorrea purulenta) y tomografía computarizada para evaluar la presencia o ausencia de engrosamiento mucoso en los senos paranasales y de pólipos nasales.

El manejo de esta entidad se inicia con manejo médico y sintomático, con el uso de lavados nasales, corticoides intranasales y se encuentra aún en duda el beneficio del manejo antibiótico en primera línea. En caso de fracaso terapéutico o mala tolerancia al manejo médico inicial, la siguiente opción es el manejo quirúrgico, el cual se realiza idealmente posterior a 90 días del manejo de entrada mencionado anteriormente.

Se conoce que el manejo con Macrólidos, un grupo de antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas bacterianas al bloquear el funcionamiento de la subunidad 50S del ribosoma bacteriano (5), de bacterias gram positivas y gram negativas, principalmente contra *Streptococo pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* (7). Se conoce también que un manejo prolongado y dosis bajas (menor a la concentración mínima inhibitoria), puede presentar efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores (7,8) disminuyendo la quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos, disminuyendo las citoquinas proinflamatoria (especialmente la IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α e IFN- γ) y disminución de la producción de biofilm sobre las superficies mucosas, entre otras, siendo este mecanismo de acción una opción acertada para el manejo de la rinosinusitis crónica dado a su relación con la respuesta inmune innata y adaptativa (8).

Dado a lo anteriormente mencionado, se ha decidido por medio de este estudio, evaluar la eficacia de los macrólidos en el manejo de primera línea o como manejo adyuvante en los pacientes con rinosinusitis crónica con o sin pólipos, documentar el impacto reportado de la calidad de vida de los pacientes que reciben este manejo (por medio del cuestionario SNOT-22) y comparar la seguridad del tratamiento con macrólidos en estos pacientes reportada en la literatura, y de esta manera poder llegar a una recomendación sólida que tenga utilidad clínica.

Pregunta de investigación en formato PICOT

Macrólidos sistémicos en el tratamiento de la rinosinusitis crónica con o sin pólipos: revisión sistemática

Tipo de población

Población: Pacientes mayores de 18 años de edad con cuadro de rinosinusitis crónica con o sin pólipos.

Tipo de intervención

Intervención: Tratamiento con macrólidos orales a las diferentes dosis que se encuentren reportadas en la literatura.

Tipo de comparador

Comparador: Corticoides intranasales y/o solución salina al 0.9% en el manejo de rinosinusitis crónica.

Tipo de medidas de resultados:

- Primarios: Disminución de síntomas o control de la enfermedad
- Secundarios: Mejoría de obstrucción nasal, disminución del uso del corticoides intranasales, incidencia de agudizaciones, evaluar la calidad de vida.

Tiempo

Se incluirán todos los estudios sobre el uso de macrólidos publicados desde enero de 2018 hasta el 1 de diciembre de 2023.

Desenlace principal (Objetivo general)

Reportar la eficacia, efectividad y seguridad del uso de macrólidos en el manejo de la rinosinusitis crónica con y sin pólipos en pacientes, con o sin uso de corticoide intranasal.

Desenlaces secundarios (Objetivos específicos)

1. Describir las variables demográficas de los pacientes con rinosinusitis crónica.
2. Documentar el impacto reportado en la calidad de vida de los pacientes que reciben macrólidos para el manejo de rinosinusitis crónica.
3. Comparar la seguridad del tratamiento con macrólidos en pacientes con rinosinusitis crónica reportada en la literatura.

Métodos

Tipo y diseño del estudio

Para realizar la evaluación de la efectividad de los macrólidos en la rinosinusitis crónica, se realizará una revisión sistemática de la literatura. Se incluirán como bibliografía, ensayos clínicos, estudios observacionales analíticos (estudio de cohortes y casos y controles), teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, y así poder documentar el impacto de la calidad de vida y comparar la seguridad de los macrólidos en la población con esta enfermedad.

Criterios para considerar estudios en esta revisión

1. Estudios que incluyan pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de rinosinusitis crónica con o sin pólipos, que hayan recibido manejo médico inicial con corticoides intranasales y/o solución salina al 0.9%.
2. Estudios en donde los pacientes que participan en el estudio no tengan comorbilidades asociadas (inmunodeficiencias, enfermedades genéticas).
3. Estudios donde se haya iniciado manejo de primera línea con macrólidos sistémicos.
4. Estudios que usen medidas cuantitativas que evalúen los resultados posterior al tratamiento: evaluar disminución de síntomas o control de la enfermedad.
5. Estudios que usen medidas cuantitativas que evalúen los resultados posterior al tratamiento: evaluar mejoría de obstrucción nasal, incidencia de agudizaciones y evaluar calidad de vida.

Criterios de exclusión

1. Se excluirán estudios experimentales en animales.
2. Se excluirán estudios con información de población pediátrica.
3. Se excluirán estudios donde se hayan realizado intervenciones quirúrgicas.

4. Se excluirán estudios de revisión.
5. Se excluirán estudios in-vitro.
6. Se excluirán estudios que están registrados únicamente.

Metodología para identificar los estudios

La búsqueda de los estudios que harán parte de la revisión sistemática se realizará en múltiples bases de datos: PubMed, Cochrane, EMBASE, Lilacs (BVS), Epistemonikos.

Para la obtención de más estudios para nuestra revisión sistemática se realizará una búsqueda de referencias cruzadas utilizando la bibliografía de otros autores.

La búsqueda de esta información se realizará basándose en la pregunta PICO de investigación con el fin de obtener la mayor cantidad de artículos que cumplan con los criterios de inclusión para participar en el estudio. Se diseñará una estrategia de búsqueda, compuesta por vocabulario controlado explotado como términos (MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptor de Ciencias de la Salud) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas y variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos.

La tamización de estudios se realizará empleando el software Rayyan, donde se consignarán todos los documentos identificados como resultado de las búsquedas en las diferentes bases de datos consultadas. Se realizará un proceso de eliminación de duplicados antes de proceder con la tamización.

La tamización se realizó por duplicado mediante la lectura de título y resumen, y estuvo a cargo de dos revisores independientes; los desacuerdos fueron resueltos por un tercer revisor. Se incluyeron aquellos estudios que cumplieran con los criterios de elegibilidad descritos previamente.

Después de realizar el tamizaje inicial, dos revisores de manera independiente leerán los textos completos y decidirán si el artículo será incluido o excluido. Esta decisión se basará en los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados. Finalmente, las discrepancias se resolverán en consenso con un tercer investigador. El proceso completo de tamización y selección utilizado se presentará empleando el diagrama de flujo propuesto en la declaración.

Estrategias de búsqueda

	POBLACIÓN	CONCEPTO	CONTEXTO
Palabras Clave	Rinosinusitis crónica Pólipos nasales Sinusitis Enfermedad de los senos paranasales	Macrólidos	Esteroides intranasales Solución salina Lavados nasales
Lenguaje controlado (MeSH Terms)	"Sinusitis"[Mesh] "Nasal Polyps"[Mesh] "Rhinitis"[Mesh] "Paranasal Sinus Diseases"[Mesh]	"Macrolides" [Mesh]	"Nasal Lavage"[Mesh] "Steroids"[Mesh] "Saline Solution"[Mesh] "Sino-Nasal Outcome Test"[Mesh]
Entry Terms	Sinusitides Sinus Infections Infection, Sinus Infections, Sinus Sinus Infection Nasal Polyp Polyps, Nasal		Nasal Lavages Nasal Irrigation Nasal Irrigations Sinonasal Outcome Test Sino-Nasal Outcome Test-22 Sinonasal Outcome Test 22 (SNOT-22) Sino-Nasal Outcome Test-20 (SNOT-20)

Fuentes para realizar la búsqueda de literatura

1. PubMed, Cochrane, Lilacs (BVS), Epistemonikos.
2. Búsqueda manual en bola de nieve sobre los artículos recuperados y citas de revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre el tema
3. En otros recursos se hará búsqueda de literatura gris (resumen de congresos, pre-publicaciones) en plataformas como Google Scholar y OpenGrey.

Extracción de datos

Una vez se tengan los artículos que cumplan con los criterios de selección, se procederá a realizar una matriz con cada uno de los artículos. Esta matriz incluirá un nombre claro, corto y específico de cada uno de los artículos.

Posteriormente, se realizará la extracción de la información de cada uno de los estudios por parte de 2 investigadores independientes. Esta información se recopilará en los formatos previamente diseñados por la Fundación Epistemonikos. En estos formatos se plasmarán las características generales del estudio (por ejemplo, tipo de estudio, población de intervención, tipo de intervención) y sobre las medidas de los desenlaces respecto al control de síntomas.

Evaluación de calidad de los estudios

Una vez seleccionados los artículos que se incluirán en la revisión sistemática, se procederá a evaluar cada uno de ellos de manera crítica. La calidad de cada uno de los estudios será evaluada usando la escala de Newcastle-Ottawa. Esta revisión será realizada por dos investigadores y el resultado final será revisado por un tercer investigador.

Plan de análisis

La información obtenida de los estudios será utilizada para crear una matriz de evidencia la cual ayudará a realizar un análisis sobre el uso de la intervención mencionada respecto a los desenlaces propuestos, para generar conclusiones que permitan asistir en la toma de decisiones.

La síntesis de la evidencia y el análisis de esta se revisará de manera cualitativa y cuantitativa. En el primer caso, los resultados se describirán de manera narrativa para cada desenlace de efectividad reportado por cada uno de los estudios incluidos. En el segundo caso, si las RSL incluyeron metaanálisis, se reportaron los datos agrupados de acuerdo con las matrices de evidencia

Sesgo de publicación

Para el control de la calidad metodológica de los estudios, y con el fin de garantizar el rigor científico de los estudios incluidos, los principales sesgos propios de los estudios clínicos experimentales se utilizará la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, ya que esta permite establecer grados de evidencia.

Aspectos éticos

El estudio se realizará dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008 (9). Se tendrá en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” (10).

La presente investigación está clasificada dentro de la categoría de investigación sin riesgo.

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional. El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

Resultados

Se realizó la búsqueda en las 4 bases de datos desde enero de 2004 hasta agosto de 2024. Se encontraron 1114 artículos, de los cuales se descartaron 157 artículos duplicados y 14 artículos en un idioma diferente al español y al inglés. Posteriormente se realizó el tamizaje de los artículos por título y abstract dejando 51 artículos los cuales fueron descargados. Se aplicaron criterios de inclusión y de exclusión en estos artículos y al final se aceptaron 35 artículos para completar la revisión sistemática (Fig 1.).

En los 35 artículos se incluyeron un total de 1863 pacientes, de los cuales el 56% de los pacientes eran de sexo masculino y el 44% eran de sexo femenino. Los pacientes tenían una edad promedio de 46.6 años.

Respecto a los macrólidos usados, la azitromicina se utilizó como único antibiótico en 7 artículos a una dosis de 250 mg al día o de 500 mg al día. La claritromicina fue usada en 21 artículos a dosis de 250 mg al día, 250 mg cada 12 horas y 500 mg al día. La eritromicina se utilizó en 2 artículos a una dosis de 250 mg al día. La roxitromicina se utilizó en 2 artículos a una dosis de 150 mg al día. Por último, se compararon los efectos de dos o más macrólidos en 3 artículos.

En cuanto al tiempo de tratamiento, los pacientes recibieron manejo con macrólidos en un rango entre 4 a 20 semanas, siendo más frecuente los tratamientos por 12 semanas.

En 8 artículos se complementa el tratamiento de macrólidos con cirugía endoscópica de senos paranasales previo al inicio del manejo médico. De igual forma, en 10 artículos se compararon los efectos del manejo con macrólidos respecto al tratamiento con corticoides intranasales o sistémicos. De igual forma, varios artículos reportaron efectos adversos leves como: Epistaxis, molestias gastrointestinales, cefalea, rash cutáneo, diarrea. En ninguno de los 35 artículos se reportaron efectos adversos graves o que pusieran en riesgo la vida del paciente.

Escalas subjetivas

El uso de macrólidos para el manejo tanto de rinosinusitis crónica con y sin pólipos genera cambios en la calidad de vida. Existen diferentes escalas para medir la afectación de la calidad de vida en estos pacientes. Al revisar los artículos se encontró que las escalas de vida y de síntomas más utilizadas para reportar resultados fueron las escalas SNOT-22, SNOT-20 y Total Nasal Symptoms Score (TNSS).

10 artículos reportaron cambios en la calidad de vida con la escala SNOT-22 antes y después del tratamiento con macrólidos. Hubo un valor promedio en esta escala antes del tratamiento de 36.3 y un promedio posterior al tratamiento de 22.8 para un delta del cambio de 13.5.

15 artículos reportaron cambios en la calidad de vida medido de forma subjetiva con la escala SNOT-20. En promedio se reportó un valor previo al tratamiento de 45.18 y un valor promedio post tratamiento de 18.8. Esto da como resultado una reducción promedio de 26.38 puntos en esta escala.

Hallazgos endoscópicos

En cuanto a los hallazgos endoscópicos, se evidenció que en 15 de los 35 artículos se tomó como variable cuantitativa la escala de Lund-Kennedy, donde se concluyó que en el 100% de estos se obtuvo una disminución de las características macroscópicas (lesiones polipoideas, rinorrea purulenta, edema y/o rinorrea costrosa en meato medio) durante la valoración endoscópica posterior

al manejo con macrólidos. Adicionalmente se evidenció que en 8 (53.3%) artículos la disminución fue mayor al 50% del valor previo al manejo farmacológico, con un valor promedio de 5.6 comparado con una media de 1.34 post tratamiento.

En 1 (6.6%) artículo se realizó la comparación de manejo médico con macrólidos a bajas dosis (claritromicina 250 mg) versus altas dosis (claritromicina 500 mg) y se encontró que en los pacientes con dosis bajas, la disminución de la puntuación de Lund-Kennedy fue del 16.6% contrario a los pacientes con dosis altas cuya disminución de la puntuación de Lund-Kennedy fue del 83.3%, concluyendo una efectividad en cuanto a los hallazgos endoscópicos mencionados anteriormente.

Por último, en 1 (6.6%) artículo, se realizó la comparación entre pacientes alérgicos versus no alérgicos, en donde los pacientes no tuvieron una diferencia significativa dado a que los no alérgicos tuvieron una disminución de la puntuación endoscópica de 19% similar a los pacientes alérgicos con un 20% de disminución.

Hallazgos imagenológicos

Otra variable cuantitativa a tener en cuenta en nuestro estudio fueron los hallazgos imagenológicos por medio de la escala de Lund-Mackay. En 7 de los 35 artículos se utilizó esta variable cuantitativa y, como en los hallazgos endoscópicos, se encontró una disminución significativa en la opacidad dada por ocupación a nivel de los senos maxilares, etmoidales anterior y/o posterior, frontal, esfenoides y/o complejo osteomeatal.

En 1 (14.2%) artículo, se realizó la comparación entre azitromicina y claritromicina, dos macrólidos ampliamente utilizados en los estudios evaluados y se encontró que la disminución de la puntuación de ocupación pansinusal fue mayor en los pacientes manejados con azitromicina en un 93% versus un 64% en los pacientes con claritromicina.

En otro artículo se realizó la comparación entre el manejo farmacológico con únicamente corticoide intranasal versus en conjunto con claritromicina, pudiendo encontrar como conclusión una disminución cercana al 40% en ambos grupos.

Hallazgos adicionales

Adicional a las variables cualitativas y cuantitativas mencionadas, en 5 (14.2%) artículos se realizaron estudios específicos para la cuantificación de las concentraciones de citoquinas proinflamatorias antes y después del manejo farmacológico con macrólidos para poder evidenciar si el efecto antiinflamatorio de este grupo de medicamentos se relacionaba directamente con la cascada de respuesta inmune inflamatoria. En el 100% de estos artículos se concluyó una disminución de los niveles de IL 6 e IL 8, sin embargo en 1 artículo no hubo diferencia comparado con el manejo únicamente con corticoide nasal. Adicionalmente, en 1 artículo, a pesar de la disminución de IL 8, se encontró un leve aumento de IL 5 en un 14%, considerándose una respuesta no significativa.

En cuanto al tiempo de tránsito de sacarina, estudiado en 4 (11.4%) artículos, se logró concluir que el efecto antiinflamatorio de los macrólidos se relacionaba con un aumento de la velocidad de los cilios de las células de la mucosa nasal en 3 estudios, entendiéndose como beneficioso dado a un aumento en la movilización de las secreciones nasales y pansinusales, sin embargo en 1 estudio donde se realizó la comparación del régimen herbal chino versus el uso de la claritromicina, en este último grupo, sólo el 29.6% (8 de 27) de los pacientes tuvieron una disminución del tránsito de sacarina. Lo anterior se relaciona con los resultados de 1 estudio, donde se concluyó un aumento en la movilidad del moco nasal y una disminución en la viscosidad de este.

La eosinofilia fue otro factor estudiado y en 2 (5.7%) artículos se evaluó de manera amplia donde se concluyó una disminución de 17% y el 50%.

En 1 (2.8%) artículo donde se comparó la azitromicina versus placebo, se evaluó el flujo inspiratorio nasal máximo, pruebas de olfato sniffin sticks y medición de calidad de vida (Cuestionario SF-36) cuya deducción fue una ausencia de diferencia significativa en todos los parámetros mencionados, contrario a los hallazgos en 1 artículo donde el objetivo fue evaluar la respuesta de los macrólidos en prueba de olfato sniffin sticks, prueba de tránsito de sacarina, cultivo de meato medio y área transversal mínima de la cavidad nasal donde se encontró que la eritromicina a bajas dosis por 12 semanas comparado con corticoide nasal en pacientes en postoperatorio de cirugía endoscópica funcional nasal tenían una mejoría en el umbral olfativo y en el tiempo de tránsito de sacarina, sin embargo sin diferencia significativa en el área transversal. Adicionalmente se encontró que posterior al manejo farmacológico con macrólido, se redujo en un 14.7% la concentración de microorganismos en el cultivo nasal versus 0% de diferencia con el corticoide nasal.

En cuanto al óxido nítrico (ON) nasal, frecuencia del batido ciliar y transporte mucociliar (tiempo de tránsito de sacarina) estudiado en otro artículo, se concluyó que el manejo con eritromicina o claritromicina por 12 semanas no tuvo una diferencia significativa en los niveles de ON y en la frecuencia del batido ciliar, pero si en el tiempo de tránsito de sacarina con una disminución del 75% a los 12 meses de seguimiento.

Adicional, en 1 artículo se estudió por medio de la escala que evalúa los síntomas de obstrucción nasal (NOSE por sus siglas en inglés) el efecto de la claritromicina por 3 meses y se concluyó una disminución de la sintomatología obstructiva nasal en un 69.2%.

Por último, en otro estudio se estudió la calidad de vida por medio del cuestionario EQ 5D previo, a los 3 meses y 6 meses del manejo con macrólidos sin embargo la conclusión fue una no mejoría en la calidad de vida a pesar de presentar mejoría en el SNOT 22 y en la escala de Lund Kennedy en pacientes en manejo con claritromicina a dosis bajas (250 mg cada 12 horas).

Conclusiones

Los macrólidos son un grupo de antibióticos que se han utilizado para el manejo de diversas infecciones del tracto respiratorio. Adicionalmente, se ha comprobado el efecto antiinflamatorio cuando se utilizan a dosis bajas y por periodos de tiempo prolongados (12 semanas). En esta revisión de la literatura se pudo comprobar la gran utilidad que tiene este grupo farmacológico en la terapia médica de la rinosinusitis crónica con o sin pólipos, debido a los cambios evidenciados en las escalas cualitativas, cuantitativas y los hallazgos adicionales previamente mencionados.

Llama la atención la diferencia significativa encontrada previo y posterior al uso de macrólidos en las escalas que valoran calidad de vida y hallazgos tanto endoscópicos como imagenológicos, pudiendo concluir que estos medicamentos sirven como un pilar fundamental dado a los resultados beneficiosos para los pacientes.

Es importante aclarar que la información encontrada es heterogénea y no hay medidas ni subjetivas ni objetivas que se utilicen de forma universal para reportar los resultados en los estudios, lo que hace difícil realizar comparaciones. De igual forma, es de mencionar que en muchos artículos se complementa el tratamiento antibiótico bien sea con corticoides intranasales o con cirugía, por lo que es difícil predecir con exactitud el beneficio de forma aislada de los macrólidos. Aun así, concluimos que partiendo de los resultados descritos, los macrólidos tienen utilidad en el manejo de rinosinusitis crónica como terapia complementaria por lo que se considera que podría ser de gran beneficio instaurar este manejo farmacológico en las guías de práctica clínica para los pacientes con esta patología con el objetivo de mejorar la calidad de vida y minimizar las alteraciones macroscópicas endoscópicas y/o imagenológicas como se comprobó en esta revisión.

Administración del proyecto

Cronograma

Actividades	1-10 meses	11-13 meses	14-20 meses	21-26 meses	27-32 meses	33-36 meses
Elaboración del protocolo	X					
Aprobación de protocolo		X				
Búsqueda y depuración de artículos			X			
Análisis de datos				X		
Resultados				X		
Elaboración de artículo					X	
Publicación						X

Presupuesto

Rubro	Descripción	Justificación	Cantidad	Valor	Entidad	Total
Investigadores	Juan José Fuentes Alzate	10 horas al mes	36 meses	No aplica	U. Rosario	No aplica
	Ingrid Eliana Pulido Dueñas	10 horas al mes	36 meses	No aplica	U. Rosario	No aplica
Bibliografía	Artículos	Profundización teórica	-	No aplica	U. Rosario	No aplica
	Bases de datos	Profundización teórica	-	No aplica	U. Rosario	No aplica
Materiales	Material oficina	Papel, impresiones carteleras	1	\$500.000 pesos	U. Rosario	\$500.000 pesos
Adicionales	Asistencia	Desarrollo de metaanálisis	1	\$300.000 pesos	U. Rosario	\$300.000 pesos
Publicaciones	Artículo	Publicación artículo definitivo	1	\$500.000 pesos	U. Rosario	\$500.000 pesos
Total					\$1.300.000 pesos	

Referencias

1. Fokkens W.J., Lund V.J. , Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 Rhinology. 2020 Suppl. 29: 1-464.
2. Rosenfeld R, Piccirillo J, Chandrasekhar S, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M et al. Clinical Practice Guideline (Update). Otolaryngology–Head and Neck Surgery. 2015;152(4):598-609.
3. Morbi-mortalidad de las enfermedades respiratorias crónicas, Colombia 2005-2013 [Internet]. Minsalud; 2015. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/morbimortalidad-enfer-resp-cronica-2017.pdf>
4. Silva-Rueda R, Ospina J, Bedoya J, Mora-Díaz C, Castro C, Sánchez-Vanegas G et al. Diagnóstico y tratamiento de la rinosinusitis crónica en adultos. Consenso de expertos: Asociación Colombiana de Otorrinolaringología-2021. ACTA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA & CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO. 2021;50(1).
5. Hellings PW, Scadding GK, Bachert C, Bjermer L, Canonica GW, Cardell LO, et al.. EUFOREA treatment algorithm for allergic rhinitis. Rhinology. (2020) 58:618–22.
6. Patel PH, Hashmi MF. Macrolides. [Updated 2022 May 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551495/>
7. Amsden, G., 2005. Anti-inflammatory effects of macrolides—an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions?. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55(1), pp.10-21.
8. Cavada, M., Grayson, J. and Sacks, R., 2020. What is the evidence for macrolide therapy in chronic rhinosinusitis?. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*, 28(1), pp.6-10.
9. World Medical Association Declaration of Helsinki. JAMA. 2013;310(20):2191.
10. RESOLUCIÓN NÚMERO 8430 DE 1993. Minsalud.gov.co. 2022 [cited 2 September 2022]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
11. Lasso, A., Masoudian, P., Quinn, J., Cowan, J., Labajian, V., Bonaparte, J. and Kilty, S., 2016. Long-term low-dose macrolides for chronic rhinosinusitis in adults - a systematic review of the literature. *Clinical Otolaryngology*, 42(3), pp.637-650.
12. Lees, K., Orlandi, R., Oakley, G. and Alt, J., 2020. The Role of Macrolides and Doxycycline in Chronic Rhinosinusitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 40(2), pp.303-315.
13. Oakley, G., Harvey, R. and Lund, V., 2017. The Role of Macrolides in Chronic Rhinosinusitis (CRSsNP and CRSwNP). *Current Allergy and Asthma Reports*, 17(5).
14. Seresirikachorn, K., Kerr, S., Aeumjaturapat, S., Chusakul, S., Kanjanaumporn, J., Wongpiyabovorn, J. and Snidvongs, K., 2021. Predictive factors for identifying macrolide responder in treating chronic rhinosinusitis. *Rhinology journal*, 0(0), pp.0-0.
15. Shimizu, T. and Suzuki, H., 2016. Past, present and future of macrolide therapy for chronic rhinosinusitis in Japan. *Auris Nasus Larynx*, 43(2), pp.131-136.
16. Tojima, I., Shimizu, S., Ogawa, T., Kouzaki, H., Omura, S., Sunazuka, T. and Shimizu, T., 2015. Anti-inflammatory effects of a novel non-antibiotic macrolide, EM900, on mucus secretion of airway epithelium. *Auris Nasus Larynx*, 42(4), pp.332-336.
17. Zimmermann, P., Ziesenitz, V., Curtis, N. and Ritz, N., 2018. The Immunomodulatory Effects of Macrolides—A Systematic Review of the Underlying Mechanisms. *Frontiers in Immunology*, 9.
18. Silva-Rueda R, Ospina JA, Bedoya JD, Mora-Díaz C, Castro CA, Sánchez-Vanegas G, et al. Diagnóstico y tratamiento de la rinosinusitis crónica en adultos. Consenso de expertos: Asociación Colombiana de Otorrinolaringología-2021. Acta otorrinolaringol cir cabeza cuello [Internet]. 2021;50(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.37076/acorl.v50i1.653>
19. Lechien JR, Debie G, Mahillon V, Thill M-P, Rodriguez A, Horoi M, et al. A 10-year follow-up of a randomized prospective study of 2 treatments for chronic rhinosinusitis without nasal polyps and

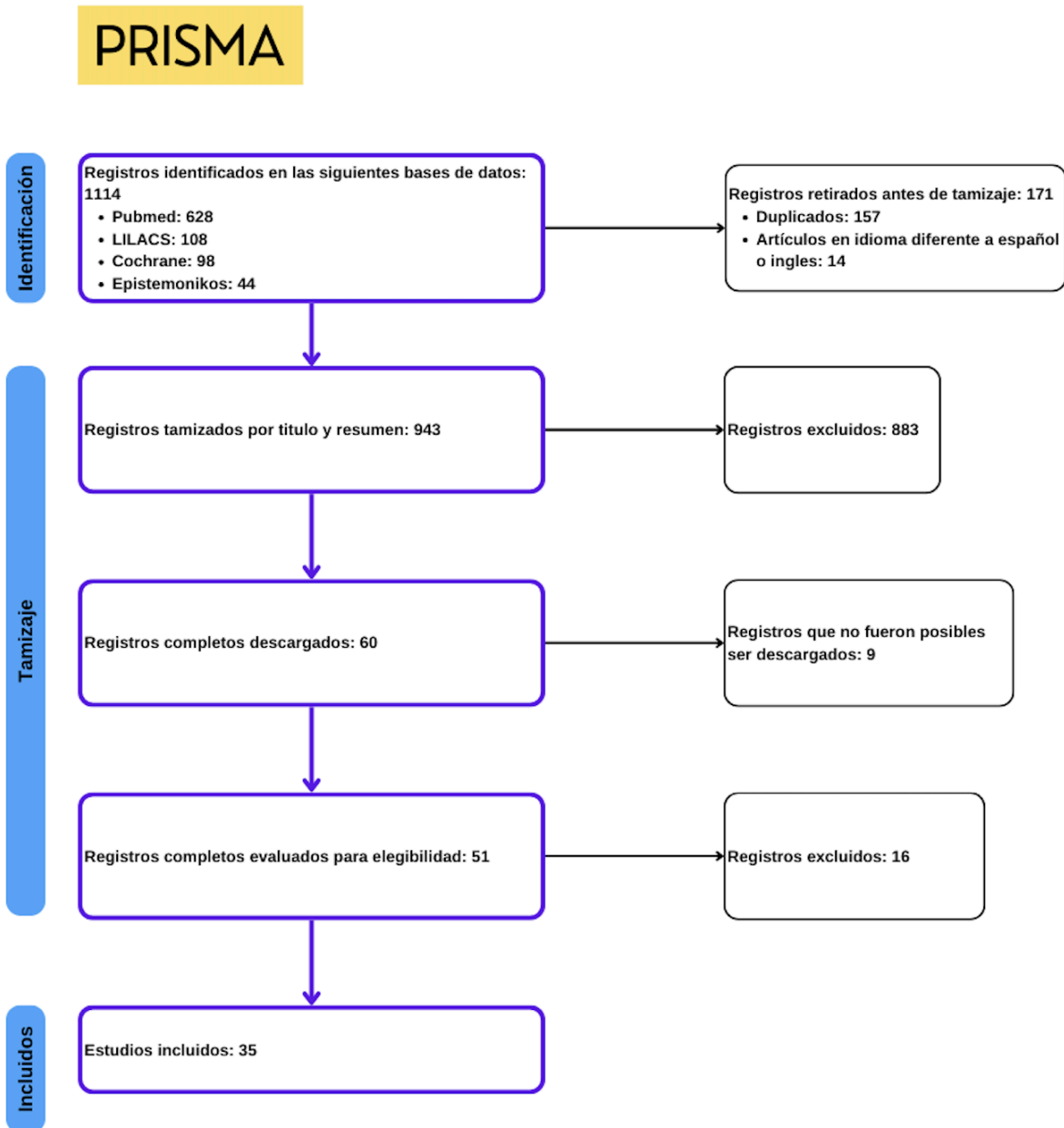
- investigation of the impact of gastroesophageal reflux disease in the resistance to treatment. *Ear Nose Throat J* [Internet]. 2021;100(5_suppl):569S-577S. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0145561319892460>
20. Lin C-F, Wang M-C, Merton AT, Ho N-H, Wu P-S, Hsu AT-W, et al. Add-on effect of clarithromycin to oral steroids as post-operative therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomised controlled trial. *Rhinology* [Internet]. 2020;58(6):550–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4193/Rhin19.325>
 21. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* [Internet]. 2006;116(2):189–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.mlg.0000191560.53555.08>
 22. MacLeod CM, Hamid QA, Cameron L, Tremblay C, Brisco W. Anti-inflammatory activity of clarithromycin in adults with chronically inflamed sinus mucosa. *Adv Ther* [Internet]. 2001;18(2):75–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/bf02852391>
 23. Haruna S, Shimada C, Ozawa M, Fukami S, Moriyama H. A study of poor responders for long-term, low-dose macrolide administration for chronic sinusitis. *Rhinology*. 2009;47(1):66–71.
 24. Maniakas A, Desrosiers M. Azithromycin add-on therapy in high-risk postendoscopic sinus surgery patients failing corticosteroid irrigations: A clinical practice audit. *Am J Rhinol Allergy* [Internet]. 2014;28(2):151–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2500/ajra.2013.27.4017>
 25. de Oliveira IS, Guimaraes AF, Arantes Pêgas GF, Machado CJ, Cassali GD, Crosara PFTB, et al. Azithromycin for chronic eosinophilic rhinosinusitis with nasal polyp: a placebo-controlled trial. *Rhinology* [Internet]. 2020;58(6):610–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4193/Rhin20.071>
 26. de Oliveira IS, Borges Crosara PFT, Cassali GD, Dos Reis DC, Rodrigues DS, Nunes FB, et al. Azithromycin for the treatment of eosinophilic nasal polyposis: Clinical and histologic analysis. *Allergy Rhinol (Providence)* [Internet]. 2016;7(2):55–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2500/ar.2016.7.0160>
 27. Maniakas A, Asmar M-H, Renteria AE, Nayan S, Alromaih S, Endam LM, et al. Azithromycin in high-risk, refractory chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery and corticosteroid irrigations: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. 2021;11(4):747–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/alr.22691>
 28. Oakley GM, Christensen JM, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Characteristics of macrolide responders in persistent post-surgical rhinosinusitis. *Rhinology* [Internet]. 2018;56(2):111–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4193/Rhin17.049>
 29. Sireci F, Speciale R, Gallina S, Sorrentino R, Canevari FR. Clarithromycin in the management of chronic rhinosinusitis: Preliminary results of a possible its new use. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2018;70(1):87–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12070-017-1153-y>
 30. Aboud SK, Husain S, Gendeh BS. Comparison between endonasal endoscopic polyp size scores and quality of life outcome after optimal medical treatment. *Rhinology* [Internet]. 2014;52(4):334–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4193/Rhino14.029>
 31. Zeng M, Wang H, Liao B, Wang H, Long XB, Ma J, et al. Comparison of efficacy of fluticasone propionate versus clarithromycin for postoperative treatment of different phenotypic chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Rhinology* [Internet]. 2019;57(2):101–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4193/Rhin17.226>
 32. Zeng M, Long X-B, Cui Y-H, Liu Z. Comparison of efficacy of mometasone furoate versus clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chinese adults. *Am J Rhinol Allergy* [Internet]. 2011;25(6):e203-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2500/ajra.2011.25.3728>
 33. Haxel BR, Clemens M, Karaiskaki N, Dippold U, Ketterm L, Mann WJ. Controlled trial for long-term low-dose erythromycin after sinus surgery for chronic rhinosinusitis: Long-Term Low-Dose Erythromycin and CRS. *Laryngoscope* [Internet]. 2015;125(5):1048–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/lary.25052>

34. Rhee CS, Majima Y, Arima S, Jung HW, Jinn TH, Min YG, et al. Effects of clarithromycin on rheological properties of nasal mucus in patients with chronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* [Internet]. 2000;109(5):484–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/000348940010900508>
35. Chen H, Zhou B, Huang Q, Li C, Wu Y, Huang Z, et al. Efficacy and safety of long-term low-dose clarithromycin in patients with refractory chronic sinusitis after endoscopic sinus surgery: A prospective clinical trial. *Ear Nose Throat J* [Internet]. 2024;103(1):NP31–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/01455613211032020>
36. Jiang R-S, Wu S-H, Tsai C-C, Li Y-H, Liang K-L. Efficacy of Chinese herbal medicine compared with a macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy* [Internet]. 2012;26(4):293–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3778>
37. Varvyanskaya A, Lopatin A. Efficacy of long-term low-dose macrolide therapy in preventing early recurrence of nasal polyps after endoscopic sinus surgery: Post-FESS long-term macrolide therapy for NP. *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. 2014;4(7):533–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/alr.21318>
38. Luo Q, Chen F, Liu W, Li Z, Xu R, Fan Y, et al. Evaluation of long-term clarithromycin treatment in adult Chinese Patients with chronic rhinosinusitis without nasal polyps. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* [Internet]. 2011;73(4):206–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000328342>
39. Oliveira IS de, Crosara PFTB, Cassali GD, Reis DC dos, Resende CB de, Nunes FB, et al. Evaluation of the improvement of quality of life with Azithromycin in the treatment of eosinophilic nasal polyposis. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2016;82(2):198–202. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.03.018>
40. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope* [Internet]. 2004;114(5):923–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200405000-00027>
41. Fan Y, Xu R, Hong H, Luo Q, Xia W, Ding M, et al. High and low doses of clarithromycin treatment are associated with different clinical efficacies and immunomodulatory properties in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol* [Internet]. 2014;128(3):236–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S0022215114000279>
42. Peric A, Vojvodic D, Baletic N, Peric A, Miljanovic O. Influence of allergy on the immunomodulatory and clinical effects of long-term low-dose macrolide treatment of nasal polyposis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* [Internet]. 2010;154(4):327–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5507/bp.2010.049>
43. Askari M, Khezri M, Zoghi G. Introducing a novel combination therapy with macrolides for the treatment of chronic rhinosinusitis: A randomized controlled trial. *Iran J Med Sci* [Internet]. 2022;47(6):533–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.30476/IJMS.2021.91813.2303>
44. Deng J, Chen F, Lai Y, Luo Q, Xu R, Ou C, et al. Lack of additional effects of long-term, low-dose clarithromycin combined treatment compared with topical steroids alone for chronic rhinosinusitis in China: a randomized, controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. 2018;8(1):8–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/alr.22041>
45. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, Gane S, Georgalas C, van der Meulen FW, et al. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial: No efficacy of macrolides in chronic rhinosinusitis. *Allergy* [Internet]. 2011;66(11):1457–68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02693.x>
46. Amali A, Saedi B, Rahavi-Ezabadi S, Ghazavi H, Hassanpoor N. Long-term postoperative azithromycin in patients with chronic rhinosinusitis: A randomized clinical trial. *Am J Rhinol Allergy* [Internet]. 2015;29(6):421–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2500/ajra.2015.29.4244>
47. Cervin A, Kalm O, Sandkull P, Lindberg S. One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: clinical outcome and effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2002;126(5):481–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1067/mhn.2002.124849>

48. Nakamura Y, Suzuki M, Yokota M, Ozaki S, Ohno N, Hamajima Y, et al. Optimal duration of macrolide treatment for chronic sinusitis after endoscopic sinus surgery. *Auris Nasus Larynx* [Internet]. 2013;40(4):366–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2012.09.009>
49. Suzuki H, Ikeda K, Honma R, Gotoh S, Oshima T, Furukawa M, et al. Prognostic factors of chronic rhinosinusitis under long-term low-dose macrolide therapy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* [Internet]. 2000;62(3):121–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000027731>
50. Bezerra TFP, Pezato R, de Barros PM, Coutinho LL, Costa LF, Pinna F, et al. Prospective evaluation of clarithromycin in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2021;87(3):298–304. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.09.008>
51. Wu S-H, Hsu S-H, Liang K-L, Jiang R-S. The effects of erythromycin towards the treatment of persistent rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery: A randomized, active comparator-controlled study: A randomized, active comparator-controlled study. *J Chin Med Assoc* [Internet]. 2019;82(4):322–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/JCMA.000000000000041>
52. Dabirmoghaddam P, Mehdizadeh Seraj J, Bastaninejad S, Meighani A, Mokhtari Z. The efficacy of clarithromycin in patients with severe nasal polyposis. *Acta Med Iran*. 2013;51(6):359–64.
53. Bewick J, Ahmed S, Carrie S, Hopkins C, Sama A, Sunkaraneni V, et al. The value of a feasibility study into long-term macrolide therapy in chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol* [Internet]. 2017;42(1):131–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/coa.12685>

Anexos

Anexo 1. Formato PRISMA



Anexo 2. Tabla 1. Datos demográficos

Titulo del artículo	Autor Principal (Apellido)	Año de publicación	Macrolido usado	Variables cualitativas				
				Tiempo de uso de macrolidos	Efectos adversos	# de pacientes	# hombres	# mujeres
A 10-Year Follow-Up of a Randomized Prospective Study of 2 Treatments for Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps and Investigation of the Impact of Gastroesophageal Reflux Disease in the Resistance to Treatment.	Lechien, J.	2019	Claritromicina 500 mg/día	8 semanas	No	37	17	20
Add-on effect of clarithromycin to oral steroids as post- operative therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomised controlled trial.	Lin, C.	2019	Claritromicina 500 mg/día	12 semanas	No	126	91	35
A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis.	Wallwork, B.	2006	Roxitromicina 150 mg/día	3 meses	No	29		
Anti-inflammatory activity of clarithromycin in adults with chronically inflamed sinus mucosa.	Macleod, C.	2001	Claritromicina 500 mg/12 horas	2 semanas	No	25		
A study of poor responders for long-term, low-dose macrolide administration for chronic sinusitis.	Haruna, S.	2009	Roxitromicina 150 mg/día Claritromicina 200 mg/día	20 semanas	No	68	44	24
Azithromycin add-on therapy in high-risk postendoscopic sinus surgery patients failing corticosteroid irrigations: A clinical practice audit.	Maniakas, A.	2013	Azitromicina 250 mg/día	16 semanas	No	57	34	23
Azithromycin for chronic eosinophilic rhinosinusitis with nasal polyp: a placebo-controlled trial.	Simas de Oliveira, I.	2020	Azitromicina 500 mg/día	12 semanas	No	27		
Azithromycin for the treatment of eosinophilic nasal polyposis: Clinical and histologic analysis.	Simas de Oliveira, I.	2016	Azitromicina 500 mg/día	8 semanas	No	33	12	21
Azithromycin in high-risk, refractory chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery and corticosteroid irrigations: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.	Maniakas, A.	2020	Azitromicina 250 mg/día	16 semanas	No	48	25	23
Characteristics of macrolide responders in persistent post-surgical	Oakley, G.H.	2018	Claritromicina 250 mg/día	12 semanas	No	28	15	13

rhinosinusitis.								
Clarithromycin in the Management of Chronic Rhinosinusitis: Preliminary Results of a Possible Its New Use.	Sireci, F.	2017	Clarithromicina 300 mg/día	4 semanas	No	10	4	6
Comparison between endonasal endoscopic polyp size scores and quality of life outcome after optimal medical treatment.	Aboud, S.	2014	Clarithromicina 250 mg/dia	12 semanas	No	55	25	30
Comparison of efficacy of fluticasone propionate versus clarithromycin for postoperative treatment of different phenotypic chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial.	Zeng, M.	2019	Clarithromicina 250 mg/dia	12 semanas	No	187	107	80
Comparison of efficacy of mometasone furoate versus clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chinese adults.	Zeng, M.	2011	Clarithromicina 250 mg/dia	12 semanas	No	43		
Controlled trial for long-term low-dose erythromycin after sinus surgery for chronic rhinosinusitis.	Haxel, B.	2014	Clarithromicina 250 mg/dia	12 semanas	No	58	34	24
Effects of clarithromycin on rheological properties of nasal mucus in patients with chronic sinusitis.	Rhee, C.	2000	Clarithromicina 500 mg/dia	4 semanas	No	18	11	7
Efficacy and Safety of Long-Term Low-Dose Clarithromycin in Patients With Refractory Chronic Sinusitis After Endoscopic Sinus Surgery: A Prospective Clinical Trial.	Chen, H.	2024	Clarithromicina 250 mg/dia	12 semanas	No	18	12	6
Efficacy of Chinese herbal medicine compared with a macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps.	Ron-San, J.	2012	Clarithromicina 250 mg/12 horas	12 semanas	Epistaxis	53	31	22
Efficacy of long-term low-dose macrolide therapy in preventing early recurrence of nasal polyps after endoscopic sinus surgery.	Varvyanskaya, A.	2013	Clarithromicina 250 mg/dia	24 semanas 12 semanas	No	66	36	30
Evaluation of long-term clarithromycin treatment in adult Chinese Patients with chronic rhinosinusitis without nasal polyps.	Luo, Q.	2011	Clarithromicina 250 mg/dia	12 semanas	No	33	19	14
Evaluation of the improvement of quality of life with Azithromycin in the treatment of eosinophilic nasal	Simas de Oliveira, I.	2015	Azitromicina 500mg/día	8 semanas	Rash cutaneo	33	12	21

polyposis.								
Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial.	Ragab, S.	2004	Clarithromicina 500mg/cada 12 horas 250 mg/cada 12 horas	10 semanas	Epistaxis	90	45	45
High and low doses of clarithromycin treatment are associated with different clinical efficacies and immunomodulatory properties in chronic rhinosinusitis.	Fan, Y.	2014	Clarithromicina - Dosis baja: 250 mg/día x 14 días - Dosis alta: 500 mg c/12 h x 7 días seguido de 250 mg c/12 h x 7 días	14 días	Aumento de resistencia a macrólidos	43	28	17
Influence of allergy on the immunomodulatory and clinical effects of long-term low-dose macrolide treatment of nasal polyposis.	Peric, A.	2010	Clarithromicina: - 500 mg/día	8 semanas		40	26	14
Introducing a Novel Combination Therapy with Macrolides for the Treatment of Chronic Rhinosinusitis: A Randomized Controlled Trial.	Askari, M.	2022	Clarithromicina: - 500 mg c/12 h x 4 semanas Azitromicina: - 500 mg/dpia x 4 semanas	4 semanas	Síntomas gastrointestinales	90 (45 claritro, 45 azitro)	40	50
Lack of additional effects of long-term, low-dose clarithromycin combined treatment compared with topical steroids alone for chronic rhinosinusitis in China: a randomized, controlled trial.	Deng, J	2017	Clarithromicina 0.25g/día	3 meses (12 semanas)	Bud: resequed ad nasal Cla+Bud: molestias GI	66 (Cla+Bud 34), (Bud 32)	47	27
Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial.	Videler, W.J	2011	Azitromicina 500 mg x 3 días (primera semana) seguido de 500 mg/semana x 11 semanas	12 semanas Seguimiento hasta semana 14	GI: diarrea leve (en ambos grupos) Cefalea (diferente a presión facial) en	60	30	30

					1 paciente de cada grupo			
Long-term postoperative azithromycin in patients with chronic rhinosinusitis: A randomized clinical trial.	Amali, A.	2015	Azitromicina 250 mg/día postquirúrgico	12 semanas	No	60	46	20
One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: clinical outcome and effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide.	Cervin, A.	2002	Eritromicina 250 mg 2 veces al día o claritromicina 250 mg 1 vez al día	12 semanas Seguimiento 3 y 12 meses post finalización tratamiento	No	17	11	6
Prognostic factors of chronic rhinosinusitis under long-term low-dose macrolide therapy.	Suzuki, H.	2000	Claritromicina 200 mg/día o Roxitromicina 150 mg/día	2-3 meses		16	11	5
Prospective evaluation of clarithromycin in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps	Pinto, T.	2021	Clarithromicina 250 mg c/8 h x 2 semanas seguido de cada 12 horas por 10 semanas	12 semanas	No se encontraron	52	25	27
The effects of erythromycin towards the treatment of persistent rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery: A randomized, active comparator-controlled study.	Shang-Heng, W.	2019	Eritromicina 250 mg c/12 h	3 meses (12 semanas)		72 Eritro: 35 Corticoide: 37	31	41
The efficacy of clarithromycin in patients with severe nasal polyposis.	Dabirmoghaddam, P.	2013	Clarithromicina 500mg c/12 h	8 semanas	GI	40	23	17

The value of a feasibility study into long-term macrolide therapy in chronic rhinosinusitis.	Bewick, J.	2017	Clarithromicina 250 mg c/12 h	12 semanas (con seguimiento posterior de 12 semanas)	RGE Manifestaciones cutáneas Síntomas GI	55 (51 culminaron el estudio)	28	27
--	------------	------	-------------------------------	--	--	----------------------------------	----	----

Anexo 3. Tabla 2. Análisis de datos

Por favor remitirse a documento excel suplementario.