



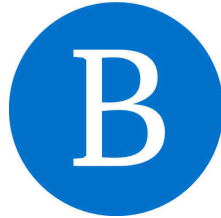
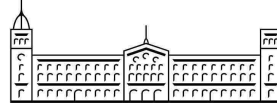
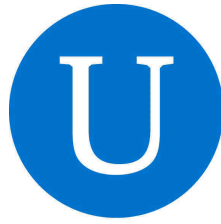
Maniobras destinadas a minimizar el sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía endoscópica nasosinusal: ensayo clínico aleatorizado de la utilización de un hipotensor agonista alfa adrenérgico

Alda Cardesín Revilla

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Universitat
de Barcelona

Facultad de Medicina

TESIS DOCTORAL

Maniobras destinadas a minimizar el sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía endoscópica nasosinusal: ensayo clínico aleatorizado de la utilización de un hipotensor agonista alfa adrenérgico.

Alda Cardesín Revilla

Director de Tesis: Dr. Manuel Bernal-Sprekelsen

Co-directora de Tesis: Dra. Caridad Pontes García

Tutor: Dr. Manuel Bernal-Sprekelsen

Línea de investigación: Fisiopatología de las enfermedades médico-quirúrgicas.



CORPORACIÓ SANITÀRIA
PARC TAULÍ

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

Memoria presentada para optar al título de Doctor dentro del programa de doctorado del Departamento de Cirugía y Especialidades Quirúrgicas de la Facultad de Medicina, Universidad Central de Barcelona por Alda Cardesín Revilla bajo la dirección de los Doctores Bernal Sprekelsen, Jefe del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico de Barcelona y Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Barcelona y la Dra. Pontes García Profesora Asociada del Departamento de Farmacología, Terapéutica y de Toxicología de la Universidad Autónoma de Barcelona y Médico Consultor del la Unidad de Farmacología Clínica de la Corporación Sanitaria Universitaria Parc Taulí de Sabadell.

Barcelona 18 de Octubre de 2014.

...a mi padre.

*Érase un hombre a una nariz pegado,
érase una nariz superlativa,
érase una alquitara medio viva,
érase un peje espada mal barbado;*

*era un reloj de sol mal encarado,
érase un elefante boca arriba,
érase una nariz sayón y escriba,
un Ovidio Nasón mal narigado.*

*Érase el espolón de una galera,
érase una pirámide de Egipto,
los doce tribus de narices era;*

*érase un naricísimo infinito,
frisón archinariz, caratulera,
sabañón garrafal, morado y frito.*

Francisco de Quevedo.

(1580-1645)

Índice abreviado

Publicaciones	6
Agradecimientos	7
Índice detallado	8
Introducción	11
Hipótesis y objetivos	57
Artículos	59
Material y métodos	90
Resultados	95
Discusión	105
Conclusiones	110
Referencias bibliográficas	112
ANEXO: protocolo ensayo clínico	123

Publicaciones

Esta tesis doctoral está basada en los siguientes artículos indexados, que se enuncian a continuación:

Artículo 1

Cardesín A, Pontes C, Rosell R, Escamilla Y, Marco J, Escobar MJ, Bernal-Sprekelsen M. **Hypotensive anaesthesia and bleeding during endoscopic sinus surgery: an observational study.** Eur Arch Otorhinolaryngol (2014) 271:1505-1511.

Artículo 2

Cardesín A, Pontes C, Rosell R, Escamilla Y, Marco J, Escobar MJ, Bernal-Sprekelsen M. **A randomised double blind clinical trial to compare surgical field bleeding during endoscopic sinus surgery with clonidine-based or remifentanil-based hypotensive anaesthesia.** Rhynology (Manuscrito 14-185, aceptado el 2 Octubre 2014).

Agradecimientos

Al Dr. Bernal que con su conocimiento, su trabajo y su saber hacer me ha motivado y guiado en esta tesis y en toda mi formación y trayectoria como otorrino ya desde hace casi quince años. Su apoyo y sus consejos han hecho posible este trabajo.

A la Dra. Pontes, por su experiencia, su paciencia, su disponibilidad, su orientación, su rigurosidad y su estimable ayuda. Sin ella no hubiera sido posible la finalización de esta tesis.

A la Dra. Rosell, por su colaboración, por creer en mí desde el principio y por haberme facilitado siempre las cosas para que este final haya sido factible y no quedara sólo en un intento.

A todo el personal de la Unidad Quirúrgica que ha intervenido de manera activa en este estudio en cualquiera de sus fases, cuyos nombres no quiero citar para no olvidarme de ninguno. Sin su ayuda no hubiera podido llevarlo a cabo. Somos un buen equipo.

A todos mis compañeros, médicos, enfermeras y auxiliares del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Parc Taulí de Sabadell por su colaboración en todo el desarrollo de este trabajo, por su paciencia y por su apoyo en todos mis “ires y venires” durante los cuatro años que ha durado este proyecto.

Un especial y cariñoso agradecimiento a mi compañera y amiga la Dra. Yolanda Escamilla quien siempre ha confiado en mí.

A todos los pacientes que han participado en este estudio por su colaboración desinteresada.

Al Hospital Parc Taulí de Sabadell que me ayudó a financiar el proyecto concediéndome dos becas CIRI 2010 y 2011 para su consecución.

A toda mi familia que siempre ha estado ahí y ha creído en mí y, en particular, a mi padre quien me empujó a llegar hasta aquí y hoy, desde el cielo, espero este orgulloso de mí.

1. Índice detallado

1.1. Tabla de contenidos

1.	Índice detallado	8
1.1.	Tabla de contenidos	8
1.2.	Índice de tablas y figuras	10
2.	Introducción	11
2.1.	Introducción a la patología Rinosinusal. Patología nasal, poliposis y sinusitis crónica	11
2.1.1.	Definición	11
2.1.2.	Epidemiología	11
2.1.2.1.	Infecciones víricas y bacterianas	12
2.1.2.2.	Sinusitis maxilar odontogénica	12
2.1.2.3.	Sinusitis fúngicas	12
2.1.3.	Fisiopatología	14
2.1.4.	Causas de la obstrucción del complejo osteomeatal	15
2.1.5.	Clasificación de la Rinosinusitis	15
2.1.5.1.	Rinosinusitis aguda	15
2.1.5.2.	Clasificación clínica de la rinosinusitis crónica	16
2.1.6.	Poliposis nasal	17
2.1.7.	Clínica de las rinosinusitis	19
2.1.7.1.	Síntomas en las rinosinusitis agudas bacterianas y víricas	19
2.1.7.2.	Síntomas en las rinosinusitis crónicas	20
2.1.8.	Diagnóstico de la Rinosinusitis	20
2.1.8.1.	Exploración de las fosas nasales	20
2.1.8.2.	Pruebas diagnósticas complementarias	21
2.1.8.3.	Pruebas de imagen	22
2.1.9.	Complicaciones de las Rinosinusitis	24
2.2.	Tratamiento de la Rinosinusitis	25
2.2.1.	Medicaciones	26
2.2.1.1.	Corticoides	26
2.2.1.2.	Antimicrobianos	29
2.2.1.3.	Lavados/duchas nasales	31
2.2.1.4.	Descongestionantes:	31
2.2.1.5.	Mucolíticos	31
2.2.1.6.	Antileucotrienos (montelukast)	31
2.2.1.7.	Antihistamínicos	32
2.2.1.8.	Aerosoles	32
2.2.1.9.	Desensibilización a AAS	32
2.2.1.10.	Capsaicina	32
2.2.1.11.	Anticuerpos monoclonales contra la IgE: (omalizumab)	32
2.2.1.12.	Otras medidas	32
2.2.1.13.	Esquemas de manejo terapéutico	33
2.2.2.	Cirugía endoscópica nasal	35
2.2.2.1.	Los inicios de la CENS	35
2.2.2.2.	La CENS del siglo XX-XXI	35
2.2.2.3.	El futuro de la CENS	36
2.2.2.4.	Indicaciones de CENS en la rinosinusitis crónica	37
2.2.2.5.	Premisas a tener en cuenta a la hora de indicar una CENS	38
2.2.2.6.	Consentimiento informado y complicaciones de la CENS	38
2.2.2.7.	Consideraciones en las CENS:	40
2.2.3.	Ensayos clínicos de hipotensión controlada	47
2.2.4.	Ensayos clínicos con α -2-adrenérgicos	49

2.3.	Justificación del trabajo.....	56
3.	Hipótesis y objetivos.....	57
3.1.	Hipótesis:.....	57
3.2.	Objetivos:	57
3.2.1.	Objetivo primario:	57
3.2.2.	Objetivos secundarios:	57
4.	Artículos.....	59
4.1.	Artículo 1	59
4.2.	Artículo 2	69
5.	Materiales y métodos.....	90
5.1.	Artículo 1	90
5.1.1.	Diseño del estudio	90
5.1.2.	Variables de medida	90
5.1.3.	Ética	91
5.1.4.	Análisis estadístico.....	91
5.2.	Artículo 2	92
5.2.1.	Diseño del estudio	92
5.2.2.	Tratamiento que recibieron.....	92
5.2.3.	Variables de medida	93
5.2.4.	Ética	94
5.2.5.	Análisis estadístico.....	94
6.	Resultados	95
6.1.	Artículo 1	95
6.1.1.	Descripción basal de la población.....	95
6.1.2.	Descripción de los tratamientos.....	96
6.1.3.	Resultados de evaluación del sangrado.....	96
6.1.4.	Resultados de seguridad.....	98
6.2.	Artículo 2	99
6.2.1.	Descripción basal de la población.....	99
6.2.2.	Descripción de los tratamientos.....	101
6.2.3.	Resultados de evaluación del sangrado.....	101
6.2.4.	Resultados de seguridad.....	104
7.	Discusión.....	105
8.	Conclusiones.....	110
9.	Bibliografía.....	112
10.	ANEXO: Protocolo el ensayo clínico.....	123

1.2. Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Rinosinusitis Fúngica Alérgica según Bent y Kuhn.....	14
Figura 1.Patogenia del Complejo osteomeatal	14
Figura 2.Complejo osteomeatal	15
Figura 3. Rinosinusitis aguda	16
Figura 4.Clasificación de la Rinosinusitis crónica.....	16
Figura 5.Sistema de gradación propuesto por Lildholdt	21
Tabla 2.Clasificación por endoscopia nasal de Lildholdt	21
Tabla 3. Sistema de puntuación de la TC Lund-MacKay 1993.	24
Figura 6.GRADOS (1970, Chandler et al)	25
Tabla 4. Tratamiento antimicrobiano.....	30
Figura 7. Esquema general de manejo terapéutico.....	33
Figura 8.Esquema de manejo para ORL (EPOS 2012).....	33
Figura 9. Rinosinusitis crónica.	33
Figura 10. Esquema de manejo terapéutico en la poliposis nasal. (EPOS 2012).....	34
Tabla 5. Esquema de manejo terapéutico en la sinusitis fúngica.....	34
Tabla 6. Indicaciones de la CENS.	37
Tabla 7. Complicaciones de la cirugía endoscópica nasosinusal.	38
Tabla 8.Complicaciones orbitarias.....	39
Tabla 9. Campo quirúrgico según la escala de Fromme en 1986	43
Tabla 10. Campo quirúrgico según la escala de Boezaart 1995	43
Tabla 11. Campo quirúrgico según escala de Wormald)	43
Tabla 12. Ensayos clínicos.....	54
Tabla 13. Características basales de los pacientes	95
Tabla 14. Tiempo de duración de la cirugía en minutos según el tipo de CENS.....	96
Tabla 15. Resultados durante la cirugía.....	97
Tabla 16. Modelo multivariante: sangrado severo (Boezaart ≥ 2) del campo quirúrgico	98
Figura 11. Diagrama CONSORT.....	99
Tabla 17. Características basales de los pacientes	100
Tabla 18. Sangrados durante la cirugía	101
Figura 12. Resultados principales de eficacia	103
Figura 13. Constantes vitales durante la anestesia	104
Tabla 19. Resultados de la anestesia y la cirugía.....	104

2. Introducción

2.1. Introducción a la patología Rinosinusal. Patología nasal, poliposis y sinusitis crónica

2.1.1. Definición

La Rinosinusitis (con o sin pólipos) se define según la guía EPOS ¹ como la inflamación de las fosas nasales y de los senos paranasales caracterizada por dos o más de los siguientes síntomas:

Bloqueo/obstrucción nasal
Rinorrea anterior/posterior
±Dolor/sensación de presión nasal
±Pérdida total o parcial del sentido del olfato

La obstrucción o la rinorrea son imprescindibles.

Además, el paciente debe presentar alteraciones en la endoscopia nasal:

Pólipos nasales
Secreción mucopurulenta en meato medio
Edema/obstrucción mucosa en meato medio

y/o cambios en la tomografía computadorizada (TC):

En la mucosa del complejo osteomeatal
y/o en la mucosa de los senos paranasales

2.1.2. Epidemiología

Hasta el documento de consenso EPOS, la disparidad de criterios hacía difícil establecer la incidencia de esta patología. El conjunto de las rinosinusitis (RS) supone la enfermedad crónica respiratoria más frecuente (25% de la patología ORL). Se estima que los adultos sufren de 2 a 5 episodios virales de RSA al año y los niños en edad escolar unos 10. Aproximadamente entre un 0,5 y 2% de estos episodios víricos agudos se complican con sobreinfecciones bacterianas.² Esto supone 1 millón de rinosinusitis agudas bacterianas al año.

En Estados Unidos (según la American General Health Survey) el 14,2% de la población padece rinosinusitis crónica (RSC) y de estos el 2-5% padece poliposis, que es más frecuente en pacientes asmáticos y en asmáticos e intolerantes al ácido acetil salicílico (AAS).³

La rinosinusitis aguda (RSA) es casi siempre de naturaleza infecciosa. La rinosinusitis crónica (RSC) puede producirse a partir de procesos inflamatorios.

2.1.2.1. Infecciones víricas y bacterianas

Virus respiratorios: Juegan un importante papel puesto que son responsables de la mayoría de las rinosinusitis agudas, tanto como agente causal como favoreciendo la sobreinfección bacteriana. Los *Rinovirus* aparecen en casi el 50% de los cuadros. Otros virus a tener en cuenta: *Virus influenza*, *Parainfluenza*, *Virus sincytial respiratorio (RSV)*, *Adenovirus* y *Enterovirus*.⁴

Bacterias: El *S. Pneumoniae* y *H. Influenzae*, solas o asociadas, están implicadas en más del 50% de los casos. El tercero más frecuente es *M. Catarrhalis* implicado en un 20% de los niños. Payne y Benninger presentan un metaanálisis con 25 estudios sobre la microbiología de la RSA en meato medio y seno maxilar⁵. El seno maxilar está contaminado en un 26% de *S. Pneumoniae*, en un 28% de *H. Influenzae*, en un 6% de *M. Catarrhalis* y en un 8% de *S. Aureus*.^{6,7}

Cuando comparamos la RSA y la RSC la mayoría de estudios demuestran la existencia de *S.Aureus*, *Gram negativos* y *Anaerobios*.^{8, 9,10}

Algunos autores discuten el papel patológico del *S.epidermidis*.¹

Por último, no es infrecuente hallar *Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus mirabilis*, así como *Klebsiella pneumoniae* en el contexto de las rinosinusitis crónicas de los pacientes con fibrosis quística o inmunodeprimidos.¹¹

Los Biofilms se han relacionado con la RSC, son estructuras altamente organizadas compuestas por comunidades de bacterias que presentan una organización estructural que las hace resistentes a los mecanismos de defensa del huésped. Están implicados en numerosas infecciones humanas y existen evidencias progresivas de su papel en la RSC.^{12, 13} Las bacterias del biofilm son extraordinariamente resistentes a los antibióticos, dado que éstos sólo alcanzan las capas más externas del mismo.

2.1.2.2. Sinusitis maxilar odontogénica

Infección por bacterias anaerobias y microaerófilas de origen bucal: *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Fusobacterium spp.* o *Peptostreptococcus spp.* En estas circunstancias, con frecuencia la infección es polimicrobiana.¹⁴

2.1.2.3. Sinusitis fúngicas

El rol de los hongos en la RSC ha generado mucha controversia en la última década. La sensibilidad de las técnicas actuales ha detectado la presencia de hongos en el 100% de las mucosas nasales con RSC y en los pacientes control. El papel de la infección fúngica en la PN es controvertido dado que su demostración es difícil debido principalmente a la ubicuidad de las esporas.

La rinosinusitis de los senos maxilares por *Aspergillus* fue descrita por Millar en 1981 y Katzenstein, en 1983 que describieron la presencia de grupos de eosinófilos necróticos, cristales de Charcot-Leyden e hifas fúngicas no invasivas, en la mucina sinusal de pacientes afectados de sinusitis crónica, denominándola rinosinusitis alérgica por *Aspergillus*. Más tarde, Robson propuso el nombre de sinusitis fúngica alérgica.^{15, 16,17}

Para estos autores se trataba de una patología mediada por IgE, en respuesta a diversos hongos, presentes en la mucina eosinofílica sinusal. La teoría se apoyaba en la observación de IgE específica en los cultivos. Actualmente, la hipótesis más aceptada excluye el factor alérgico y propone la denominación de sinusitis fúngica eosinofílica y se apoya en el hecho de la negatividad de las pruebas cutáneas en muchos pacientes afectados de RSC con hongos demostrados en moco nasal. De hecho, la cuantificación de la IgE específica fúngica no difiere entre pacientes con RSC y sujetos sanos. Esta contradicción se intenta explicar mediante la importancia de la IgE local en ausencia de IgE sistémica.¹⁸⁻²⁶

En la rinosinusitis fúngica se diferencian las formas invasivas, más frecuente en inmunodeprimidos, y las no invasivas, generalmente en inmunocompetentes.^{27, 28}

Rinosinusitis Fúngica Invasiva Fulminante

Se trata de una enfermedad invasiva y aguda, cuya presentación típica es en pacientes con diabetes mellitus, inmunodeprimidos, oncológicos y trasplantados. Aparece en cuestión de horas o días. No hay presencia de pólipos. Está causada por *Phycomycetis* (*Mucor* o *Rhizopus*) o *Aspergillus*. El diagnóstico definitivo se realiza mediante histología y cultivos positivos. A pesar del tratamiento esta entidad tiene una tasa de mortalidad muy elevada.²⁹

Rinosinusitis Fúngica invasiva crónica indolente

Es una enfermedad invasiva e insidiosa. Su diagnóstico se basa en una larga historia de RS y la existencia de pólipos. Los hongos causales más frecuentes son el *Arpergillus* y los de la familia *Dematiaceous*. Es una enfermedad endémica de algunas áreas de Sudan y Norte de India.²⁹

Micetoma o Bola Fúngica

Más frecuente en el seno maxilar, seguido del esfenoidal y finalmente en el seno frontal. Los pacientes presentan síntomas de RSC con rinorrea. Los gérmenes más habituales son el *Arpergillus* *Dematiaceous*, *Mucorales* y *Fusarium*. Es característica la afectación radiológica del seno maxilar con ocupación unilateral del mismo y microcalcificaciones en su interior.^{30, 29}

Sinusitis Fúngica Alérgica

La inclusión de la sinusitis fúngica alérgica dentro de las rinosinusitis fúngicas es discutible. Se trata de una enfermedad inflamatoria que afecta a uno a varios senos paranasales. Puede estar desencadenada por el *Aspergillus* o por otras especies de hongos. Afecta generalmente a individuos jóvenes, atópicos con asma y pólipos nasales. La clínica es la de una RSC con pólipos nasales sin intolerancia a ácido acetilsalicílico. Los criterios diagnósticos han sido establecidos por Bent y Khun.^{31, 27, 31}

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Rinosinusitis Fúngica Alérgica según Bent y Kuhn

Criterios presentes en todos los casos	Criterios asociados
Reacción de hipersensibilidad tipo I	Predominancia unilateral
Pólipos nasales	Erosión ósea radiológica
TC con hallazgos de RSC	Cultivo positivo para el hongo
Moco alérgico eosinofílico	Presencia de asma
Tinción histológica positiva para hongos	Cristales de Charcot-Leyden
	Eosinófilos en el moco nasal

2.1.3. Fisiopatología

Hay que resaltar la importancia en la patogenia de la rinosinusitis del complejo osteomeatal³². Este complejo es una unidad funcional compuesta por los orificios de drenaje de los senos maxilares, de las celdas etmoidales anteriores, el infundíbulo e hiato etmoidal y el meato medio. La obstrucción del drenaje de los senos condiciona hipoxia celular y vasodilatación, disfunción de las células ciliadas y alteración del funcionamiento glandular. Esto provoca hipersecreción e hiperviscosidad de las secreciones, favoreciendo la infección bacteriana, siendo esto el punto clave en la fisiopatología de la RSA aguda, a excepción de aquellas de origen odontógeno.

Figura 1. Patogenia del Complejo osteomeatal

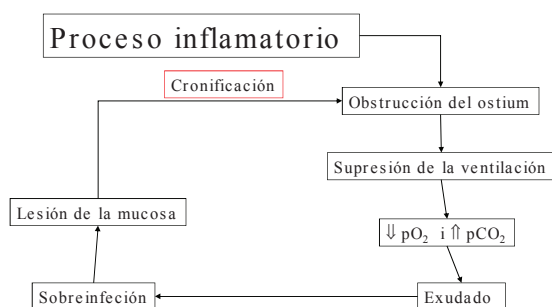
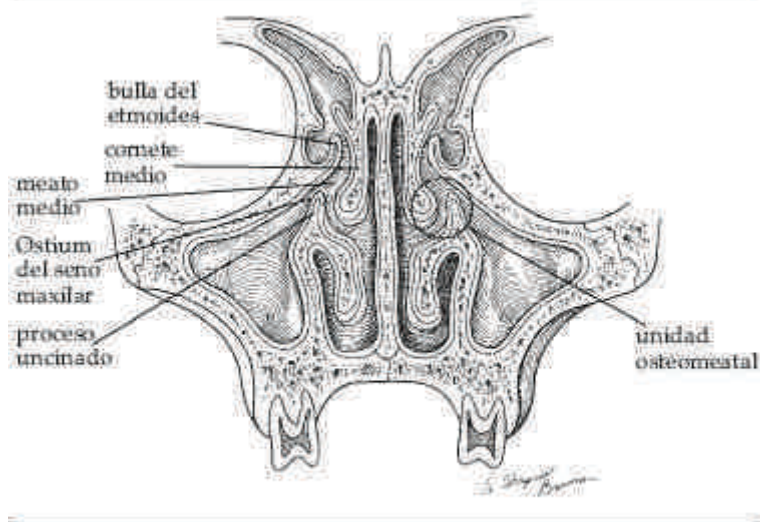


Figura 2. Complejo osteomeatal



2.1.4. Causas de la obstrucción del complejo osteomeatal

Anatómicas
Inflamatorias: patologías alérgicas, no alérgicas, virales, tóxicas o farmacológicas (abuso descongestionantes nasales); donde predomina una alteración del drenaje
Alteración en el transporte mucociliar: fibrosis quística, síndrome de discinesia ciliar primaria o de Kartagener
Deficiencias inmunitarias: Deficiencia selectiva de IgA, anomalías en la producción de IgG, hipogammaglobulinemias, VIH
Traumatismos faciales
Granulomatosis: Enfermedad de Wegener, sarcoidosis...
Neoplasias

2.1.5. Clasificación de la Rinosinusitis

Según la duración de la enfermedad:

- a) Rinosinusitis aguda: < 12 semanas con resolución completa de los síntomas.
- b) Rinosinusitis crónica: >12 semanas sin resolución completa de los síntomas.

Cuando en un periodo de tiempo tienen lugar uno o varios episodios de RSA, con resolución completa de los síntomas después de cada episodio, constituye un cuadro de RSA recurrente y se expresa en forma de número de episodios/año.¹

2.1.5.1. Rinosinusitis aguda

Dentro de las RSA podemos diferenciar dos entidades:

- a) RSA viral o catarro común, con una duración de los síntomas menor de 10 días.

- b) RSA intermitente post viral, incremento de los síntomas después de 5 días o persistencia después de 10 días, siempre menos de 12 semanas.
- c) Rinosinusitis aguda bacteriana (RSAB), se sugiere con la presencia de 3 síntomas o signos de los siguientes: rinorrea purulenta, algias faciales de predominancia unilateral, fiebre de $>38^{\circ}\text{C}$ o aumento de la PCR.

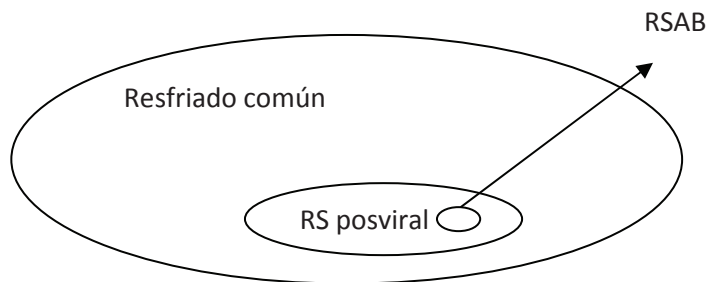


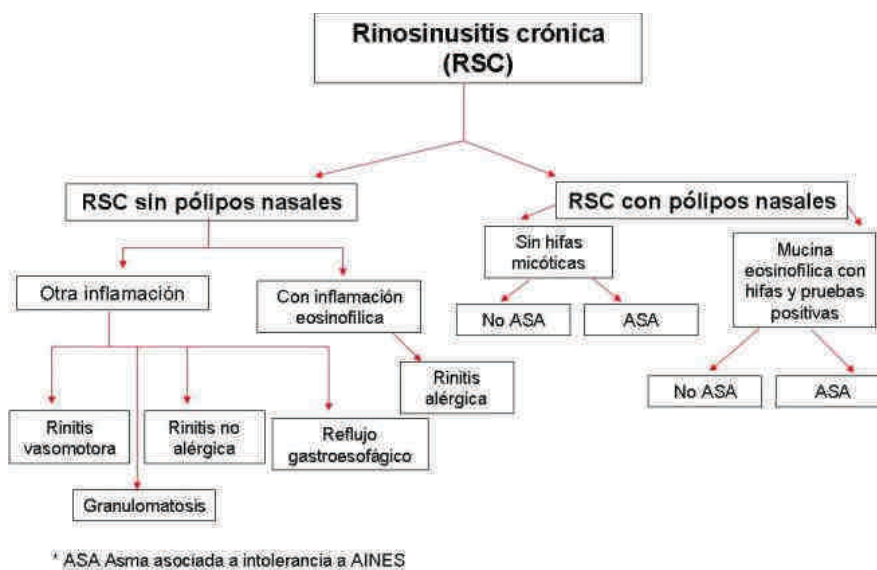
Figura 3. Rinosinusitis aguda

La Rinosinusitis aguda se puede dividir en resfriado común y en Rinosinusitis posviral. Un pequeño grupo de esta RSA posviral está causada por bacterias. (RSAB).¹

2.1.5.2. Clasificación clínica de la rinosinusitis crónica

La clasificación clínica según la EPOS de la RSC (con o sin pólipos) se muestra en forma de tabla, remarcándose el concepto de que la poliposis nasal es parte de ella.³³

Figura 4. Clasificación de la Rinosinusitis crónica



2.1.6. Poliposis nasal

La poliposis nasal (PN) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a la mucosa nasal y de los senos paranasales y que conduce a la formación de pólipos. Los pólipos nasales son estructuras “con aspecto de uvas” que se observan en la parte superior de la cavidad nasal y proceden del complejo osteomeatal. Están formados por tejido conectivo laxo, edema, células inflamatorias, algunas glándulas y capilares. El tipo de epitelio que los recubre es variable, aunque en la mayoría de los casos es pseudoestratificado respiratorio y está dotado de células ciliadas y caliciformes. Las células inflamatorias que aparecen con mayor frecuencia en los pólipos nasales son los eosinófilos, pero también se observan neutrófilos, mastocitos, células plasmáticas, linfocitos, monocitos, y fibroblastos.³⁴

La PN afecta a todas las razas, con predominio en el sexo masculino y es más frecuente a medida que aumenta la edad. Suele manifestarse por encima de los 40 años y es excepcional en los menores de 10 años, debiéndose pensar en una fibrosis quística cuando se ve antes de esta edad.³⁵

Existen una serie de factores que se han relacionado con la PN:

Alergia. Actualmente se encuentra en discusión su papel como causa de PN, aunque se puede observar que muchos pacientes presentan pruebas cutáneas o determinación de IgE positivas disponiendo de abundantes datos en la literatura.^{36, 37, 38,39}

Asma. La PN se asocia a síntomas bronquiales en un subgrupo de pacientes. En la población general, los PN son el doble de frecuentes en varones, pero la proporción de casos de PN y asma a la vez en la población femenina duplica a la de la masculina. En su trabajo, Klossek encuentra que el 26% de los pacientes con PN refieren que son asmáticos, proporción que sólo alcanza el 6% en el caso de los controles.⁴⁰

A la inversa, el 7% de los pacientes asmáticos presentan PN, con mayor prevalencia en el caso de asma no atópico. El asma de aparición tardía se asocia a la presencia de PN en un 10-15% de los casos.⁴¹

Intolerancia al ácido acetilsalicílico. (AAS) En los pacientes con intolerancia al AAS se observa PN en un 36-96% de los casos,⁴² y cambios radiológicos de los senos paranasales en 96%.⁴³

Los pacientes con intolerancia al AAS, asma, y PN no suelen presentar atopía; la prevalencia aumenta a partir de los 40 años de edad.

Tabaquismo. En general, los diferentes estudios estiman que el tabaquismo se encuentra con menor frecuencia en los pacientes con PN que en la población general. Rugin y cols, en un estudio prospectivo realizado en Francia, encuentra una prevalencia del tabaquismo del 15,5% en pacientes con PN frente al 35% de la población general.⁴⁴ Del mismo modo, Toledano y cols en un trabajo en población española publicado en 2008, describen un 25,5% de fumadores entre los pacientes con PN, frente al 38,9% de un grupo control de sujetos sanos, aunque no hallaron diferencias estadísticamente significativas.⁴⁵

Factores genético-hereditarios. Se ha observado una cierta agregación familiar de la poliposis nasal. Según esta sospecha genética, la poliposis nasal es una enfermedad poligénica. Se ha detectado una mayor frecuencia significativa del haplotipo HLA-DR7 en pacientes que asocian poliposis nasal, asma

e intolerancia a la AAS.⁴⁶ HLA es el nombre general de un grupo de genes de la región del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC), localizada en el cromosoma 6, que codifica las proteínas presentadoras de antígenos de la superficie celular. Según Luxenberger y cols,⁴⁷ existe una asociación entre el HLA-A74 y la presencia de PN, el cociente de posibilidades (odds ratio) de aparición de PN es entre dos y tres veces superior en los sujetos portadores de los haplotipos HLA-DR7-DQA1*0201 y HLA-DR7- DQB1*0202. El riesgo de aparición de PN puede llegar a ser hasta 5,53 veces superior en los sujetos con el haplotipo HLADQA1* 0201-DQB1*0201.⁴⁸ Es también significativa la existencia de un factor racial ya que la elevada eosinofilia tisular de la PN es típica de la raza caucásica, sin embargo en China la PN no es eosinofílica⁴⁹.

Factores ambientales. No se han observado diferencias en la prevalencia de la RSC con PN en relación con el entorno del paciente o con la presencia de contaminantes en el trabajo.⁴⁴

En un estudio se observó una asociación entre la aparición de PN y el uso de estufas de leña como fuente principal de calefacción.⁵⁰

Efecto mecánico. Se refiere a las alteraciones del flujo aerodinámico del aire, donde a mayor estrechez de la fosa nasal mayor importancia del fenómeno de Bernoulli y mayor presión negativa a la que se ve sometida la mucosa inflamada. Esto podría afectar la mucosa sinusal de la región etmoidal y, añadido a factores de edema local y alteraciones del flujo mucociliar, promovería el estasis del moco.⁵¹

Teoría vasomotora. Se produciría una disfunción autonómica de la mucosa nasosinusal encontrándose un incremento de aminas (catecolaminas, histaminas, serotonina). Los pólipos se formarían por un incremento de la permeabilidad vascular y edema submucosa por la activación de receptores alfa-adrenérgicos.⁵²

Efecto inflamatorio. Los procesos inflamatorios de la mucosa nasal son los causantes de la poliposis nasosinusal. Se sabe que diferentes citoquinas están presentes en los pólipos y de éstas principalmente las interleuquinas GM-CSF, IL-4, IL-5, IL-6 y IL-8.⁵³

Recientemente otros autores han identificado la presencia de otras citoquinas como eotoxina y RANTES que actúan como quimiotácticos para eosinófilos y mastocitos, lo que condiciona su presencia, el aumento de los mecanismos de inflamación local a través de la estimulación intrínseca promoviendo la síntesis de colágeno y la formación de pólipos.⁵⁴

Dado que los pacientes con Tríada de Widal (poliposis asociada a asma y a intolerancia a la AAS) son también intolerantes a otros antiinflamatorios, se ha sugerido un papel importante de la ciclooxigenasa (Cox) en esta patología. Se ha demostrado la presencia constitutiva de Cox-1 y Cox-2 en los pólipos nasosinuales, así como la regulación a la baja de la Cox-2 en pacientes con Tríada de Widal.⁵⁵

Teoría infecciosa. Existen pruebas científicas de la participación bacteriana en la formación de pólipos comprobada a través de estudios en animales a los que se les produce artificialmente sinusitis crónica y la aparición de pólipos. Sin embargo, por su localización y la obstrucción del ostium, la participación bacteriana también puede ser secundaria. La utilización de antibióticos no disminuye la incidencia y prevalencia de la poliposis nasosinusal. Hay estudios que han evaluado la presencia de IgE específica frente a enterotoxinas estafilocócicas A y B observando un aumento

significativo en los pacientes con PN y asma sugiriéndose un posible papel de estos superantígenos bacterianos.⁵⁶

Las teorías recientes implican también a los hongos saprófitos en la patogenia de la PN, dando origen al concepto de sinusitis fúngica alérgica y, al todavía más nuevo, de sinusitis fúngica eosinofílica.^{57,58}

Teoría del transporte electrolítico. Se ha investigado el transporte electrolito en el cultivo de las células epiteliales de los pólipos nasales. Bernstein y Yankaskas⁵⁹ han demostrado que la absorción de Na⁺ y la permeabilidad al Cl⁻ están aumentadas en los pólipos respecto a la mucosa del cornete inferior. En base de este resultado se ha utilizado la furosemida intranasal en prevenir la penetración de Ca⁺⁺ en los pólipos bloqueando la activación de mediadores y evitando la recurrencia a largo plazo, especialmente después de la cirugía.

Los conocimientos actuales apoyan la hipótesis de una patogenia multifactorial en la que los pólipos se originarían a partir de una base inflamatoria crónica persistente condicionada por un microambiente local.

2.1.7. Clínica de las rinosinusitis

2.1.7.1. Síntomas en las rinosinusitis agudas bacterianas y víricas

Durante la última década se ha prestado atención no sólo a la clínica sino también a sus efectos sobre la Calidad de vida (CdV) del paciente. La evaluación de los síntomas la llevaremos a cabo atendiendo a dos características, la intensidad y la duración.^{60,61}

Rinorrea anterior
Congestión nasal
Presión facial
Cefalea
Rinorrea posterior
Anosmia/ hiposmia
Odontalgia maxilar
Estornudos
Dolor de garganta
Tos
Sensación de presión o plenitud en el oído
Fiebre
Mialgias

El diagnóstico diferencial entre las formas virales y bacterianas es difícil: la sobreinfección bacteriana puede complicar una infección viral previa.

Característicamente la rinosinusitis de etiología bacteriana cursa con un curso bifásico, los síntomas son patentes a partir del quinto día, y persisten al menos 10 días, hay fiebre elevada o signos inflamatorios en la piel que recubre el seno, más intensos que los de etiología viral.

2.1.7.2. Síntomas en las rinosinusitis crónicas

Obstrucción nasal, rinorrea y pérdida de olfato como sintomatología fundamental, mantenidos durante al menos 12 semanas.
--

Si hay cefaleas acompañantes, son de aparición vespertina y mejoran con decúbito supino.
--

Síntomas secundarios: halitosis, fatiga, odontálgia, tos, otalgia, presión o sensación de taponamiento ótico.

Pensar en otros diagnósticos ante la presencia de: síntomas unilaterales, hemorragia, formación de costras, cacosmia, síntomas orbitarios (como edema periorbitario, desplazamiento del globo ocular, diplopia o disminución de la agudeza visual, oftalmoplejia), cefalea frontal intensa, tumefacción frontal y signos de meningitis o focalidades neurológicas.

2.1.8. Diagnóstico de la Rinosinusitis

Para el diagnóstico de la Rinosinusitis son imprescindibles una buena historia clínica y examen físico, incluyendo la endoscopia nasal y un TC en planos axiales y coronales en RSC o complicaciones de las RSA.⁶²

2.1.8.1. Exploración de las fosas nasales

Es importante empezar por un examen externo de las fosas nasales e identificar signos inflamatorios locales, palpación y percusión de las áreas sinusales, así como la observación de las variaciones de la clínica con el declive. La rinoscopia anterior y endoscopia nasal (flexible o rígida) aprecia el estado y color de la mucosa de las fosas, de los cornetes, del septum y de los meatos. La endoscopia nasal permite la obtención de material para cultivo si fuera preciso. Los hallazgos más frecuentes en la RS son la presencia de edema, la secreción mucopurulenta y/o la existencia de pólipos.

La exploración de las fosas nasales mediante rinoscopia anterior puede resultar de utilidad para visualizar los PN pero solo permite visualizar aproximadamente el tercio anterior de las fosas, por lo que la endoscopia nasal es la técnica más eficaz para una correcta visualización de las fosas nasales en su totalidad. Para la realización de la endoscopia nasal se puede utilizar un endoscopio rígido o un fibroscopio flexible, aunque la calidad de la imagen con este último no es tan buena. Existen varios sistemas semicuantitativos para objetivar la exploración de las fosas nasales, que asignan puntuaciones a los hallazgos clínicos de la PN, edema, rinorrea y ulceraciones o costras (útiles para la exploración postoperatoria) pero no han sido correctamente validados. Se han propuesto varias escalas de gradación del tamaño y extensión de los PN que han sido evaluadas en cuanto a su reproducibilidad y al grado de variabilidad interindividual, concluyéndose que el sistema de gradación propuesto por Lildholdt es uno de los mejores métodos para valorar la evolución del tamaño de los PN.^{63, 64}

Figura 5. Sistema de gradación propuesto por Lildholdt

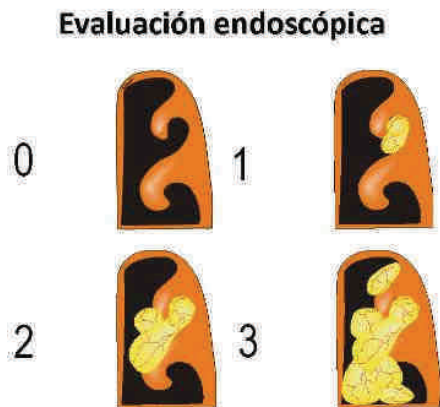


Tabla 2. Clasificación por endoscopia nasal de Lildholdt

0	Ausencia de pólipos
1	Poliposis leve: pólipos de tamaño pequeño que no llegan al lomo del cornete inferior
2	Poliposis moderada: pólipos de tamaño medio que están entre el borde más craneal y más caudal del cornete inferior
3	Poliposis masiva: pólipos de gran tamaño que rebasan el borde inferior del cornete inferior

2.1.8.2. Pruebas diagnósticas complementarias

Diagnóstico alérgico

Se realiza cuando existe sospecha de etiología alérgica, clínica de obstrucción nasal junto con hidrorrea, prurito nasal-ocular y estornudos.

Técnicas in vivo: cutáneas o prick test.

Técnicas in vitro: IgE total y IgE específica (RAST). Eosinófilos en sangre y en moco nasal (aporta información, pero no diagnóstico).

Estudios microbiológicos

La obtención de muestra se realiza mediante:

- Aspiración de secreciones nasales: Poco fiable.
- Aspiración bajo visión endoscópica del meato medio: es la técnica de elección.

c) Punción de los senos: Invasiva, solo casos graves, ha quedado en desuso.

Otros estudios de laboratorio

Analítica general (fórmula leucocitaria).

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA – si sospecha de enfermedad de Wegener).

Citología nasal y determinación de mediadores en rinitis neutrofilica y eosinófila.

Estudios de microscopía electrónica en caso de sospecha de disfunción ciliar.

Biopsias nasales (sospecha de tumores malignos, granulomatosis, infección micótica).

Pruebas funcionales

En casos de discordancia entre exploración clínica y sintomatología se utilizan las pruebas funcionales. En casos de sospecha alérgica se puede realizar tras provocación con alérgenos.

a) Rinomanometría: prueba aerodinámica que mide alteraciones del flujo y de la presión en ambas fosas nasales.

b) Rinometría acústica: prueba estática que basándose en la reflexión de una onda acústica valora el volumen nasal mediante el estudio de la geometría (áreas) de las fosas nasales

Olfatometría y gustometría

Para confirmar el grado de pérdida y umbral de olfato. El más conocido es el University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) utilizado en EEUU. En España utilizamos el BAST-24 Barcelona Smell Test, validado para la población española.⁶⁵

2.1.8.3. Pruebas de imagen

Radiología simple: se ha demostrado que la radiología simple de los senos paranasales tiene poco valor en el diagnóstico.⁶⁶

Tomografía computarizada: La prueba de imagen recomendada en la mayor parte de las guías clínicas que tratan el manejo de la RS es la TC. Se ha evaluado la sensibilidad y especificidad de la TC utilizando el sistema de puntuación de Lund-Mackay (que se detallará a continuación).

Resonancia magnética nuclear (RMN): La RMN de los senos no se ha considerado como una prueba de imagen de primera opción en el diagnóstico, pero estudios recientes han demostrado una buena correlación con la TC, con las ventajas que representa el no provocar irradiación del paciente y de ser una técnica muy útil en el diagnóstico diferencial de los tumores de fosas y senos paranasales. Hoy su indicación actual es en las complicaciones y en el diagnóstico diferencial (DD) con la sospecha de tumores.^{67,68}

En algunos casos puede ser necesaria una angiografía complementaria que, en ocasiones, ofrece posibilidades terapéuticas.⁶⁹

Estudio por imagen de TC

La radiología simple ha perdido indicaciones en la actualidad puesto que el TC aporta mucha más información y, con los equipos actuales, es una exploración rápida que consigue imágenes de calidad con una dosis de radiación adecuada. Un requisito importante para la seguridad de la cirugía endoscópica dentro de los senos paranasales es tener una imagen tridimensional mental clara de las relaciones espaciales entre ellos y el maxilar, la órbita y la fosa craneal anterior. Este reconocimiento permite al cirujano esquivar las áreas peligrosas y planificar la cirugía. Sin embargo las novedosas reconstrucciones tridimensionales no sustituyen los cortes laminares del TC como medio óptimo para la exploración de estas cavidades.⁷⁰

Las secciones coronales son las más adecuadas para el estudio óptimo del complejo osteomeatal y también permiten una buena valoración de los recesos frontales. Con las secciones axiales se visualizan mejor las celdas de Odoni, la fosa pterigopalatina, la relación entre el complejo etmoidal posterior y el seno esfenoidal y del seno esfenoidal con el nervio óptico. Con reconstrucciones sagitales conseguimos valorar los procesos esfenoidales y frontales.⁷¹

Se han desarrollado diversos sistemas de clasificación de la afectación sinusal mediante TC. Se comentan a continuación los más significativos por utilizar conceptos diferentes.

En 1990, Friedman presenta una clasificación de la rinosinusitis de 0 a 4 en función de la afectación global de todos los senos.⁷²

En 1991 Jorgensen clasifica todos los senos de cada lado en función de: su ocupación de 0 a 4; la oclusión del ostium de drenaje de 0 a 3, el tamaño de los pólipos de 0 a 3.⁷³

En 1992 Kennedy presentó una clasificación de 0 a 5 basada en la afectación etmoidal como eje de la patología polipoidea.⁷⁴

En 1993 Lund y McKay clasifican todos los senos de cada lado en función de su ocupación y del complejo osteomeatal. La puntuación total oscila de 0 a 24 en ambas fosas nasales y de 0 a 12 en cada lado.⁷⁵

En 1994, Gliklich y Metson hacen una valoración en función de la afectación progresiva de los senos. Presentan como novedad la valoración de un engrosamiento de la mucosa de la pared internasinusal <4mm como índice de normalidad.⁷⁶

Actualmente, la clasificación de Lund –Mackay es la que utilizamos en la clínica diaria. Es una escala fácil, simple y reproducible validada en muchos estudios. Thwin and al. demuestran la uniformidad de la escala y su fiabilidad en varios centros de rinología.^{77,78}

Hay autores como Wormald que demuestran encontrar una correlación entre esta escala radiológica y su escala clínica de valoración del sangrado en el campo quirúrgico durante la cirugía endoscópica nasosinusal.⁷⁹

Tabla 3. Sistema de puntuación de la TC Lund-MacKay 1993.

Senos	D	I
Frontal	/2	/2
Maxilar	/2	/2
Etmoides anterior	/2	/2
Etmoides posterior	/2	/2
Esfenoides	/2	/2
Complejo osteomeatal	/2	/2
Total	/24	

Cada seno individual; 0= limpio; 1= parcial opacificación; 2= total opacificación. Complejo osteomeatal; 0= claro; 2= ocluido. (Pacientes con LM >12 serán llamados de alta puntuación y LM < 12 de baja puntuación LM).⁷⁵

2.1.9. Complicaciones de las Rinosinusitis

Las complicaciones en las rinosinusitis son graves debido a la importancia de las estructuras que rodean a los senos. Aparecen en menos del 5% de los casos. Factores que favorecen su aparición son: el antibiótico (AB) insuficiente o inadecuado, la inmunodepresión, la población pediátrica y el retraso en la actuación quirúrgica.

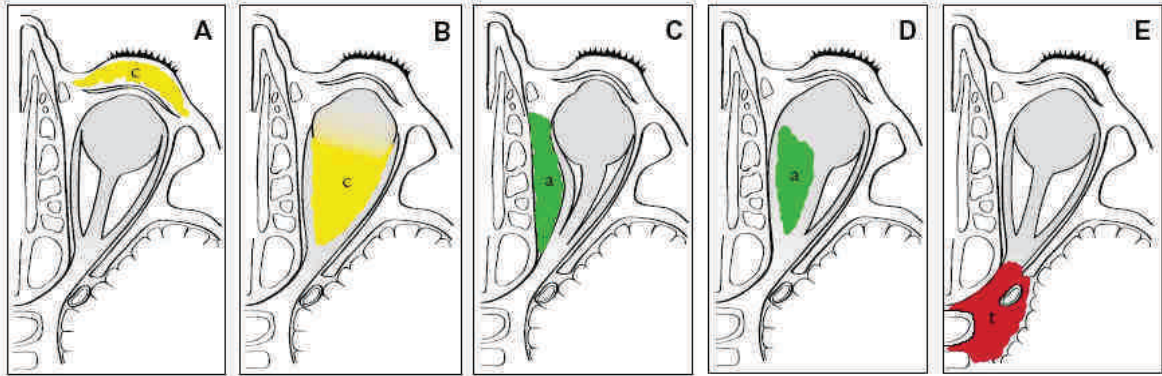
Las complicaciones se pueden clasificar según las estructuras que afecten:

- Pueden afectar a las estructuras del propio seno (complicaciones locales). Lesiones quísticas; mucocele y piocele.
- Hueso y tejidos adyacentes (osteomielitis).
- Estructuras orbitarias (complicaciones orbitarias según la clasificación de Chandler).

GRADOS (1970, Chandler et al.)⁸⁰

Celulitis preseptal (A)
Celulitis orbitaria (B)
Absceso subperióstico (C)
Absceso orbitario (D)
Tromboflebitis seno cavernoso (E)

Figura 6. GRADOS (1970, Chandler et al.)



d) Estructuras del interior de la cavidad craneal (complicaciones intracraneales).

Meningitis
Absceso extradural (b y c)
Absceso subdural (d)
Absceso cerebral (e)
Trombosis del sistema venoso profundo

2.2. Tratamiento de la Rinosinusitis

Según Rosenfeld RM, para hablar de los tratamientos en la RS hay que tener en cuenta una serie de premisas: ⁸¹

- Aproximadamente dos tercios de los pacientes con RSA se curan espontáneamente sin necesidad de tratamiento médico.
- Las guías clínicas más recientes recomiendan observación y tratamiento exclusivamente sintomático en pacientes con rinosinusitis no complicada, sin fiebre y con dolor leve con una duración de la clínica inferior a 7 días.
- En los casos en los que la RSA se acompaña de dolor moderado a severo, fiebre y/o duración superior a 7 días se recomienda tratamiento empírico con antibióticos durante un periodo de 10 a 14 días.
- En las RSC el primer tratamiento indicado es el médico, quedando el quirúrgico reservado a los casos que no responden al farmacológico o con factores anatómicos nasales predisponentes.

2.2.1. Medicaciones

En los dos principales documentos de consenso más recientes en los que se aborda el tratamiento médico de la rinosinusitis con y sin PN, la guía EP3OS y la guía BSACI, se recomienda, en sus algoritmos terapéuticos, el uso de corticoides tópicos como primera línea del tratamiento médico y como otras opciones se recomiendan los lavados/duchas nasales y el tratamiento con antibióticos de forma prolongada. Actualmente hay pruebas científicas que avalan el uso de otras opciones en el tratamiento de la PN, como son el tratamiento con antileucotrienos, con antihistamínicos en caso de alergia coexistente, la desensibilización frente al L-ASA, el tratamiento con capsaicina, o con menos pruebas científicas disponibles, el tratamiento con omalizumab. Se han estudiado otras opciones de tratamiento, pero o bien no se han obtenido resultados positivos en los ensayos clínicos realizados o no se han publicado ensayos clínicos de suficiente calidad como para recomendar su uso, como ocurre con los vasoconstrictores nasales, los inmunomoduladores, los mucolíticos, los inhibidores de la bomba de protones, la furosemida o el anticuerpo monoclonal contra la IL-5.⁶⁴

2.2.1.1. Corticoides

La utilidad de los corticoides como tratamiento de primera línea en la RSC con PN es indiscutible.^{82,83}

Existen en la actualidad diferentes tipos de corticoides tópicos nasales. En España disponemos de budesonida, beclometasona, triamcinolona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona y furoato de mometasona. Los corticoides orales disponibles para su uso en España en la RSC son la prednisona, la metilprednisolona y el deflazacort. La potencia antiinflamatoria de los corticoides orales presenta la siguiente bioequivalencia: 0,75 mg de dexametasona equivalen a 20 mg de hidrocortisona, a 5 mg de prednisona, 4 mg de metilprednisolona, 4 mg de triamcinolona y 6 mg de deflazacort, según se especifica en la ficha técnica que la agencia del medicamento española ha autorizado para la dexametasona.

Mecanismo de acción

Los corticoides presentan un mecanismo de acción dual. Por un lado actúan a nivel genético incrementando la transcripción de genes antiinflamatorios y reduciendo la de genes proinflamatorios, lo que conlleva la disminución del infiltrado inflamatorio y de la permeabilidad vascular, y por otro lado poseen una acción no génica, directa, sobre el sistema nervioso periférico reduciendo en pocos minutos el prurito nasal.^{84,85}

La acción genética se ejerce a través de la activación del receptor de glucocorticoides. En cualquier caso hay que tener en cuenta que una mayor afinidad por el receptor no se tiene que traducir obligatoriamente en una mayor eficacia clínica porque la potencia de un fármaco (medida por su afinidad por el receptor) y su eficacia clínica no son términos intercambiables. Ello solo indica que un corticoide menos potente necesita dosis más elevadas en el lugar de acción para conseguir el mismo efecto farmacodinámico que otro con mayor potencia. Su elevada liposolubilidad facilita la permanencia en tejidos durante más de 24 horas, lo que justifica la dosis única diaria con furoato de fluticasona y de mometasona.^{86,87}

Desde el punto de vista clínico los corticoides tópicos y sistémicos han demostrado reducir los síntomas nasales, el tamaño de los PN y sus recurrencias tras polipectomía quirúrgica.⁸⁸

Seguridad en su uso

Corticoides tópicos nasales

La PN es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasosinusal, por tanto, el tratamiento con corticoides tópicos nasales debe prolongarse durante largos períodos de tiempo.

Se ha demostrado una buena relación eficacia seguridad del tratamiento con corticoides tópicos administrados diariamente hasta cinco años, siendo aconsejable la utilización de corticoides tópicos con menor biodisponibilidad y, por tanto, menor absorción sistémica. El riesgo de efectos adversos con la administración de corticoides es dependiente de la dosis, por lo que es esencial utilizar la dosis mínima eficaz.

Los corticoides tópicos nasales pueden considerarse en general fármacos seguros cuando se administran a las dosis recomendadas en la ficha técnica del producto. Dosis más altas incrementan el riesgo de absorción sistémica y, secundariamente, de efectos adversos. Entre los efectos adversos locales frecuentes de los corticoides administrados de forma tópica nasal se encuentran la sequedad nasal y las epistaxis transitorias.⁸⁹

La perforación septal es un efecto adverso infrecuente, aunque es más característica en mujeres jóvenes y durante el primer año de tratamiento. También han sido descritos casos de candidiasis oro e hipofaríngea, así como de dermatitis alérgica de contacto, cuya dificultad diagnóstica estriba en la falta de reconocimiento como causa de falta de mejoría o incluso de empeoramiento de la sintomatología nasal. Se ha demostrado que el incremento de la presión intraocular producido tras un año de uso de propionato de fluticasona, furoato de mometasona y de dipropionato de beclometasona se encuentra dentro de los límites de la normalidad, y tampoco se observa un incremento en la incidencia de cataratas.⁹⁰

En cuanto a efectos adversos sistémicos de los corticoides administrados de forma tópica nasal, no se ha demostrado ninguno sobre la función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) ni en adultos, ni en adolescentes, ni en niños, salvo que se utilicen adicionalmente otros corticoides inhalados para el asma bronquial o tópicos para la dermatitis atópica. Así mismo no se ha observado un retraso en el crecimiento a largo plazo en niños que reciben corticoides nasales por una rinitis alérgica a las dosis recomendadas durante un período de dos años.⁹¹

En el documento de consenso de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica "EPOS 2007" la administración de corticoides sistémicos está restringida a la PN grave como pauta corta junto a corticoides nasales en gotas. En la guía clínica "Manejo de la RSC y PN de la Sociedad Británica de Alergología e Inmunología Clínica (BSACI)" se recomienda la utilización de corticoides orales en pauta corta en casos de obstrucción nasal grave, como medicación de rescate en casos de síntomas no controlados con medicación convencional y como "polipectomía médica" junto a corticoides en gotas nasales, en caso de ausencia de respuesta al tratamiento inicial.⁹²

Los corticoides orales han demostrado eficacia en la reducción del tamaño de los PN y la sintomatología nasal. No existe un consenso entre las distintas guías internacionales acerca de la dosis exacta a administrar en cada caso, estableciéndose una dosis variable entre 0,5 – 1 mg/kg/día de prednisolona o equivalente, ni tampoco en el tiempo concreto que debe mantenerse el tratamiento, oscilando entre 10 días y 3 semanas en total, incluida la pauta recomendada de

reducción progresiva de la dosis.⁹³ Sin embargo, la pauta de reducción es evitable si la duración del ciclo es inferior a dos semanas, pudiendo mantenerse dosis de hasta 50 mg/día de prednisolona o equivalente. La supresión de la función del eje HHS está demostrada con dosis de 40 mg/ día de prednisolona o equivalente en períodos de 3 semanas, aunque el tiempo de recuperación de la función es de 48 – 72 horas tras la suspensión del tratamiento.

Se ha demostrado la utilidad de la administración de corticoides sistémicos en la prevención de recurrencias tras la cirugía. Una pauta de 30 mg de prednisolona 5 días antes de la cirugía endoscópica y 9 días tras la misma, ha demostrado ser más eficaz que el placebo hasta seis meses tras la cirugía. Dado que el deflazacort ha demostrado producir menores efectos secundarios debe ser tenido en cuenta al pautar corticoides orales, como una alternativa adecuada.

Los efectos adversos de los corticoides sistémicos son ampliamente conocidos y dependen fundamentalmente de la dosis y duración del tratamiento. Los más importantes son la supresión del eje HHS, las alteraciones del metabolismo óseo y el retraso del crecimiento en niños. Dosis diarias de 5-60 mg de prednisona o su equivalente, en tratamientos de menos de una semana de duración es improbable que produzcan una supresión de función del eje HHS clínicamente significativa y la recuperación funcional completa debe producirse en unos dos días. En los tratamientos de mayor duración, las dosis superiores a 15 mg de prednisona o equivalente sí se ha demostrado que producen supresión en la función del eje HHS, y si las dosis se sitúan entre 5 y 15 mg la supresión se producirá de forma variable.⁹⁴

Los corticoides sistémicos provocan una reducción de la actividad osteoblástica, apreciable por una disminución del nivel de osteocalcina sérica, siendo éste el primer paso de la osteoporosis.⁹⁴

Una dosis única de 2,5 mg de prednisona es suficiente para alterar la actividad osteoblástica. La columna lumbar y el fémur proximal son las zonas más frecuentemente afectadas. La pérdida ósea es mayor en los primeros 6 meses de tratamiento, por lo que debería monitorizarse la densidad ósea en un paciente que precise tomar dosis iguales o superiores a 7,5 mg diarios de prednisona durante un período de, al menos, 1 a 6 meses.⁹⁴

El retraso de crecimiento en niños se observa con dosis mayores de 0,1 mg/kg/día de prednisona o equivalente, aunque parece ser menor si la dosis puede administrarse a días alternos.⁹⁵

Otros efectos adversos son: diabetes mellitus, catarata subcapsular posterior, glaucoma, miopatía, necrosis ósea avascular, atrofia cutánea, retraso en la curación de heridas, hipertricosis, acné, dermatitis perioral, telangiectasias, retención de sodio y excreción de potasio elevadas, incremento del apetito con ganancia ponderal, hábito cushingoides, trastornos psiquiátricos variables desde labilidad emocional hasta psicosis, dislipemia, hipertensión arterial, ulcus gástrico, pancreatitis e incremento en el riesgo de infección, fundamentalmente por virus latentes. El deflazacort presenta menores efectos secundarios sobre el metabolismo óseo, el retraso de crecimiento en niños, los efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado (intolerancia a glucosa) y sobre los síntomas cushingoides.

Embarazo

La Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos ha clasificado a los corticoides tópicos nasales en la categoría C, con excepción de la budesonida que pertenece a la B, aunque no existen en la actualidad estudios en mujeres embarazadas con RSC. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los estudios de pacientes con asma bronquial tratados con corticoides inhalados, en los que no se observan incrementos en la aparición de malformaciones congénitas, éstos podrían extrapolarse a los corticoides tópicos nasales. El uso de corticoides sistémicos debe reservarse para situaciones puntuales puesto que con ellos sí se ha descrito un incremento de casos de paladar ojival, así como de preeclampsia y diabetes gestacional.^{96,64}

Inyección local de corticoides

No existen en la actualidad estudios aleatorizados con suficiente calidad para recomendar su uso. En un estudio retrospectivo, la inyección de corticoide (triamcinolona) en el cornete inferior se asoció con menores complicaciones que la polipectomía quirúrgica y con una menor necesidad de cirugía,⁹⁷ aunque en ocasiones se han descrito efectos adversos muy importantes como ceguera por trombosis del seno cavernoso y necrosis grasa local, lo que la convierten en una técnica poco recomendable.

2.2.1.2. Antimicrobianos

Dentro de la inflamación sinusal, la elección del tipo de AB es igual que en otro tipo de infecciones de las vías respiratorias, objeto de continuo debate en la literatura clínica actual. Lo que parece fuera de toda duda es que el tratamiento de la RSA es el tratamiento médico. En muchos casos la RSA puede resolverse sin antibióticos (AB). En la tabla se muestran diferentes pautas de tratamiento AB según los casos.

En la elección del tratamiento AB empírico inicial se tienen que tener en cuenta los siguientes hechos:

En España, cerca del 40% de cepas de *Streptococcus pneumoniae* muestran grados variables de resistencias a la penicilina, y más del 30% de cepas de *Haemophilus influenzae*, y del 90% de cepas de *Moraxella catarrhalis* son resistentes a la amoxicilina por producción de β -lactamasas.⁹⁸

La posibilidad de que la infección cure espontáneamente es alta cuando el microorganismo es *Moraxella catarrhalis* (80%) o *Haemophilus influenzae* (50%); en cambio, es menos probable que ocurra en el caso de la infección debida a *Streptococcus pneumoniae* (20%).

Para obtener una concentración de AB elevada en un seno paranasal es necesario emplear la vía parenteral; o bien, en caso de que se utilice la vía oral, ha de prescribirse dosis altas de un AB que tenga buena biodisponibilidad, y a ser posible una farmacocinética de absorción lineal.⁹⁹

El tratamiento se mantiene durante un total de 10 días o hasta 7 días después de la mejoría clínica, prestando especial atención en este punto, dado que la duración inadecuada del tratamiento parece ser la causa de un gran número de fracasos.

Tabla 4. Tratamiento antimicrobiano

GRUPO	ANTIBIÓTICO DE ELECCIÓN	ALTERNATIVAS	DURACIÓN
RS maxilar leve que no haya recibido AB en los últimos 3 meses	Amoxicilina-clavulánico 875/125 mg/8 horas Cefditoren 400 mg/12 horas	Macrólidos	5-7 días
RS maxilar moderada o leve que haya recibido AB en los últimos 3 meses o RS frontal /esfenoidal	Levofloxacin 500 mg/24h Moxifloxacin 400 mg/24 h	Amoxicilina-clavulánico 2000/125 mg/12 horas Cefditoren	7-10 días
RS grave o complicada	Ceftriaxona Cefotaxima Amoxicilina-clavulánico 2000/125 mg/12 horas	Ertapenem	Más de 10 días
Sinusitis maxilar de origen dental y sinusitis crónica	Amoxicilina-clavulánico 2000/125 mg/12 horas Moxifloxacin	Ertapenem	Más de 10 días

El tratamiento de la RSC es todavía controvertido en muchos aspectos, por lo que todavía no está del todo aclarado. En la RSC, con o sin pólipos, subyace una alteración anatomopatológica de la mucosa rinosinusal difícil de diferenciar de la propiamente infecciosa, de la que puede ir asociada. Así pues en muchos casos el tratamiento deberá incluir procedimientos quirúrgicos que en general irán encaminados a eliminar la mucosa patológica.

En el caso de las PN, a pesar de que parece poco probable una implicación directa de los agentes microbianos, tal y como clásicamente se conocen, en su etiología, se ha demostrado en varios estudios clínicos de suficiente calidad metodológica, la utilidad del tratamiento con antimicrobianos, utilizando pautas de administración no habituales, en la mejoría de parámetros clínicos de la PN. Se han ensayado varios antimicrobianos en pautas de duración prolongada obteniéndose resultados favorables. Con respecto a la eficacia de los antimicrobianos en pautas tradicionales (de corta duración) no hay ensayos clínicos frente a placebo que demuestren su utilidad.

La eficacia de los antibióticos macrólidos en el tratamiento de la RSC, observada en múltiples ensayos clínicos abiertos, se ha explicado no solo por sus acciones antimicrobianas sino también por su posible efecto antiinflamatorio al actuar disminuyendo diversas citocinas proinflamatorias a través de su acción sobre el factor NF-kB.

Una revisión sistemática.¹⁰⁰ que ha estudiado el uso de antimicrobianos tópicos (antibacterianos o antifúngicos) en el tratamiento de las RSC, concluye que no se pueden considerar como tratamiento de primera línea por la baja calidad de las pruebas científicas, pero que la tendencia a resultados positivos permite intentar un ensayo terapéutico cuando fracasen otras opciones de tratamiento.¹⁰¹

2.2.1.3. Lavados/duchas nasales

La eficacia de los lavados/duchas nasales o irrigación con soluciones salinas de las fosas nasales en el tratamiento de la RSC/PN está avalada por el máximo nivel de prueba científica, al existir una revisión sistemática ¹⁰² que recomienda su uso, basándose en los resultados de eficacia, pre y post cirugía. No se han identificado ensayos clínicos que estudien el efecto de los lavados/irrigación nasales de forma exclusiva en el tratamiento de la PN, por lo que no parece aconsejable su uso como tratamiento único, pero los documentos de consenso más actuales EPOS recomiendan su uso como tratamiento concomitante. Su utilización es recomendable tanto antes de la intervención quirúrgica como después de ésta.

2.2.1.4. Descongestionantes:

Tópicos: de acción rápida y potente sobre mucosa nasal. Su uso es limitado a 5-7 días por congestión nasal de "rebote".

Sistémicos: Actúan también sobre los senos paranasales. Su ventaja es no causar el efecto "rebote" de los descongestionantes tópicos, su precaución, evitarlos en pacientes con diabetes, hipertrofia prostática, glaucoma, enfermedad cardíaca o de vasos sanguíneos, presión arterial elevada o hipertiroidismo.

2.2.1.5. Mucolíticos

En la RSA se han administrado mucolíticos para disminuir la viscosidad de la secreción sinusal, como complemento del tratamiento con antibióticos y con descongestionantes nasales. Las ventajas que aporta este tipo de tratamiento se han evaluado en pocos ensayos. En un ensayo controlado con asignación al azar (Categoría Ib) en el que participaron niños con RSC no se pudo demostrar que la inhalación de bromhexina fuera mejor que la de suero fisiológico. ¹⁰³

En un segundo ensayo del mismo tipo (Categoría Ib), la bromhexina fue mejor que el placebo. ¹⁰⁴

En un estudio de cohortes con un grupo mixto de 45 pacientes con RSA o RSC, la adición de un mucolítico al tratamiento convencional de la RS ejerció un efecto beneficioso en forma de un acortamiento de la duración del tratamiento (Categoría III de las pruebas científicas). ¹⁰⁵

2.2.1.6. Antileucotrienos (montelukast)

Se han publicado varios ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y controlados en los que se demuestra la eficacia del montelukast. Se ha comprobado que 10 mg de montelukast al día como tratamiento único, son tan eficaces como 400 mg de beclometasona en spray diariamente durante un año de tratamiento, tras la esfenotmoidectomía endoscópica, ¹⁰⁶ aunque los corticoides fueron más eficaces en los síntomas de congestión nasal y pérdida del olfato. En un ensayo clínico en el que se utilizó montelukast como terapia concomitante a la prednisona oral en ciclo corto y budesonida tópica nasal, se demostró que añadir montelukast mejora los síntomas clínicos como la cefalea, el dolor facial o los estornudos de los pacientes con PN. ¹⁰⁷

2.2.1.7. Antihistamínicos

En el resfriado común, reducen la frecuencia de los estornudos, el volumen de la rinorrea y pueden conducir a un aumento de viscosidad de secreciones, lo que puede dificultar el drenaje. No hay evidencia de su uso en rinosinusitis agudas, su uso se limita a las rinosinusitis de etiología alérgica. Son útiles en RSC de origen alérgico junto con evitación de alérgenos y posible inmunoterapia. La incidencia de sensibilización alérgica en los pacientes con PN varía desde el 10 hasta el 64%, aunque estudios recientes tienden a mostrar incidencias más elevadas. Un ensayo clínico ha demostrado que el tratamiento de la alergia en pacientes con PN puede mejorar sintomáticamente a estos pacientes sin cambiar el tamaño de los mismos.¹⁰⁸

2.2.1.8. Aerosoles

Suero fisiológico, vapor de agua, vasoconstrictor, corticoide, mucolítico.

2.2.1.9. Desensibilización a AAS.

Se han ensayado tratamientos desensibilizantes frente a AAS en pacientes con PN con intolerancia al mismo, mediante su administración sistémica o mediante la administración tópica nasal de L-ASA (la única forma soluble).¹⁰⁹

2.2.1.10. Capsaicina

La capsaicina es una neurotoxina que disminuye la sustancia P y otros neuropéptidos (p Ej. el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la neurocinina A) que se han implicado en una posible inflamación neurogénica en la PN. También se ha propuesto un mecanismo de acción a través del antagonismo del factor NF-kB comprobado in vitro para esta sustancia. En un ensayo clínico aleatorizado y controlado se comparó la eficacia de capsaicina tópica nasal frente al placebo (grupo control tratado con aplicación de vehículo de la solución tópica) en pacientes operados de PN, encontrándose una menor tasa de recurrencia y una mejoría significativa de la sensación subjetiva de obstrucción nasal frente al grupo control.¹¹⁰

2.2.1.11. Anticuerpos monoclonales contra la IgE: (omalizumab)

En los últimos años se ha comprobado el papel que las elevadas cantidades de IgE policlonal pueden tener en la patogenia de la PN, por lo que se está probando con cierto éxito el tratamiento con el anticuerpo monoclonal para la IgE omalizumab. No hay pruebas suficientes para generalizar su uso pero podría ser una opción terapéutica en pacientes con enfermedad grave, asma coexistente y que no respondan a otros tratamientos.¹¹¹

2.2.1.12. Otras medidas

Es oportuno considerar la vacuna antineumocócica en niños.

2.2.1.13. Esquemas de manejo terapéutico

Figura 7. Esquema general de manejo terapéutico

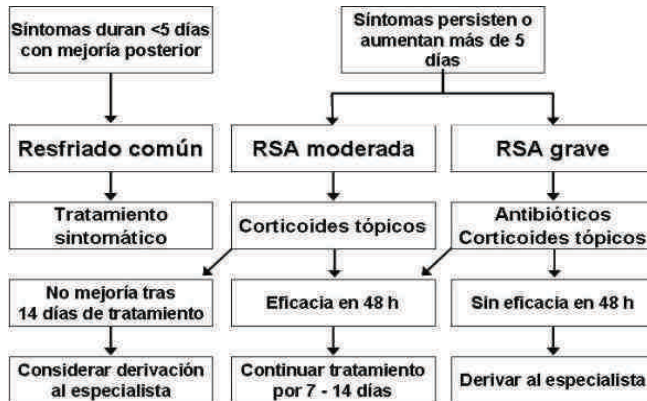


Figura 8. Esquema de manejo para ORL (EPOS 2012)

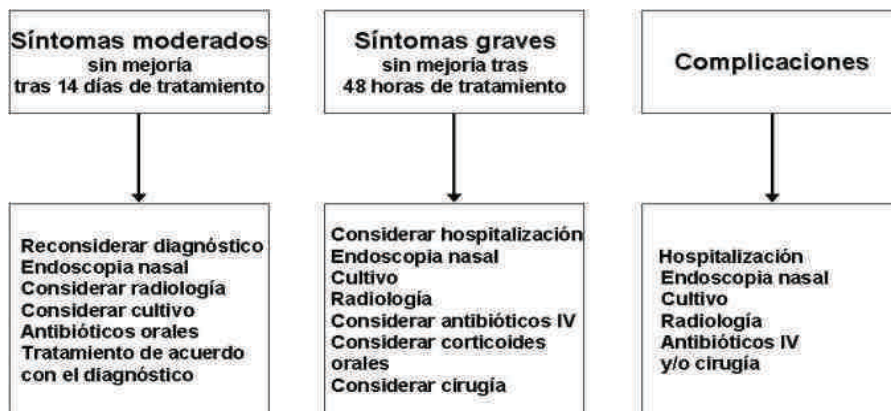


Figura 9. Rinosinusitis crónica.

Esquema general de manejo terapéuticos¹¹²

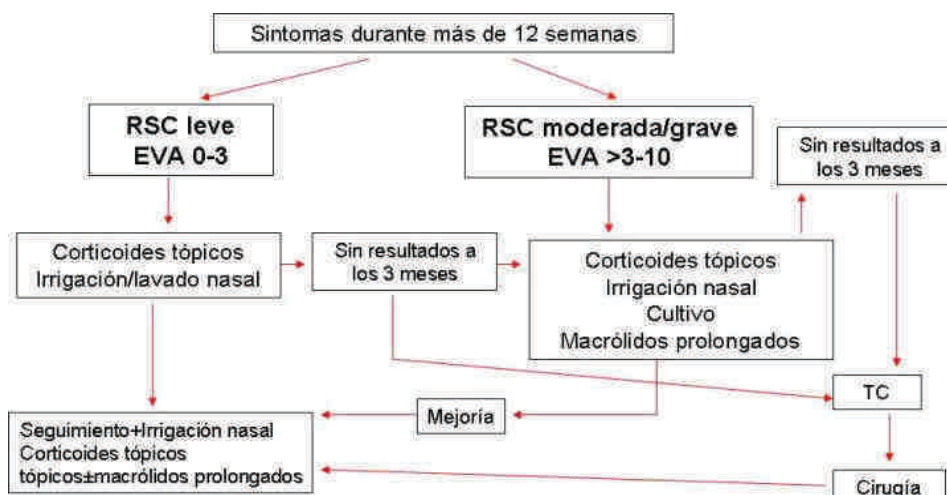


Figura 10. Esquema de manejo terapéutico en la poliposis nasal. (EPOS 2012)

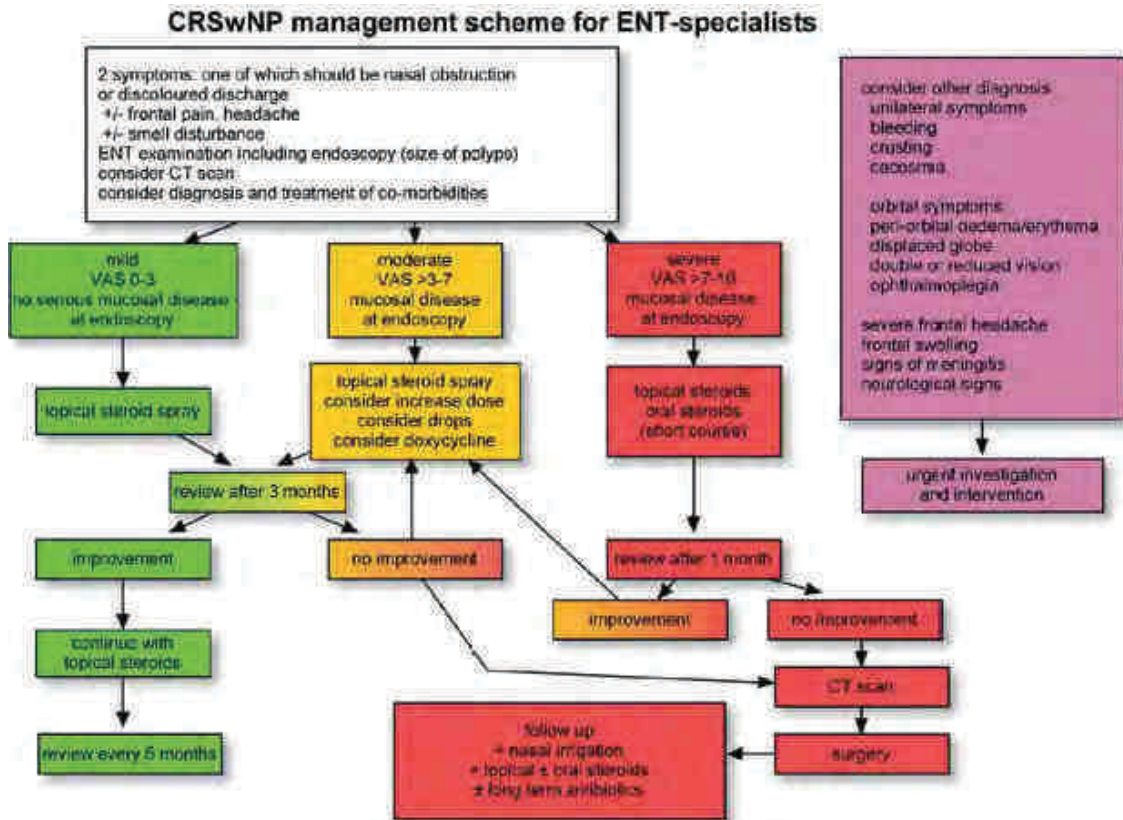


Tabla 5. Esquema de manejo terapéutico en la sinusitis fúngica

Rinosinusitis Fúngica Invasiva Fulminante	Tratamiento inmediato. Combina el desbridamiento quirúrgico con la Anfotericina B intravenosa
Rinosinusitis invasiva crónica indolente	Debe combinar la cirugía con los antifúngicos
Micetoma Fúngica o Bola Fúngica	Es quirúrgico mediante Cirugía Endoscópica Nasosinusal (CENS)
Sinusitis Alérgica Fúngica	Es fundamentalmente quirúrgico (CENS) asociado a corticoides tópicos para prevenir las recurrencias. En casos difíciles o recurrentes se aconseja asociar un ciclo de corticoides sistémicos. El uso de antifúngico como el Itraconazol se ha descrito para el tratamiento de esta entidad, si bien no está demostrada su eficacia. La Inmunoterapia ha demostrado eficacia significativa en pacientes que han sido sometidos a cirugía

2.2.2. Cirugía endoscópica nasal

Es conocida la discusión sobre si en el caso de patología de los senos paranasales es preferible la vía externa o en cambio la vía endonasal ofrece más ventajas. Fueron al principio las limitaciones dependientes de la escasa iluminación y la hemorragia, con el consiguiente riesgo de complicaciones, las que hicieron triunfar a las vías de abordaje externo, representadas en esencia por las de Cadwell y Luc, Grünwald, Ogston, de Lima, Jansen y Ritter, entre otros.

En los últimos 20 años de forma natural se ha impuesto la utilización de las vías endonasales con el empleo de las ópticas y la luz fría para el tratamiento de las sinusitis, y para otras indicaciones de cirugías orbitarias y de base de cráneo.

Al principio de los años 50 algunos cirujanos comenzaron a utilizar el microscopio de oído para conseguir mayor precisión en sus intervenciones sinusales. Y en la década de los 70, gracias al desarrollo de los endoscopios de fibra óptica y de potentes fuentes de luz fría se introdujo en Europa la sistematización de la endoscopia con Messerklinger, Draf y Wigand. A partir de ese momento se abre el camino de la cirugía endoscópica, con el apoyo de la anestesia moderna, capaz de disminuir la hemorragia peroperatoria.

Las técnicas de abordaje externo no han desaparecido, ya que pueden ser necesarias para un abordaje combinado (externo y endonasal) de una complicación, de recidivas múltiples de sinusitis o de determinadas patologías tumorales.

2.2.2.1. Los inicios de la CENS

Diferentes técnicas quirúrgicas han sido desarrolladas a lo largo de los años con el objetivo de controlar la patología nasosinusal. Entre ellas:

Antrostomía intranasal: con anestesia local, consistiendo en crear una ventana antral mediante punción ósea a través del meato inferior y formar un ostium accesorio. Permite aspiración del contenido del seno y toma de cultivos para antibiograma.

Cirugía maxilar externa (Cadwell-Luc): realización de aperturas en el seno a través de la fosa canina y en el meato inferior de la nariz. Como ventaja permite una inspección y resección de la mucosa del seno. Se trata de una cirugía radical, aunque con complicaciones infrecuentes intraoperatorias pero con inconvenientes menores o moderados que perturban durante mucho tiempo o indefinidamente al paciente.¹¹³ Estas complicaciones incluyen la parestesia, disestesia o anestesia de la arcada dentaria superior o de un área específica de esta por lesión del nervio infraorbitario, el dolor facial crónico, la fístula oroantral, inflamación crónica del seno e incluso mucocelos maxilares de la región facial y una incidencia de enfermedad recurrente de este seno.

Esfenoetmoidectomía intranasal: mediante visión con microscopio, útil en pansinusitis bilaterales, poliposis nasales recurrentes, rinosinusitis hiperplásicas y etmoiditis purulentas crónicas.

2.2.2.2. La CENS del siglo XX-XXI

Los primeros intentos de endoscopia nasal fueron realizados por Hirschmann en 1901 usando un cistoscopio modificado. En 1925 Maltz empleó el término sinoscopia y lo utilizó como método diagnóstico de enfermedades sinusales. En 1978 Messerklinger publicó trabajos sobre la cirugía endoscópica nasosinusal de manera sistemática y detallada.¹¹⁴ En España la CENS fue introducida

por Ademà y cols. y por Bernal Sprekelsen.¹¹⁴ La aplicación sistemática, más allá del complejo osteomeatal, estableció el principio de restauración de la ventilación y el drenaje de todos los compartimentos paranasales, ensanchando las salidas afectadas.¹¹⁵ Siempre que se devuelva la comunicación entre las superficies mucosas y a la cavidad nasal, se puede esperar recuperación. El objetivo principal de la cirugía endoscópica nasosinusal para la sinusitis crónica es la restitución de la homeostasis biológica normal de la neumatización paranasal, incluyendo la recuperación completa de la mucosa de revestimiento. Para este propósito se formulan dos objetivos: (1) conservación de la supraestructura ósea normal y (2) conservación de la textura de la mucosa tanto como sea posible.¹¹⁶

La cirugía endoscópica nasal debe seguir los siguientes pasos quirúrgicos:¹¹⁷

Infundibulotomía y meatotomía media. Es el abordaje del meato medio. En ocasiones, previamente deberemos luxar medialmente el cornete medio, después procederemos a la unciformectomía (exéresis de la apófisis unciforme).
Etmoidectomía anterior. Consiste en la sucesiva apertura de las celdillas etmoidales anteriores.
Etmoidectomía posterior. Se puede abordar el etmoides posterior a partir de la etmoidectomía anterior o bien a partir de la apertura del seno esfenoidal, avanzando retrógradamente.
Esfenotomía. El acceso natural al seno esfenoidal se realiza mediante la ampliación de su agujero de drenaje. En pacientes con poliposis difusas o edema importante de la mucosa nasal este agujero de drenaje no es visible. Otra vía de abordaje es la vía transetmoidal, posiblemente la más difícil para acceder al seno esfenoidal desde el etmoides posterior y que carece de puntos de referencia.
Apertura del receso frontal. La limpieza del receso frontal debe realizarse siempre en dirección a la pared anterior ya que por la pared posterior, más frágil, podríamos penetrar en el endocráneo. Bajo control endoscópico se realiza un sondaje, con aspirador curvo, del receso frontal y del orificio sinusal.

Las cirugías de hoy se pueden ayudar de microdebridadores, balones para realizar las sinusoplastias y de la monitorización con neuronavegador.

2.2.2.3. El futuro de la CENS

La rápida evolución de las técnicas endoscópicas en la cirugía nasosinusal ha hecho que en los últimos años la lista de indicaciones sea cada vez mayor y que el otorrinolaringólogo y el neurocirujano se adentren en nuevos campos que eran hasta ahora terreno prohibido (órbita, fosa anterior e hipófisis).

El sistema de navegador o "computer-assisted-surgery" (CAS) aporta una orientación tridimensional radiológica facilitando de manera exhaustiva los pasos quirúrgicos a seguir, ofreciendo una mayor seguridad en la orientación. No existen dudas acerca de la aplicación del navegador a la enseñanza y a la docencia. Es de gran utilidad en casos especiales como la cirugía de los senos paranasales que sobrepasen el seno maxilar, reintervenciones o tumores de los senos paranasales, cirugía de base anterior del cráneo, cirugía de la hipófisis y cirugía endoscópica del clivus.

Otros especialistas como urólogos, internistas, introducen instrumentos a través de un endoscopio, en la cirugía nasal algunos cirujanos como Draf las utilizan. En general en la CENS en endoscopio solo se utiliza para observar.

La CENS ahora puede reconocerse como el método óptimo para restaurar los senos y que queden libres de tejido cicatricial, con un revestimiento mucoso sano y una fisiología normal. En manos de un cirujano experimentado es incluso más seguro que la cirugía radical externa.

1. *Entre sus ventajas se incluyen:*

- Conservación de superestructura ósea.
- Conservación de superficies mucosas viables y extracción precisa de la mucosa irreversiblemente dañada.
- Conservación de las estructuras adyacentes por el control óptico de los detalles anatómicos.
- Abolición de los complicados procedimientos de colgajos de los senos frontales y maxilares.
- Menor morbilidad en el postoperatorio.

2. *La CENS tiene las siguientes desventajas:*

- La visión dentro de la nariz es restringida, incluso con la corrección septal primero si se precisa.
- La extensión de las manipulaciones es limitada, particularmente alrededor de las lesiones óseas, mientras que el acceso externo permite hacer extirpaciones más radicales.
- Por vía endoscópica no se hace sutura, colocación de alambres, implantación o reconstrucción de las paredes completas, para estos casos es necesaria la exposición externa.

A pesar de sus limitaciones, la cirugía intranasal ha ganado amplia aceptación en la cirugía de los traumatismos, malformaciones y tumores del área rinosinusal y base de cráneo anterior. También se aplica con el beneficio de la combinación de abordajes externos e internos, por ejemplo la disección de los senos y la base craneal por un procedimiento externo con monitorización endoscópica o viceversa, de forma que el acceso transfacial o transoral no tenga que ser tan extenso como en los procedimientos clásicos.¹¹⁸

2.2.2.4. Indicaciones de CENS en la rinosinusitis crónica

El establecimiento de las indicaciones de la Cirugía endoscópica nasal (CENS) es el resultado del juicio que realiza el cirujano tras la valoración de la anamnesis, la endoscopia y la radiología.¹¹⁹

Tabla 6. Indicaciones de la CENS.

Sinusitis crónica refractaria al tratamiento medico
Sinusitis crónica poliposa difusa
Mucocele o piocele sinusal
Sinusitis fúngicas
Sinusitis crónica complicada (abscesos subperiósticos, abscesos cerebrales, meningitis, flemón mejilla, osteomielitis, trombosis del seno cavernoso)
Sinusitis secundaria a obstrucción tumoral

2.2.2.5. Premisas a tener en cuenta a la hora de indicar una CENS:

-La CENS es la técnica quirúrgica indicada en el manejo quirúrgico de la PN, no sustituyendo al tratamiento médico.

La cirugía de la RSC poliposa se circunscribe al paciente con PN grave que no responde a tratamiento médico con corticoides.

-La CENS obtiene peores resultados en casos de PN masivas y cuando se asocia con asma bronquial y/ o con intolerancia a AINEs.

-Las complicaciones de la CENS representan menos del 5% de los casos, la mayoría leves.

-La CENS en los pacientes con PN consigue una mejora de la valoración subjetiva y objetiva del asma.

2.2.2.6. Consentimiento informado y complicaciones de la CENS

Las intervenciones de la nariz y senos requieren una explicación meticulosa al paciente. Las complicaciones vienen determinadas por las estructuras circundantes que están en riesgo. Entre ellas se incluyen complicaciones menores, que se resolverán espontáneamente, complicaciones mayores que necesitarán de reingreso, tratamiento médico agresivo, estancia en la UCI, transfusiones de sangre con secuelas de mayor o menor consideración, y por último complicaciones catastróficas que serán irreversibles.¹²⁰

Tabla 7. Complicaciones de la cirugía endoscópica nasosinusal.

Localización	Complicaciones leves	Complicaciones graves
Orbitaria	Enfisema orbitario Equimosis del párpado	Hematoma orbitario Disminución de la agudeza visual/ceguera Diplopía Enoftalmía Lesión del conducto nasolagrimal
Intracraneal	Fístula de LCR sin complicaciones	Fístula de LCR Neumocefalia (presión) Encefalocele Absceso cerebral Meningitis Hemorragia intracraneal (subaracnoidea) Traumatismo cerebral directo
Hemorragia	Cantidad pequeña de sangre Cede por empaquetamiento No necesita transfusión sanguínea.	Lesión de la arteria etmoidea anterior Lesión de la arteria esfenopalatina Lesión de la arteria carótida interna Hemorragia que necesita transfusión

Localización	Complicaciones leves	Complicaciones graves
Otras	<p>Sinequias</p> <p>Exacerbación leve del asma preexistente</p> <p>Hiposmia</p> <p>Infección local (osteítis)</p> <p>Infección por MRSA después de CENS</p> <p>Rinitis atrófica</p> <p>Mioesferulosis</p> <p>Irritación transitoria del nervio infraorbitario</p> <p>Hiperestesia del párpado o de los dientes</p>	<p>Síndrome de choque tóxico</p> <p>Anosmia</p> <p>Exacerbación grave del asma preexistente o Broncoespasmo</p> <p>Muerte</p>

a. Hemorragia. Durante el acto quirúrgico puede lesionarse la arteria etmoidal anterior o la arteria esfenopalatina. Hemorragias graves o incluso catastróficas son las debidas a la penetración en la base del cráneo, como hemorragias masivas por afectación de la carótida y/o del seno cavernoso. En caso de hemorragia postoperatoria, se debe colocar un taponamiento nasal anterior. En algunos casos se debe localizar el punto sangrante y cauterizarlo.¹²¹

b. Complicaciones orbitarias.^{122,}

Tabla 8. Complicaciones orbitarias.

Alteraciones palpebrales. Clínicamente se manifiestan con edema, equimosis, quemosis o enfisema palpebral que desaparecen en unos días sin problemas.
Ceguera. La ceguera se ocasiona por dos mecanismos diferentes: Por afectación indirecta por las alteraciones derivadas de la compresión del nervio y del aporte vascular. Si se trata correctamente es reversible total o parcialmente, o por afectación directa del nervio óptico por sección completa o desgarró tras la ruptura de la lámina papirácea. Es irreversible.
Diplopia. La diplopia se produce por la lesión de la musculatura extraocular o de los nervios oculomotores. El tratamiento consistirá en la reparación de los músculos afectados.
Epífora. Ocasionalmente se produce la lesión del hueso lagrimal tras la ampliación de la meatotomía media mediante la pinza de corte retrógrada.

c. Sinequias. Normalmente se forma entre el cornete medio y la pared lateral de la fosa nasal.¹²³

Las curas postoperatorias con limpieza exhaustiva de la fosa nasal intervenida son esenciales en la prevención de las sinequias.

d. Complicaciones intracraneales. Tales como la fístula de líquido cefalorraquídeo, neumoencéfalo, abscesos epidurales o intracerebrales o meningitis debidos a la penetración involuntaria en la base del cráneo. Se diagnostica por presentar rinolicuorrea o por presentar un episodio de meningitis .¹²⁴

2.2.2.7. Consideraciones en las CENS:

Anestesia local vs anestesia general.

La anestesia local tiene la ventaja de no inducir vasodilatación generalizada. Sin embargo hay varias limitaciones para su uso.¹²⁵

La ansiedad del paciente y los movimientos bruscos puede dificultar la cirugía.
Si la cirugía dura más de 1 o 2 horas algunos pacientes tienen dificultad para mantenerse quietos.
Se debe lograr la anestesia apropiada en todos los senos y cavidad nasal.
Si es una cirugía que sangra el paciente puede tener dificultades PARA manejar el sangrado por la faringe, si está sedado puede producirse una aspiración.
El agua de irrigación del lava-ópticas se sumará al sangrado en faringe.
La enseñanza y aprendizaje es más difícil con el paciente despierto.

Muchas veces la CENS con anestesia local se limita al meato medio o polipeptomías parciales programadas en determinadas circunstancias. En la mayoría de centros igual que nosotros está estandarizado el uso de anestesia general.

Mascarilla laríngea vs intubación orotraqueal (IOT)

En muchos centros se utilizan mascarillas laríngeas en este tipo de intervenciones. Permite al paciente una anestesia general ligera con menos vasodilatación y por tanto posiblemente menos sangrado intraoperatorio. Al despertar el paciente no tose ni lucha contra la IOT al recuperarse de la anestesia, evitando la congestión venosa y hemorragia asociada frecuentemente a ese despertar. Las desventajas de la mascarilla es la potencial contaminación de la vía aérea de sangre, que se evita colocando un taponamiento faríngeo y la potencial dificultad durante la cirugía en algunos casos para ventilar al paciente.¹²⁶

Posición del paciente

Es importante que el paciente este con la cabeza elevada de 30 a 40 grados para facilitar el retorno venoso de la cabeza y el cuello, lo que disminuye la presión arterial y previene la congestión venosa, mejorando el campo quirúrgico.¹²⁷

Vasoconstricción tópica e infiltración local

Se infiltra bajo guía endoscópica por encima del cornete medio, seguido del extremo anterior del cornete medio. En ocasiones en la zona de la esfenopalatina, en el extremo posterior del cornete

medio. Se utiliza una aguja espinal para alcanzar los puntos descritos. Nosotros utilizamos una mezcla de 20ml. de suero fisiológico al 0,9% + 20ml. de Mepivacaina hidrocloreto al 2% + 1 ml. de adrenalina a concentración 1mg/ml.

Preparación del paciente y del quirófano para la realización de CENS bajo anestesia general

El paciente ingresa el mismo día de la intervención quirúrgica (IQ) o la tarde del día anterior, necesita la realización previa a la cirugía de un preoperatorio completo y visita anestésica preoperatoria. Se debe advertir al paciente que evite la ingesta de AAS los días antes de la intervención, que procure no fumar y que este en ayunas desde la noche anterior.

En determinados centros se realiza una profilaxis antibiótica y toma de corticoides orales dos semanas antes del día de la cirugía, hoy en día no en consenso en todos los centros.

Es razonable pensar que el uso de antibióticos en pacientes con infecciones en el preoperatorio deberá mejorar el campo quirúrgico. Hay varios estudios al respecto, aunque dejan sin responder cual es el tipo de antibióticos, dosis, tiempo de administración antes de la cirugía y grupo de pacientes que se beneficiarían de ellos. Nosotros no utilizamos antibióticos preoperatorios por rutina.

La teoría del uso de esteroides es que disminuyen el tamaño de los pólipos y la vascularidad de los mismos para la cirugía. Sieskiewicz¹²⁸ publica como administrando 30mg de prednisona diarios 5 días en el preoperatorio consigue aunque la pérdida de sangre fue menor solo ligeramente, los campos quirúrgicos mejoran mucho y acorta el tiempo quirúrgico de las intervenciones. No cree que el efecto sea por la estimulación alfa adrenérgica de sus receptores si no por el efecto antiinflamatorio. Falta aún por determinar que dosis se debe administrar, el tiempo de administración antes de la cirugía y a qué tipo de pacientes.

Una vez en el quirófano, ya anestesiado e intubado se colocan lentinas en solución de anestésico local y vasoconstrictor (20ml. de suero fisiológico al 0,9% + 20ml. de Mepivacaina hidrocloreto al 2% + 1 ml. de adrenalina a concentración 1mg/ml.), para lo que se necesita una luz frontal, unas pinzas de bayoneta sin dientes y un espejo de Killian. Una vez colocada la anestesia en las fosas nasales se deja que vaya haciendo efecto mientras nos dedicamos a la preparación del campo quirúrgico.

Transcurridos unos 10 minutos desde su colocación se retiran las lentinas y se filtran ambas fosas con la misma solución en cornete medio, zona esfenopalatina y foramen palatino.¹²⁹

Varios estudios Demuestran que la inyección con lidocaína y adrenalina es mejor que el placebo con suero.^{130, 131}

El tubo de intubación oro-traqueal procuraremos que sea flexible o curvado para que entorpezca lo mínimo posible al cirujano, y lo colocaremos fijado hacia la izquierda del paciente. El equipo de anestesia con su material se colocará en la parte inferior del quirófano. Mantendremos monitorizado al paciente durante toda la intervención (pulsioximetría, electrocardiograma, presión arterial y capnografía).

Cubriremos la cabeza y el cuerpo del paciente con paños estériles, dejando libre un rectángulo de la cara previa tintura con yodo o clorhexidina. La exposición de los ojos al descubierto es importante durante esta cirugía, protegiendo las corneas con pomada epitelizante porque el cirujano controlará, cuando se abren los senos maxilar o etmoidal la inmovilidad del globo ocular, su movimiento indicará una entrada en el tejido periorbitario.

Es útil tener cerca una gasa empapada de suero y sustancia jabonosa para la limpieza de la óptica y para evitar que se empañe o utilizar un lava-ópticas comercializado. Se podrán utilizar ópticas de 0, 30, 45 o 70º, según la patología a intervenir y la costumbre del cirujano especializado.

Se montará el motor de endoscopia y el bisturí eléctrico cauterizador desde el inicio de la cirugía.

Se utilizará una cámara de endoscopia y un monitor, que permiten al anestésista y ayudantes seguir la operación. La técnica de “cuatro manos” basada en el monitor puede ser útil en situaciones especiales como la cirugía de base de cráneo. La calidad de la imagen ha mejorado mucho en los últimos años debido a la disponibilidad de cámaras digitales de alta calidad. En la actualidad diversos fabricantes ofrecen sistemas de navegación para cirugía asistida por ordenador (CAO).

Se colocarán las imágenes de TC antes de empezar la IQ para poder ser consultadas por el cirujano en cualquier momento de la intervención.

El campo quirúrgico en la cirugía endoscópica nasal.

La presencia de sangrado significativo en el campo quirúrgico es un factor crítico en el potencial éxito o fracaso de la cirugía endoscópica nasosinusal. (CENS). Cuando el sangrado es significativo se dificulta el reconocimiento de las referencias anatómicas.^{132 133}

El sangrado oscurece los campos quirúrgicos y dificulta la identificación de las rutas de drenaje de los senos, y por consiguiente aumenta el riesgo de complicaciones. En los casos en que el paciente tiene infección crónica o residuos fúngicos el incremento de vascularización condiciona que haya más sangrado. Por tanto, para el cirujano, que debe manejarse con varios instrumentos en el campo quirúrgico, aumenta el riesgo de traumatismo, dificulta la visualización y la correcta identificación de celdas que pueden quedar sin abrir y drenar con la posibilidad de cicatrices postoperatorias y fracaso posterior del procedimiento.

Optimizar el campo quirúrgico es fundamental en esta cirugía. Muchos estudios, no todos evaluados científicamente, han sido propuestos para este fin. El primer paso es tener un sistema de clasificación para el sangrado en el campo quirúrgico. Fromme publica en 1986 una escala de la clínica Mayo demostrando tres ventajas de la hipotensión en la anestesia: disminución del tiempo, disminución del sangrado y mejora del campo quirúrgico, modificada posteriormente por Boezaart y aceptada por el departamento de anestesiología y en las secciones de cirugía maxilofacial e investigación estadística médica de la clínica Mayo.^{134,135}

Tabla 9. Campo quirúrgico según la escala de Fromme en 1986

0.no hay sangrado, campo virtualmente sin derrame de sangre en la disección
1.sangrado leve que ni si quiera molesta quirúrgicamente
2.sangrado moderado, una molestia pero sin incidencias
3.sangrado moderado con compromiso quirúrgico moderado
4.sangrado pesado, pero controlable, que interfiere de manera significativa
5.sangrado masivo incontrolado

Tabla 10. Campo quirúrgico según la escala de Boezaart 1995:

Grado 1. Condiciones cadavéricas que requieren de mínima succión
Grado 2. Sangrado mínimo que requiere de succión infrecuente
Grado 3. Sangrado activo que requiere de succión frecuente
Grado 4. El sangrado cubre el campo quirúrgico después de retirar la succión y antes de que el instrumento pueda ser maniobrado
Grado 5. Sangrado no controlado. Sangrado por fuera de la narina al retirar la succión

Para Wormald¹³² esta escala tiene el problema de que la mayoría de campos son grado 3, algunos 2, y otros grado 4. Solo en raras ocasiones son grado 1 y 5. Por esta razón desarrolló un puntaje intermedio para permitir una clasificación más exacta del campo quirúrgico.

Tabla 11. Campo quirúrgico según escala de Wormald):

Grado 0. Sin sangrado
Grado 1. 1-2 puntos de exudado* (no hay sangre en esfenoides)
Grado 2. 3-4 puntos de exudado (no hay sangre en esfenoides)
Grado 3. 5-6 puntos de exudado (ligera acumulación de sangre en el esfenoides)
Grado 4. 7-8 puntos de exudado (moderada acumulación de sangre en el esfenoides, se llena después de 90 seg.)
Grado 5. 9-10 puntos de exudado (el esfenoides se llena después de 60 seg.)
Grado 6. >10 puntos de exudado, que oscurece la superficie (el esfenoides se llena de 40 a 60 seg.)
Grado 7. Sangrado leve de toda la superficie quirúrgica con acumulación moderada de sangre en el espacio pos nasal (el esfenoides se llena en 40 seg.)

Grado 8. Sangrado moderado de toda la superficie quirúrgica con acumulación moderada de sangre en el espacio pos nasal (el esfenoides se llena en 30seg.)

Grado 9. Sangrado moderadamente severo con acumulación rápida de sangre en el espacio pos nasal (el esfenoides se llena en 20 seg.)

Grado 10. Sangrado severo con la cavidad nasal que se llena rápidamente (el esfenoides se llena en un tiempo <10seg.)

*(Puntos de exudado son puntos de sangrado)

Hay estudios que encuentran una correlación entre esta escala y la escala de Lund-Mckay que utilizamos para la TC. Mortuarire en un estudio prospectivo basándose en esta escala observa que puede ayudar a identificar los pacientes antes de la IQ para predeterminar tratamientos antibióticos, corticoides preoperatorios, como preparación del campo quirúrgico o hipotensión para reducir el riesgo de complicaciones intraoperatorias.¹³⁶

Maniobras adicionales para optimizar el campo quirúrgico en la cirugía endoscópica nasosinusal.

Cauterio monopolar y bipolar en zonas de sangrado aisladas.

Es común la sección de vasos aislados que durante la cirugía rezuman en el campo quirúrgico y pueden contribuir de manera significativa a oscurecer la visión del campo o del endoscopio, por lo que se necesitará utilizar un lava-ópticas o sacar el endoscopio para limpiarlo. La coagulación bipolar o con bisturí eléctrico permite que los vasos sangrantes sean identificados con exactitud y cauterizados.¹³²

Anestesia tópica e infiltración.

Actualmente preferimos la colocación de lentes embebidas en anestesia tópica con adrenalina u oximetazolina. La colocación de lentes se debe hacer en dos tiempos, dado que en la segunda tanda de lentes la vasoconstricción (VC) nos permitirá un posicionamiento más específico de estas. Como habitualmente se intervienen los dos lados, si uno presenta un sangrado que dificulta la identificación de estructuras de referencia o impide la visión u orientación, es útil volver a colocar lentes mientras se interviene en el otro lado y el vasoconstrictor hace efecto. Contrariamente a los miedos de muchos anestesiólogos la escuela de Stammberger pudo demostrar que, si bien existe una absorción sistémica de adrenalina, no se pudieron observar efectos secundarios cuando el paciente se encontraba bien monitorizado.¹³⁷

Utilización de lava-ópticas.

Un gran número de compañías fabrica limpiadores o cepillos de endoscopia diseñados para lavar la lente del endoscopio en el caso de que se manche con sangre sin tener que extraerlo del campo quirúrgico. De esta manera se acelera la cirugía y se mejora su seguridad al mantener la visibilidad y disminuye el nivel de frustración del cirujano al permitir que la cirugía progrese más rápidamente.¹³⁸

Anestesia endovenosa total y agentes inhalatorios.

La anestesia general dependiendo del tipo y cantidad del agente inhalatorio usado resulta en vasodilatación tisular (VD). El halonato produce una VD significativa y no debe usarse. Isoflurano y sevoflurano producen menos VD tisular. La anestesia endovenosa se administra usualmente mediante una infusión constante de propofol y remifentanilo. El propofol induce anestesia incrementando la acción del neurotransmisor Gaba, causando hiperpolarización y reduciendo la excitabilidad de la célula. El propofol tiene una acción corta y debe administrarse en infusión continua. No afecta al tono muscular vascular prearteriolar y precapilar y no causa VD ni aumento del sangrado tisular, pudiendo evitar el uso de agentes inhalatorios.^{139, 140}

Hipotensión controlada

La hipotensión controlada durante la anestesia tiene como objeto proteger a los pacientes de las consecuencias adversas derivadas de una respuesta simpática no controlada durante la laringoscopia, la intubación traqueal, así como de las alteraciones hemodinámicas dependiente de la insuflación de CO2 en la cavidad peritoneal.

Como estrategias hipotensoras se han empleado los narcóticos a dosis elevadas, que atenúan parcialmente esta respuesta simpática. Por ejemplo, el fentanilo es un opioide sintético agonista de los receptores μ de la familia de las fenilpiperidinas que se ha utilizado en esta indicación, como también lo han sido el sufentanilo, el remifentanilo y el alfentanilo; este último se utiliza solo raramente. Se trata de fármacos de uso generalizado en la práctica anestésica diaria, que tienen un inicio de acción más breve para alcanzar efecto analgésico máximo, así como una terminación rápida del efecto después de dosis pequeñas, cuando se administran con rapidez, manteniendo a su vez una estabilidad cardiovascular relativa.

Como efectos adversos principales, estos fármacos generan incidencias similares de náuseas, vómitos y rigidez muscular dependiente de la dosis, así como prurito, y cefaleas cuando se emplean en analgesia consciente de procedimientos dolorosos. Pueden producir cambios de la presión intracraneal, mínimos cuando se ejerce control sobre la ventilación.

El remifentanilo tiene un comienzo de acción analgésica más rápido que el sufentanilo y el alfentanilo, de modo que sus efectos analgésicos se manifiestan en 1-1,5 min. El remifentanilo se metaboliza rápidamente mediante las esterasas plasmáticas. La metabolización es independiente del metabolismo hepático o de la excreción renal y su semivida de eliminación es de 8-20 min. No hay prolongación del efecto con la dosis repetida o la administración prolongada. La edad y el peso pueden influir sobre la depuración del remifentanilo lo cual requiere decremento de la dosificación en ancianos y con base en la masa corporal magra. De ningún modo ninguna de estas situaciones causa cambios importantes en la duración del efecto. Después de la administración endovenosa lenta de remifentanilo durante 3-5h puede observarse recuperación de la función respiratoria en el transcurso de 3-5min, en tanto que la recuperación completa de todos los efectos se observan el transcurso de 15 min. El metabolito primario, ácido de remifentanilo es 2000 a 4000 veces menos potente que el remifentanilo, y se excreta por vía renal. La depresión respiratoria máxima después de la dosis de remifentanilo administrada con rapidez ocurre después de 5 min.

El clorhidrato de remifentanilo es útil para procedimientos breves y dolorosos en los que se necesita analgesia intensa y aplacamiento de las respuestas de estrés. La sensibilidad a la titulación de dosis del remifentanilo y su compensación rápida y constante hacen que sea ideal para procedimientos quirúrgicos breves en los cuales la recuperación rápida es importante. También se ha utilizado en procedimientos neuroquirúrgicos mas prolongados, en los cuales es importante una recuperación rápida después de la anestesia, con buenos resultados. Sin embargo cuando se requiere analgesia después del procedimiento, el remifentanilo no es una opción adecuada, y en estos casos debe utilizarse otro opioide de acción mas prolongada, o añadir otra analgesia. El remifentanilo no se utiliza por vía intrarraquídea puesto que la glicina en el vehiculo del fármaco puede causar parálisis motora temporal. Normalmente se administra por vía endovenosa lenta y continua; su duración de acción breve hace que la administración rápida sea impracticable.¹⁴¹

Otros agentes empleados para lograr este objetivo son los betabloqueantes. Puesto que los agentes inhalatorios administrados durante la anestesia general resultan en la relajación vascular prearteriolar, inducen una vasodilatación periférica significativa y usualmente una hipotensión leve. Esta vasodilatación periférica puede terminar en un sangrado significativo si se realiza en la nariz y los senos.¹⁴² En un intento por compensar esta reducción en el retorno venoso y el bajo gasto cardíaco, los reflejos incrementan la frecuencia cardíaca para intentar mejorar el gasto cardíaco. En varios trabajos Boezaart y col mostraron que el esmolol, un B-bloqueante altamente β_1 selectivo, mejoraba las condiciones del campo quirúrgico, con una caída de la presión arterial relativamente pequeña, mientras que la vasodilatación inducida por el nitroprusiato de sodio, un vasodilatador venoso directo, causó un empeoramiento significativo del campo quirúrgico a pesar de la presión arterial disminuida.^{135,143, 144}

El esmolol es un fármaco cardioselectiva de acción corta que bloquea el receptor β -adrenérgico con un inicio de acción rápida y una vida media corta. A diferencia del nitroprusiato de sodio, que reduce la presión arterial de manera efectiva pero resulta en un incremento compensatorio de la frecuencia cardíaca, el esmolol reduce el gasto cardíaco y resulta en una desaceleración de la frecuencia cardíaca a pesar del descenso de la presión arterial. El esmolol se administra en infusión ev continua y tiene una vida media muy corta (alrededor de 3 minutos) de manera que su efecto puede controlarse con precisión. A pesar de que esta puede ser una maniobra muy valiosa, es un fármaco muy costoso, por lo que su uso es limitado. Se recomienda el uso de un β -bloqueante (atenolol, metoprolol o esmolol) como una manipulación valida que puede mejorar el campo quirúrgico en pacientes que en el momento de la inducción de la anestesia tienen una frecuencia cardiaca superior a 60 latidos por minuto y no tienen contraindicación (p ej: asma).¹⁴⁵

Los α -adrenérgicos como la clonidina y la dexamedetomidina son agonistas α_2 -activos utilizados como antihipertensivos. La clonidina es un fármaco de estructura imidazolinica y acción agonista α_2 adrenérgica que fue sintetizada a principios de los años 60 del siglo XX, lleva comercializada más de 30 años a nivel mundial, y existe una prolongada experiencia de uso con la misma. Los principales efectos farmacológicos de la clonidina consisten en cambios en la presión arterial y la frecuencia cardíaca, aunque el fármaco tiene otras diversas acciones importantes. La clonidina actúa principalmente sobre el sistema nervioso central reduciendo la actividad simpática y dando lugar a disminución de la resistencia periférica, de la resistencia vascular renal, de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial. No se ha podido dilucidar el mecanismo preciso por medio del cual la clonidina disminuye la presión arterial. El efecto parece deberse a la activación de los receptores α_2 en la

parte baja del tallo encefálico. Esta acción central se ha demostrado tras la administración de cantidades pequeñas del fármaco en solución en las arterias vertebrales, o después de inyección directa en la cisterna magna.¹⁴⁶ El flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular permanecen prácticamente inmodificados. No se afectan los reflejos posturales y por lo tanto, los síntomas ortostáticos son leves y poco frecuentes. Durante el tratamiento a largo plazo, el gasto cardíaco tiende a normalizarse de nuevo, mientras que la resistencia periférica se mantiene reducida. Se ha observado una desaceleración del pulso en la mayoría de los pacientes que reciben clonidina, pero el medicamento no altera la respuesta hemodinámica normal al ejercicio.¹⁴⁷

La administración intravenosa de clonidina produce un incremento agudo de la presión arterial, al parecer por activación de los receptores α -2 postsinápticos del músculo liso vascular. La afinidad de la clonidina por estos receptores es alta, aunque el fármaco es un agonista parcial con eficacia relativamente baja en estos sitios. La reacción hipertensiva que ocurre después de la administración parenteral de clonidina no suele observarse cuando se utiliza la vía oral. Sin embargo, después de su administración intravenosa la vasoconstricción transitoria que produce va seguida de una reacción hipotensiva más prolongada que resulta de la disminución de la emisión de impulsos simpáticos desde el SNC.

La aplicación terapéutica principal de la clonidina es el tratamiento de la hipertensión. La clonidina tiene también eficacia manifiesta para tratar otros diversos trastornos, como la diarrea en algunos pacientes diabéticos con neuropatía autonómica, el síndrome de abstinencia de narcóticos en personas fármacodependientes, en trastornos neuropsiquiátricos (aunque aún falta establecer sus beneficios), y en algunos pacientes que se someten a anestesia porque puede disminuir la necesidad del anestésico e incrementar la estabilidad hemodinámica. Otros beneficios potenciales de la clonidina y fármacos relacionados en la anestesia son sedación y ansiólisis preoperatorios, desecación de las secreciones y analgesia.¹⁴⁵

2.2.3. Ensayos clínicos de hipotensión controlada

El concepto de que la anestesia puede contribuir a la pérdida de sangre durante la cirugía no es nuevo. A menudo, una ligera hemorragia es suficiente para reducir drásticamente la visibilidad, la creación de un campo quirúrgico pobre es particularmente problemático en los pacientes con infecciones y poliposis severas, por tanto la obtención de una hemostasia adecuada es de suma importancia durante la cirugía para mejorar el campo y evitar complicaciones.

Entre las diversas maniobras, se ha descrito que los agentes anestésicos también pueden influir en el volumen de la pérdida de sangre y la condición del campo quirúrgico a través de su acción hipotensora o vasodilatadora.

La medicación ideal para la hipotensión controlada debe ser mínimamente tóxica, mantener la autorregulación cerebrovascular, no alterar el funcionamiento cardíaco, debe tener efecto a corto plazo y ser de fácil valoración. En estas cirugías se emplean en la práctica clínica habitual anestésicos de tipo derivado opioide como fentanilo, remifentanilo y alfentanilo, así como sedantes como el propofol, agentes relajantes musculares no despolarizantes como rocuronio, y dexametasona como profilaxis de náuseas y vómitos.

Durante los últimos 20 años se han planteado varios avances con respecto a la anestesia e.v. buscando las condiciones óptimas para esta cirugía. Las bombas han proporcionado un grado de simplicidad y precisión.

Se utiliza la clonidina y la dexamedetomidina debido a su efecto agonista central α -2 como hipotensor y también por sus otras propiedades a nivel de ansiolisis o analgesicas, a diferencia del remifentanilo que es un opioide derivado de los fenilpiperidínicos con efecto analgésico y como efecto asociado hipotensor y bradicárdico.

A continuación se muestra una revisión de los ensayos clínicos publicados hasta la fecha de la utilización de clonidina y dexamedetomidina.

2.2.4. Ensayos clínicos con α -2-adrenérgicos

Autores	Cirugías	Pacientes (n)	Rango de edad	Criterios inclusión/exclusión	Fármaco (vía/dosis)	Fármaco comparativo	control	Variable principal	Resultados eficacia	Seguridad (reacciones adversas)
Woodcook TE, 1988 ¹⁴⁸	Cirugía de oído y nasal	20	33±11	Excluyó pacientes con HTA y obstrucción de la vía aérea	Clonidina (0,6mg dos horas antes de la IQ)	-----	Placebo	Valores hemodinámicas	La clonidina reduce el requerimiento de isoflurano para inducir la hipotensión.	-----
Toivonen J, 1990 ¹⁴⁹	Cirugía de oído medio	20		Pacientes sometidos a cirugías de oído medio	Premedicación de Clonidina 4-5µg/Kg v.o. (n=10) y petidina 1mg/Kg IM	-----	Placebo (n=10) y Petidina 1mg/Kg IM	Valores hemodinámicas	Hipotensor y disminución de las dosis de Labetalol e Isoflurano	-----
Welfringer P, 1992 ¹⁵⁰	Microcirugía otológica	77	32±10,7	Pacientes sometidos a cirugías de oído Excluidos problemas cardiacos, hepáticos ,hematológicos o tiroideos	Hidroxicina y Clonidina (v.o. única de 4-6µgr/Kg) (n= 38)	Hidroxicina (de 50-100mg según el peso) (n=39)	-----	Sangrado, escala propia cada 10minutos	La clonidina reduce el sangrado en una anestesia con isoflurano	-----
Beninger FG, 1998 ¹⁵¹	ritidectomías	100	56±8.0	Pacientes sometidos a ritidectomías con local. Excluidos pacientes con local y sedación endovenosa.	Clonidina 0,1mg v.o.	-----	Placebo	TA, pulso y efectos secundarios	Los tratados con clonidina tenían menos tasa de hematomas. La sedación y la sequedad de boca pueden ser utlis en el postoperatorio	-----

Autores	Cirugías	Pacientes (n)	Rango de edad	Criterios inclusión/exclusión	Fármaco (vía/dosis)	Fármaco comparativo	control	Variable principal	Resultados eficacia	Seguridad (reacciones adversas)
Fanini D, 1998 ¹⁵²	odontológica	40	16-64	Pacientes sometidos a cirugías conservadoras o protésicas dentales	Clonidina (150µgr oral) 90min antes	-----	Placebo	Medición de la saliva, el dolor y la TA	reduce la secreción salivar, el dolor y bajar la presión.	-----
Marchal JM, 2001 ¹⁵³	Microcirugía de oído	40	38.4±2.59	Pacientes para IQ de oído medio, excluidos <18a, alteraciones psiquiátricas, ASA IV, enfermedades renales, hepáticas, o HTA descontrolada	Clonidina (300µg v.o.)	-----	Placebo	Escala de sangrado de 0-3 cada 10 minutos y escala VAS del dolor	La clonidina reduce el sangrado y reduce las necesidades de Isoflurano, fentanilo y Urapidilo.	-----
Durmus M, 2007 ¹⁵⁴	timpanoplastia orseptorinoplastia	40	18-60a	Pacientes sometidos a septorinoplastia o timpanoplastia. Excluidos pacientes con riesgo cardiovascular, hepático, respiratorio, psiquiátrico o abuso de alcohol.	Dexmedetomidina (DEX) (o, 1µg/Kg en carga inicial seguido de 0,5µg/kg)	-----	Placebo	Medición del sangrado con la escala IBS cada 10 min., la escala FOBS postoperatoria.	La DEX reduce el sangrado y consigue mayor estabilidad hemodinámica. También reduce los requerimientos de Isoflurane y fentanilo.	-----
Mugni ,M, 2007 ¹⁵⁵	cesáreas	100		Embarazadas con cesáreas ASA 1 y 2 electivas y de urgencias, excluidas emergencias	150 µg Clonidina coadyuvante en bloqueo peridural con Bupivacaina al 0,5% (n=50)	100µg Fentanilo	-----	Variables hemodinámicas	Mas Hipotensión en el grupo de la clonidina	-----

Autores	Cirugías	Pacientes (n)	Rango de edad	Criterios inclusión/exclusión	Fármaco (vía/dosis)	Fármaco comparativo	control	Variable principal	Resultados eficacia	Seguridad (reacciones adversas)
Ayoglu H, 2008 ¹⁵⁶	Septoplastia timpanoplastia	80 (40 Septoplastias y 40 Tímpanoplastias)	18-65a	Pacientes sometidos a septoplastia o timpanoplastia. Excluidos pacientes con IC, insuficiencia cerebrovascular, pobre control del la TA, insuficiencia hepática o renal, hipersensibilidad a las drogas del estudio	Dexmedetomidina ev (1µg/Kg en carga inicial seguido de 0,7µg/kg)		Placebo (solución salina)	Escala de Fromme et al and Boezaart. Volúmenes de aspirado intraoperatorio.	DEX reduce el sangrado intraoperatorio y la dosis de fentanilo introperatoria	-----
Turan G, 2008 ¹⁵⁷	Neurocirugía	40	18-75a	Cirugías intracraneales.	Dexmedetomidina ev (0,5 µg/Kg) 5 minutos antes de la IQ		NaCl, 0,9%	Variables hemodinámicas	La DEX estabiliza hemodinamicamente al paciente facilitando una extubación más confortable	-----
Basar H, 2008 ¹⁵⁸	Colecistectomias	40	20-60a	Pacientes que serán intervenidos de colecistectomias ASA 1 y 2. Anestesiados con tiopental sodico y vecuronio y mantenidos con 4% al 6% de desflurane.	0.5 µg /kg dexmedetomidine (n = 20)		Suero salino (n=20)	Variables hemodinámicas	La DEX antes de la inducción reduce las necesidades de Tiopental	-----

Autores	Cirugías	Pacientes (n)	Rango de edad	Criterios inclusión/exclusión	Fármaco (vía/dosis)	Fármaco comparativo	control	Variable principal	Resultados eficacia	Seguridad (reacciones adversas)
Richa F, 2008 ¹⁵⁹	Timpanoplastia	24	34±9,6	Excluidos alteraciones hígado, cardiacas o de riñón, obesidad, abuso de alcohol o tratamientos anticoagulantes	DEX (1µgr/Kg , 10 min. antes y 0,4-0,8µgr/Kg/infusión/h)	Remifentanilo (1µgr/Kg para la inducción y 0,2-0,4µgr/kg/min mantenimiento)		Escala de satisfacción del cirujano (0-3) 1:pobre 2:aceptable 3:bueno	Esta dosis de clonidina es menos eficaz que el remifentanilo para controlar la TA o la exposición del campo quirurgico	-----
Goksu S, 2008 ¹⁶⁰	CENS	62	38.46±10.26	Pacientes sometidos a CENS con anestesia local	Dexmedetomidine ev. (0,1 µg/kg en bolo inicial seguido de 0,7µg/kg)	-----	Placebo (solución salina)	Escala 0-10 de satisfacción quirúrgica, sangrado	Diferencia significativa en cuanto a la satisfacción quirúrgica.	Sin efectos secundarios
Simoni TSA, 2009 ¹⁶¹	videolaparoscopias	126	18-65a	Pacientes sometidos a laparoscopias. Excluidos pacientes con abuso de drogas, alcohol, inhibidores H ₂ , triciclitos, calcio antagonistas, demencia, o alteraciones psiquiátricas.	Clonidina ev (2 µg/kg)	Metadona 0,1mg/Kg	Placebo 0,9% solución fisiológica	Dolor (escala numérica verbal, VNS)	Menos dolor con la metadona	-----

Autores	Cirugías	Pacientes (n)	Rango de edad	Criterios inclusión/exclusión	Fármaco (vía/dosis)	Fármaco comparativo	control	Variable principal	Resultados eficacia	Seguridad (reacciones adversas)
Guven DG, 2011 ¹⁶²	CENS	40	18-60a	Incluidos pacientes que se intervienen de CENS. Excluidas enfermedades cerebrales, TA mal controlada, defectos coagulación, insuficiencia renal o hepática	Dexmedetomidina (1mg/kg en 10 min. e infusión de 0,2mg/kg/hora)	-----	Placebo (solución salina)	Dolor (VAS) y sangrado (Fromme, Boezaart), HT y Hb.	El sangrado intraoperatorio, la estabilidad hemodinámica y la escala VAS es mejor en el grupo DEX. También menos efectos postoperatorios (nauseas, taquicardia, hipotensión, vómitos)	-----
Lee J, 2013 ¹⁶³	CENS	66	20-60	Pacientes sometidos a CENS Excluidos: enf. Cardiovasculares, defectos coagulación, enf. Hepática o renal, pacientes que recibieran corticoides.	Dexmedetomidina 1º bolo: 0,9 µg/Kg; 2º bolo: 0,1 µg /Kg y 10 µg /Kg de infusión.	Remifentanilo 1µgr/Kg		Condiciones quirúrgicas, parámetros hemodinámicas, sangrado intraoperatorio, tiempo de extubación, sedación y dolor	No diferencias significativas en los parámetros estudiados menos la sedación. Menor grado de sedación en la DEX	-----
Wawryniak K, 2013 ¹⁶⁴	CENS	44	21-65	Pacientes sometidos a CENS. Excluidos: enf. Cardiovascular, epilepsia, pesos extremos, perdida audición, enf. Malignas, abuso alcohol o embarazo.	Clonidina oral 3 µg/Kg	Midazolam 0,1 mg/Kg		Calidad del campo quirúrgico y tiempo de cirugía	Mejor calidad de campo en la clonidina y tiempo de cirugía más corto	-----

Autores	Cirugías	Pacientes (n)	Rango de edad	Criterios inclusión/exclusión	Fármaco (vía/dosis)	Fármaco comparativo	control	Variable principal	Resultados eficacia	Seguridad (reacciones adversas)
Shams T, 2013 ¹⁶⁵	CENS	40	20-50	Pacientes sometidos a CENS	DEX 1µgr/Kg	Emolol 1mg/kg		Variables hemodinámicas y campo quirúrgico	Efectos más analgésicos, sedativos y ahorro anestésico con DEX	-----

Tabla 12. Ensayos clínicos

Se han publicado varios estudios sobre la utilización de fármacos hipotensores como adyuvantes de la anestesia en varios tipos de cirugía, y en concreto de la otorrinolaringología, demostrando las ventajas de estos fármacos para mejorar la visibilidad del campo quirúrgico, pero hasta la fecha no hay estudios diseñados y controlados de manera adecuada que hayan cuantificado el efecto de la clonidina sobre las condiciones del campo quirúrgico en la CENS.

2.3. *Justificación del trabajo*

De todos los estudios publicados sobre la utilización de fármacos hipotensores como adyuvantes de la anestesia en otorrinolaringología, ninguno proporciona una evidencia suficiente para concluir qué estrategia de anestesia hipotensiva puede ser más eficaz para reducir el sangrado del campo quirúrgico y mejorar la visibilidad del cirujano en la cirugía endoscópica de senos paranasales. Esto, conjuntamente con la observación empírica de los investigadores del presente trabajo de que la utilización de clonidina por determinados equipos de anestesiistas se seguía de una percepción subjetiva de mejor visualización del campo quirúrgico, motivó plantear los objetivos del presente trabajo.

Las conclusiones de este estudio serán de importante relevancia clínica y el impacto asistencial puede potencialmente ser generalizado, ya que los resultados en esta cirugía podrían extrapolarse a otros tipos de cirugía de la misma especialidad y fuera de ella.

3. Hipótesis y objetivos

3.1. Hipótesis:

La clonidina como fármaco en la anestesia de la CENS minimiza el sangrado intraoperatorio, mejora la visualización y reduce las complicaciones postoperatorias derivadas de la misma.

3.2. Objetivos:

Para contrastar la hipótesis de trabajo se realizó una aproximación experimental en dos fases.

1. Una primera fase observacional destinada a cuantificar la percepción subjetiva de mejor visibilidad del campo quirúrgico con un régimen de anestesia hipotensiva basada en la utilización de clonidina y a obtener un valor estimado de diferencia esperable y su variabilidad para realizar el cálculo del tamaño de la muestra necesaria para un ensayo clínico controlado.
2. Una fase experimental consistente en un ensayo clínico controlado aleatorizado en condiciones de doble ciego.

Se resumen a continuación los objetivos comunes de ambas fases.

3.2.1. Objetivo primario:

- Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS), en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo mediante la estimación realizada con la escala de Boezaart del sangrado del campo quirúrgico modificada.

3.2.2. Objetivos secundarios:

- Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía CENS mediante la estimación de la cantidad de sangre aspirada durante la intervención en mL, según fórmula de corrección de hemoglobina en aspirado, en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo.
- Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía CENS mediante la estimación de la intensidad del sangrado durante la cirugía por escalas subjetivas evaluadas por el cirujano, en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo.
- Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía CENS mediante la estimación de la intensidad del sangrado durante la cirugía por escalas subjetivas evaluadas por el evaluador externo ciego a la identidad de los tratamientos administrados en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo.
- Comparar la duración de la cirugía CENS y de la anestesia correspondiente en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo.

- Comparar las complicaciones postoperatorias (hematoma o enfisemas orbitarios, fístulas de líquido cefalorraquídeo, sangrado copioso, etc) tras la cirugía CENS en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo.
- Comparar el tiempo hasta el alta del paciente tras la cirugía CENS en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo.

4. Artículos

4.1. *Artículo 1*

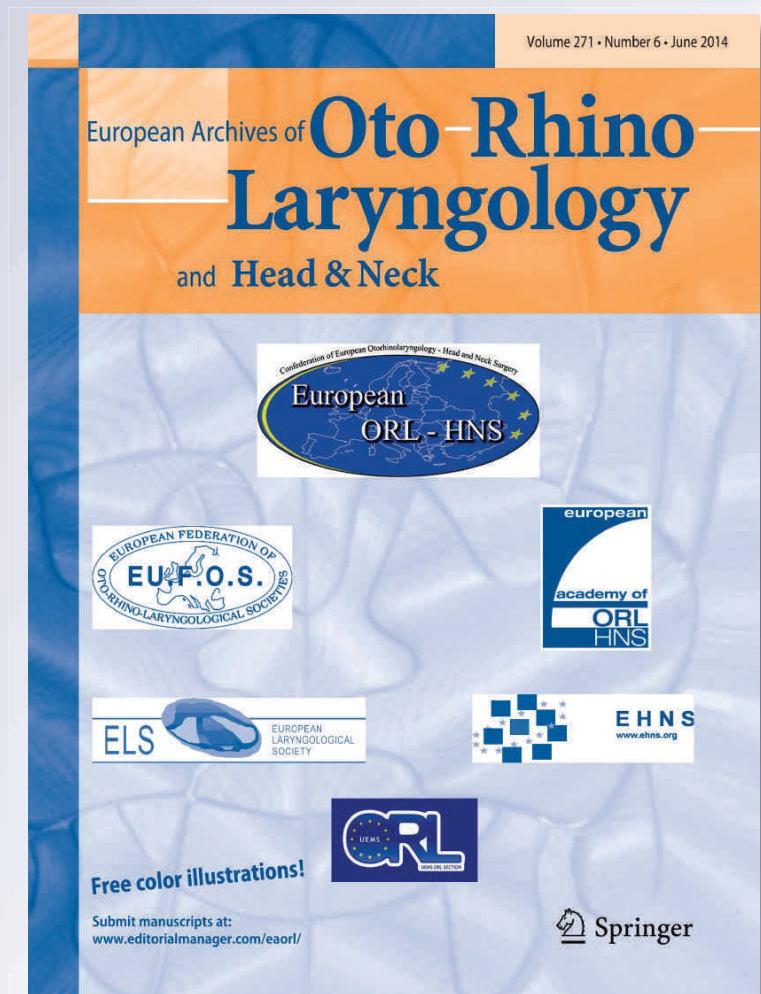
Hypotensive anaesthesia and bleeding during endoscopic sinus surgery: an observational study

**A. Cardesín, C. Pontes, R. Rosell,
Y. Escamilla, J. Marco, M. J. Escobar &
M. Bernal-Sprekelsen**

**European Archives of Oto-Rhino-
Laryngology**
and Head & Neck

ISSN 0937-4477
Volume 271
Number 6

Eur Arch Otorhinolaryngol (2014)
271:1505-1511
DOI 10.1007/s00405-013-2700-0



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Berlin Heidelberg. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Hypotensive anaesthesia and bleeding during endoscopic sinus surgery: an observational study

A. Cardesín · C. Pontes · R. Rosell ·
Y. Escamilla · J. Marco · M. J. Escobar ·
M. Bernal-Sprekelsen

Received: 26 June 2013 / Accepted: 10 September 2013 / Published online: 20 September 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Abstract Significant bleeding during functional endoscopic naso-sinusal surgery (FESS) impairs recognition of anatomical references and may negatively affect surgical outcome. Through their hypotensive effect, adjuvant anaesthetic agents may influence intraoperative bleeding. The present study compared intraoperative bleeding in patients undergoing FESS administered a clonidine-based anaesthetic regimen and in patients receiving other an anaesthetic combination with higher acquisition costs. Prospective observational study included 37 subjects undergoing FESS in 2011. Assessment of intraoperative bleeding was according to type of anaesthesia (clonidine vs. opioid derivatives). Patients receiving clonidine ($N = 11$; 29.7 %) presented significantly lower surgical field bleeding scores than those receiving opioid deriva-

tives ($N = 26$; 70.3 %) [mean (SD) Boezaart scores 1.91 (0.53) vs. 2.92 (0.79), $p < 0.0001$]. The multivariate analysis including baseline characteristics and risk factors related to bleeding intensity showed that the type of drug used for controlled hypotensive anaesthesia was the best predictor of bleeding during FESS, with an OR of 0.03 for clonidine based vs. opioid based anaesthesia ($p = 0.014$). The anaesthetic combination including clonidine for controlled hypotensive anaesthesia produces lower levels of surgical field bleeding during FESS. Compared with other hypotensive anaesthetics, clonidine is inexpensive and associated with better surgical conditions during FESS. If confirmed through randomized clinical trials, the use of clonidine during FESS can reduce surgical time and improve surgical results through a less bloody field, resulting in lower patient morbidity and improvement of operating room resources.

Keywords Functional endoscopic sinus surgery · Bleeding · Clonidine · Blood loss · General anaesthesia

Introduction

Some patients with chronic rhino sinusitis (CRS) ± polyposis unresponsive to medical treatment may eventually need surgery to relieve their symptoms [1]. Functional endoscopic naso-sinusal surgery (FESS) is currently the surgical treatment of choice, but the outcome may be strongly dependent on the surgical field conditions [2]. The presence of significant bleeding during the procedure is critical, because it hinders the recognition of anatomical references and the drainage routes of the paranasal sinuses [3]. Special conditions such as Samter's triad (ASA,

A. Cardesín (✉) · R. Rosell · Y. Escamilla
Rhinology Unit, Department of Otorhinolaryngology, Hospital de Sabadell, Institut Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Parc Taulí n° 1, 08208 Sabadell, Spain
e-mail: acardesin@tauli.cat

C. Pontes
Clinical Pharmacology Unit, Hospital de Sabadell, Institut Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Parc Taulí n° 1, 08208 Sabadell, Spain

J. Marco · M. J. Escobar
Department of Anaesthesia, Hospital de Sabadell, Institut Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Parc Taulí n° 1, 08208 Sabadell, Spain

M. Bernal-Sprekelsen
Department of Otorhinolaryngology, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

CRS+ polyposis, and asthma) and increased tissue vascularisation secondary to inflammation may cause profuse intraoperative bleeding which reduces visibility and increases the risk of complications by harming surrounding structures. Bleeding also extends the time of surgery, as it requires the attention of the surgeon. Obviously, optimising the surgical field conditions facilitates the surgical procedure [4, 5]. Various manoeuvres have been proposed for reducing intraoperative bleeding, from preoperative medical treatment to reduce inflammation to raising the patient's head so as to reduce orthostatic blood pressure, or injecting anaesthetic with adrenaline into the nasal mucosa before starting the surgery, and repeated packing with cottonoids soaked in adrenaline [6–10].

The type of anaesthesia used during surgery has also been reported to influence the amount of blood loss and the condition of the surgical field, through its hypotensive or vasodilating action [11–16]. Controlled hypotensive general anaesthesia should provide minimal toxicity, preserve cerebrovascular autoregulation, and maintain heart function; its effects should be short-term and its management uncomplicated [17].

Clonidine is an α -2-adrenergic agonist imidazole derivative which acts by reducing the peripheral sympathetic discharge. The pre-synaptic stimulation of α -2 receptors restricts the release of norepinephrine in the central nervous system (CNS). Clonidine has an intrinsic analgesic effect and produces sedation and preoperative anxiolysis. The potential advantages of using anaesthetic regimens with clonidine include better hemodynamic stability, attenuation of the sympathetic-adrenal response to laryngoscopy and tracheal intubation, lower intraoperative requirements of anaesthetic agents, and lower postoperative pain [18–24]. Clonidine is inexpensive and has been used clinically for many decades, and its favourable risk/benefit profile is well known.

For their part, anilidopiperidine type opioids such as fentanyl or remifentanyl are selective agonists of μ opioid receptors with a rapid onset and short duration of effect. They are widely used in conventional anaesthetic regimens [25–27]. Several clinical reports have proposed that clonidine-based anaesthetic regimens may perform better than those based on opioid derivatives, reducing blood loss and facilitating the performance of surgery [28–31]. However, these suggestions have not been supported by systematic clinical observation.

As clonidine- and opioid-based anaesthetic regimens are both used at our centre (with the choice of technique depending on the anaesthesiologist's preferences), we designed a prospective cohort study to obtain direct data on their comparative effectiveness.

Materials and methods

Hypothesis and objectives

Our working hypothesis was that the use of hypotensive anaesthesia including alpha2-adrenergic drugs, specifically clonidine, may reduce intraoperative bleeding during FESS interventions, facilitating visibility of the surgical field and thereby reducing the operative time. Outcome measurements were the amount of intraoperative bleeding during FESS in two groups of surgical patients administered general anaesthesia (GA), one including clonidine and the other based on opioid derivatives (fentanyl or remifentanyl). The study also aimed to describe the perioperative haemodynamics and any intraoperative adverse effects associated with each anaesthetic regimen.

Study performance

Between January and December 2011 a cohort study was conducted including 37 consecutive patients aged 16–80 years undergoing FESS who gave informed consent. Patients with CRS with or without polyposis were included. Surgery could be either primary or revision. To avoid selection bias, patients were excluded if they had any contraindication for using clonidine, including a history of coronary artery disease or heart rhythm disorders, blood pressure ≤ 60 mmHg, moderate to severe heart failure, signs of hypovolemia, and regular treatment with alpha or beta adrenergic blockers or calcium antagonists.

Gender, age, weight, anaesthetic risk category according to ASA, preoperative diagnosis (CRS with or without polyposis) and extent of disease (polyposis grading I to IV), presence of Samter's triad, and sinus occupancy measured on the Lund-Mackay scale (0–24 points) [32] were recorded at baseline. Further information was collected on the characteristics of the intervention (primary or revision FESS, unilateral or bilateral), type of anaesthetic drugs, and any consequences of the hypotensive effect of anaesthetics: degree of mucosal oedema by visual inspection at the start of the intervention (mild, moderate or severe), haemodynamic variables during anaesthesia: systolic and diastolic blood pressure, (SBP and DBP respectively), mean blood pressure (MBP), heart rate (HR), and ventilation (final CO₂), as well as the total duration of surgery.

Patients received anaesthesia according to the protocols of the centre, which include a balanced induction based on propofol and fentanyl, muscle relaxation with a non-depolarizing agent, and sevoflurane maintenance. Midazolam is also included as clinically required. To this baseline standard regimen, the anaesthetist chose to add clonidine (1–1.5 mcg/kg 30 min preoperatively) or to use

an opioid-based regimen, at their preference. All patients received antiemetic prophylaxis with two doses of 0.01 mg/kg of dexamethasone intraoperatively and antibiotic prophylaxis with 1 g of co-amoxiclav at the time of anaesthetic induction. Our routine procedures do not include any pre-operative antibiotic or anti-inflammatory treatment.

Intraoperative bleeding was assessed through two subjective methods: the Boezaart scale to evaluate the surgical field bleeding [30] and a subjective evaluation by the surgeon using a 100 mm visual analogue scale (VAS). As an objective method, the volume of fluid aspirated from the surgical field during surgery was also measured.

The sample comprised all the cases operated during the predetermined duration of the study.

Ethics

The study was authorised by the Ethics Committee for Clinical Research prior to the inclusion of the first patient in the study and was, therefore, performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki. After a full explanation of the study, patients were asked to give informed consent prior to enrolment. Data were collected anonymously; data forms were coded and the subject's identity was not traceable.

Statistical analyses

Qualitative variables were described by the number of valid values and the frequency and percentage of each category, and compared between groups using either Chi square (χ^2) or Fisher exact tests, as applicable. Quantitative variables were described by measures of central tendency and dispersion, as appropriate, and compared between groups using either Student *t* test or ANOVA. Ordinal variables were described as both quantitative and qualitative; in particular, the Boezaart score for bleeding was also dichotomised into slight (score ≤ 2) and severe bleeding (score > 2). In order to control for possible baseline differences between treatments in the risk of surgical field bleeding, a multivariate logistic regression analysis was built that included the baseline variables whose *p* values for differences between treatments were ≤ 0.15 . SPSS version 20 was used for statistical analysis.

Results

All subjects undergoing FESS due to CRS \pm polyposis during 2011 ($n = 37$) were invited to participate. All patients gave informed consent. Information was thus gathered on a total of 37 patients (23 males, 62.2 %), with

Table 1 Baseline characteristics of the patients

	Clonidine <i>N</i> = 11	Opioid derivatives <i>N</i> = 26	Statistical significance
CRS	2 (18.2 %)	8 (30.8 %)	[#] <i>p</i> = 0.122
CRS+ polyposis	9 (81.8 %)	18 (69.2 %)	
Grade I	5 (45.5 %)	8 (31 %)	[*] <i>p</i> = 0.619
Grade II	3 (27.3 %)	6 (23.1 %)	
Grade III	0 (0.0 %)	3 (11.5 %)	
Grade IV	1 (9.1 %)	1 (3.8 %)	
Unilateral surgery	6 (54.6 %)	6 (23.1 %)	[#] <i>p</i> = 0.122
Bilateral surgery	5 (45.5 %)	20 (76.9 %)	
Asthma antecedent	1 (9.1 %)	8 (30.8 %)	[#] <i>p</i> = 0.229
Samter's triad	1 (9.1 %)	6 (23.1 %)	[#] <i>p</i> = 0.649
Lund-Mackay scores (mean \pm SD)	11.36 (± 6.38)	13.35 (± 7.26)	[§] <i>p</i> = 0.438
ASA class			
1	1 (9.1 %)	6 (23.1 %)	[*] <i>p</i> = 0.213
2	6 (54.5 %)	17 (65.4 %)	
3	3 (27.3 %)	3 (11.5 %)	
4	1 (9.1 %)	0 (0 %)	

Lund-Mackay score ranges from 0 to 24 points

[#] Fisher's exact test, ^{*} Chi square test, [§] Student's *t* test

Table 2 Surgery duration in minutes according to type of FESS

	CRS	CRS+ polyposis	Total
Bilateral			
<i>n</i>	5	20	25
Mean (min)	126.0	145.5	141.6
SD (min)	± 47.0	± 39.0	± 40.5
Unilateral			
<i>n</i>	5	7	12
Mean (min)	57.0	79.3	70
SD (min)	± 26.8	± 27.0	± 28.1
Total			
<i>n</i>	10	27	37
Mean (min)	91.5	128.3	118.4
SD (min)	± 51.2	± 46.4	± 49.9

CRS chronic rhino sinusitis

a mean age of 47.8 years (SD ± 18.8), and a mean weight of 80 kg (SD ± 16). Table 1 displays the baseline characteristics of the cohort. The ASA anaesthetic risk category II was the most common (62.2 %). Surgery was performed by six different surgeons and anaesthesia by 12 different anaesthetists. CRS+ polyposis was the main indication for FESS ($n = 27$). Patients with CRS+ polyposis had a higher Lund-Mackay score prior to surgery than patients with chronic sinusitis, with means (SD) of 14.5 (± 7.1) and

Table 3 Outcomes during surgery

	Clonidine				Opioid derivatives			
	<i>N</i>	%			<i>N</i>	%		
Mucosal oedema ^a								
Mild	4	34.6			1	3.8		
Moderate	4	34.6			17	65.4		
Severe	3	27.3			8	30.8		
	Mean	±SD	<i>N</i>	95 %CI	Mean	±SD	<i>N</i>	95 %IC
SBP (mmHg)	89.8	14.4	11	81.3–98.3	100	12.6	26	95.2–104.8
DBP (mmHg)	58.3	11.2	11	51.7–64.9	62.2	12.6	26	57.4–67.0
MBP (mmHg)	62.9	10	11	60.0–68.8	70.1	9.6	24	66.3–73.9
HR (lpm)	65.2	12.6	11	57.8–72.7	74.8	15.4	25	68.8–80.8
Surgery duration(min)	106.4	53.0	11	75.1–137.7	123.5	48.7	26	104.8–142.2
Boezaart score ^b (points)	1.91	0.53	11	1.6–2.2	2.92	0.79	26	2.6–3.2
Blood volume (mL)	83.6	84.1	11	33.9–133.3	136.7	98.6	26	98.8–174.6
VAS ^b (mm)	2.64	2.94	11	0.9–4.4	6.65	2.33	26	5.8–7.6
	<i>N</i>	%		95 %CI	<i>N</i>	%		95 %CI
Severe bleeding (Boezaart > 2) ^c	1	9.1		–14.9–33.1	19	73.1		49.0–97.2

SBP systolic blood pressure, DBP diastolic blood pressure, MBP mean blood pressure, HR heart rate, Vol volume of fluid aspirated from the surgical field during surgery

Boezaart scores: 0 = no bleeding (cadaveric conditions), 1 = slight bleeding—no suctioning required, 2 = slight bleeding—occasional suctioning required, 3 = slight bleeding—frequent suctioning required. Bleeding threatens surgical field a few seconds after suction is removed, 4 = moderate bleeding—frequent suctioning required. Bleeding threatens surgical field directly after suction is removed, 5 = severe bleeding—constant suctioning required. Bleeding appears faster than can be removed by suction; surgical field severely threatened and surgery usually not possible

^a Fisher *p* value = 0.034

^b Anova *p* value <0.0001

^c Fisher's *p* value = 0.001

8.1 (±4.1) points, respectively. The duration and characteristics of the FESS surgery according to the type of surgery are summarised in Table 2.

Clonidine was used as a part of anaesthetic regimen in 11 (29.7 %) patients, while the remaining 26 patients were treated by adding fentanyl (11 patients, 29.7 %), remifentanyl (11 patients, 29.7 %), or both (four patients, 10.8 %) to the standard anaesthetic regimen. No statistically significant differences were observed in the univariate analysis of the type of anaesthetic used regarding the characteristics of the naso-sinusal pathology (type of intervention, presence of asthma and/or Samter's triad).

After induction of anaesthesia, the main surgery field assessment outcomes (mucosal oedema assessed through endoscopy at the beginning of the procedure, mean hemodynamic parameters during surgery, duration of surgery, and bleeding outcomes), according to the employed anaesthetic regimen, were registered and are displayed in Table 3.

The intensity of mucosal oedema assessed at the beginning of the procedure was significantly milder in

subjects receiving clonidine than in subjects receiving opioid derivatives only. No significant differences were observed in the duration of the surgery or in the mean haemodynamic values, although patients receiving clonidine tended to present lower point estimates.

Patients treated with clonidine also presented significantly lower scores on the Boezaart scale and the visual analogue scale for field bleeding assessment (Table 3). The frequency of cases with severe bleeding (Boezaart > 2) was also significantly lower in patients receiving clonidine than in patients treated with opioid derivatives (Table 3).

The volume of fluid aspirated from the surgical field during surgery showed high variability but did not show statistical differences between patients treated with each type of anaesthesia.

A multivariate analysis of the risk of severe surgical field bleeding (Boezaart > 2) included several dependent variables that have previously been described as risk factors for bleeding and also the type of anaesthesia regimen used. Only the type of anaesthesia was significantly associated with a lower risk of bleeding (Table 4).

Table 4 Multivariate model for severe bleeding in surgical field as assessed by Boezaart score ≥ 2

	Univariate models				Multivariate model			
	OR	Lower 95 % CI	Upper 95 % CI	<i>P</i> value	OR	Lower 95 % CI	Upper 95 % CI	<i>P</i> value
Regimen (clonidine)	0.037	0.004	0.343	0.004	0.03	0.002	0.490	0.014
Surgery (bilateral)	6.375	1.348	30.142	0.019	4.401	0.175	110.578	0.368
Lund-Mackay score	1.119	1.006	1.244	0.039	1.227	0.966	1.560	0.094
Indication (polyposis)	0.398	0.085	1.873	0.244	0.064	0.004	1.042	0.064
ASA score	0.690	0.260	1.834	0.457	0.602	0.086	4.218	0.609

Discussion

The present case series describes 37 consecutive cases over a 12-month period undergoing FESS surgery at our centre. Because all patients who underwent surgery agreed to participate, the sample can be considered fully representative of our routine clinical practice. The patients' characteristics also match those of other series in our environment [2].

The typical patient undergoing FESS was a middle-aged male, weighing 80 kg, with an anaesthetic risk category ASA II, suffering from a CRS with bilateral polyposis grade III-IV.

Because of the predominance of patients with polyposis, the mean preoperative Lund-Mackay score of the study population was high (>12). Since both bilateral surgery for polyposis and Lund-Mackay scores ≥ 12 are known risk factors for intense bleeding during FESS surgery [5, 32–34], the study population can be regarded as representative of patients with high risk for intraoperative bleeding.

The Boezaart scores and the surgeon's assessment of the degree of surgical field bleeding recorded on a visual analogue scale revealed significant differences in surgical field bleeding between the clonidine and opioid derivative groups. The measurement of the volume of liquid aspirated during surgery also showed a trend towards lower scores with clonidine, but intersubject variability was high and the differences between groups were not significant. Similarly, the mean operative time showed a trend towards shorter duration in the clonidine group, with crude differences for point estimates of 17 min over a mean surgery duration for the entire cohort of 118 min, but again surgery duration showed high intersubject variability and, in our small series of patients, also failed to reach significance.

Although the small sample size may have reduced the ability to detect statistical significance in some parameters, our finding of a significantly lower proportion of subjects with scores indicating mild bleeding is clinically relevant. The consistency of our observations strongly suggests that the use of clonidine achieves the same surgical conditions as other TIVA (total intravenous anaesthesia) techniques,

and may thus simplify surgical procedures by reducing the need for field aspiration and cleaning of the endoscope and by allowing easier access to anatomical structures. The reduction in surgical time achieved in this way may improve the efficiency of operating room allocation and help to optimise the use of resources.

Furthermore, patients administered clonidine as part of their anaesthetic regimen presented significant reductions in mucosal oedema at the time of endoscopic examination. Clonidine is administered half an hour before the intervention, so its hypotensive effect is evident already at the beginning of surgery [19, 21]. This provides additional support to the results observed in bleeding variables.

As for intraoperative haemodynamic variables (blood pressures and heart rate) no significant differences were observed between the anaesthetic regimens. However, a trend towards lower mean point estimates for SBP, MBP and HR was observed in clonidine-treated patients, though not for DBP. These results support the hypothesis that clonidine helps to achieve the desired goal of intraoperative hypotension [20]. However, given the limited sample size of this study, no firm conclusions can be derived from the observed data and larger studies are needed to confirm the hypothesis.

Bleeding was assessed through both subjective and objective methods (Boezaart scale and VAS, and aspirate volume in ml). These subjective variables have been widely used for this purpose and are generally considered suitable [35–37], though objective variables are generally preferred and regarded as more robust. However, the amount of blood in the aspirate is actually diluted in the rinsing liquid, and thus the assessment of the volume of aspirate as an indicator of surgical bleeding in FESS is influenced by the amount of liquid used in rinsing procedures and by the number of cleaning procedures performed. As a result, it should only be regarded as a rough indicator of the amount of bleeding. In our study, all subjective parameters gave consistent results and precise estimates and detected significant differences, while the measurement of the aspirate volume showed high variability.

Two methods have been proposed to refine the objective measurements: subtracting the irrigation volume from the

total volume collected in the canister [38], and estimating the amount of blood from the haemoglobin concentration in the aspirate [39]. In future studies, the use of one of these methods to correct the aspirate volume may improve the suitability of the objective assessments and may thus yield more robust estimates that are unaffected by the subjective component.

The present study applied an observational approach. The choice of the anaesthetic regimen to be applied to each patient was not randomised, but determined by the anaesthetist based on routine clinical practice, medical criteria, and personal preferences. As both surgeons and anaesthetists were aware of the treatments, we cannot rule out a certain indication bias in treatment selection or observation biases in the clinical evaluation of variables with subjective components like haemodynamic parameters, bleeding assessments, and surgical time [40].

Although both types of anaesthesia are used interchangeably, and regardless of the disease leading to FESS, there was a trend towards a more frequent indication of clonidine in patients with CRS+ polyposis (81.8 %) than in patients with CRS alone (18.2 %). There were no significant differences between the treatment groups in the proportion of polyposes or sinusitis, but an indication bias is possible nonetheless. However, a number of differences in the baseline characteristics of patients suggest that risk factors for increased surgical bleeding [5, 34, 35] were higher in the group receiving clonidine-based regimens. As it was this group that presented better results, the indication bias is unlikely to be the explanation for the lower surgical bleeding observed with clonidine, thus lending further support to the findings.

As regards the observation bias, the consistency of the results in spite of the use of different methods (the objective measurement of the volume of fluid aspirated and the subjective ratings on the Boezaart scale and VAS) also adds support to the hypothesis that the use of clonidine may result in lower levels of surgical field bleeding. The intraoperative haemodynamic parameters suggesting a trend towards lower SBP and MBP with clonidine are also biologically consistent with the drug's ability to reduce mucosal irrigation and subsequent bleeding, and the trend towards a lower duration of the surgery also suggests better field conditions, less need for field rinsing, and more straightforward procedures.

Finally, the fact that different observers contributed to the assessments (up to six different surgeons and 12 anaesthetists) may have increased the heterogeneity of the variables studied and thus impaired their discriminative value. Despite the small sample size, however, the measures were accurate and reliable enough to identify significant differences in several bleeding variables.

Thus, despite the limitations posed by the observational approach, the internal validity and robustness of the study

can be considered to be satisfactory. The external validity of the results is also consistent with previous studies describing a better hypotensive effect of anaesthetic regimens that include clonidine or other α -2 adrenergic agonists, as well as an association with lower intraoperative bleeding than other alternatives in a number of surgical procedures [20, 21, 24, 28, 29, 41, 42].

In summary, the present observational study describes an association between the use of clonidine as part of the anaesthetic regimen for controlled hypotension during FESS and lower surgical field bleeding compared with anaesthetic regimens using opioid derivatives only. The reduction observed in intraoperative bleeding is also associated with lower mucosal oedema at the time of surgery and with trends towards lower blood pressure and heart rate during surgery and shorter surgical time. Despite the limitations of the methodology, all observations and measurements are consistent, and any differences in baseline risk factors for surgical bleeding between the treatment groups would in fact have made the clonidine group bleed more, not less, than the opioid derivative group. Clonidine is a well-known and inexpensive drug, whose use in regimens for hypotensive anaesthesia may improve surgical conditions during FESS and reduce surgical time without substantial expenses. The anaesthetic regime described here warrants confirmation in a randomised clinical trial.

Acknowledgments Aguilà A, Díaz JJ, Saiz J, Samarà L, Martínez A, Bagues R, Cardelús S, López S, Escobar MJ, Basso M, Domínguez-Trobo V, Moreno C.

Conflict of interest The authors declare that no funding was received for conducting the present research, and thus there are no financial conflicts of interest.

References

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al (2012) EPOS 2012: European position paper on rhino sinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 50:1–12
2. Lobo DR, López-Cortijo C, de la Fuente R, Laguna D, Pinilla M, Górriz C (2003) Cirugía endoscópica nasosinusal: revisión de 1093 casos. *Acta Otorrinolaringol Esp* 54:435–440
3. Stankiewicz JA (1989) Complications in endoscopic intranasal ethmoidectomy: an update. *Laryngoscope* 99:686–690
4. Stankiewicz JA, Lal D, Connor M, Welch K (2011) Complications in endoscopic sinus surgery for chronic rhino sinusitis: a 25-year experience. *Laryngoscope* 121:2684–2701
5. Kaira G, Keir J, Tahery J (2009) Prevention of blood staining of endoscopic tip during functional endoscopic sinus surgery: sleeve technique. *J Laryngol Otol* 123:1358–1359
6. Moshaver A, Lin D, Pinto R, Witterick IJ (2009) The hemostatic and hemodynamic effects of epinephrine during endoscopic sinus surgery: a randomized clinical trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135:1005–1009

7. Yang JJ, Jil Q, Wang ZY, Jil, Wang ZY, Sun J, Wang QP, Li ZQ, Xu JG (2005) Local anaesthesia for functional endoscopic sinus surgery employing small volumes of epinephrine-containing solutions of lidocaine produces profound hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand* 49:1471–1476
8. Javer AR, Gheriani H, Mechor B, Flamer D, Genoway K, Yunker WK (2009) Effect of intraoperative injection of 0.25% bupivacaine with 1:20,000 epinephrine on intraoperative blood loss in FESS. *Am J Rhinol Allergy* 23:437–441
9. Rathjen T, Bockmühl U, Greim CA (2006) Modern anesthesiologic concepts supporting paranasal sinus surgery. *Laryngorhinootologie* 85:20–23
10. Ko MT, Chuang KC, Su CY (2008) Multiple analyses of factors related to intraoperative blood loss and the role of reverse Trendelenburg position in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 118:1687–1691
11. Nair S, Collins M, Hung P, Rees G, Close D, Wormald PJ (2004) The effect of beta-blocker premedication on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 114:1042–1046
12. Eberhart LH, Folz BJ, Wulf H, Geldner G (2003) Intravenous anaesthesia provides optimal surgical conditions during microscopic and endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 113:1369–1373
13. Degoute CS, Ray MJ, Manchon M, Dubreuil C, Bansasillon V (2001) Remifentanyl and controlled hypotension; comparison with nitroprusside or osmolal during tympanoplasty. *Can J Anesth* 48:20–27
14. Sivaci R, Yilmaz MD, Balci C, Erincler T, Unlu H (2004) Comparison of propofol and sevoflurane anaesthesia by means of blood loss during endoscopic sinus surgery. *Saudi Med* 25:1995–1998
15. Baker AR, Baker AB (2010) Anaesthesia for endoscopic sinus surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 54:795–803
16. Milonski J, Zielinska-Blizniewska H, Golusinski W, Urbaniak J, Sobanski R, Olszewski J (2013) Effects of three different types of anaesthesia on perioperative bleeding control in functional endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270:2045–2050
17. Degoute CS (2007) Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs* 67:1053–1076
18. Guglielminotti J, Descraques C, Petitmaire S, Almenza L, Grenapin O, Mantz J (1998) Effects of premedication on dose requirements for propofol: comparison of clonidine and hydroxyzine. *Br J Anaesth* 80:733–736
19. Welfringer P, Manel J, Garric J (1992) Clonidine premedication and isoflurane anaesthesia to reduce bleeding in otologic surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 11:125–131
20. Marchal JM, Gómez-Luque A, Martos-Crespo F, De La Cuesta Sánchez F, Martínez-López MC, Delgado-Martinez AD (2001) Clonidine decreases intraoperative bleeding in middle ear microsurgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 45:627–633
21. Toivonen J, Kaukinen S (1990) Clonidine premedication: a useful adjunct in producing deliberate hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand* 34:653–657
22. Bergendahl H, Lönnqvist PA, Eksborg S (2006) Clonidine in paediatric anaesthesia: review of the literature and comparison with benzodiazepines for premedication. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:135–143
23. Beninger FG, Pritchard SJ (1998) Clonidine in the management of blood pressure during rhytidectomy. *Aesthet Surg J* 18:89–94
24. Woodcock TE, Millard RK, Dixon J, Prys-Roberts C (1998) Clonidine premedication for isoflurane-induced hypotension. Sympathoadrenal responses and a computer-controlled assessment of the vapour requirement. *Br J Anaesth* 60:388–394
25. Richa F, Yazigi A, Sleilaty G, Yazbeck P (2008) Comparison between dexmedetomidine and remifentanyl for controlled hypotension during tympanoplasty. *Eur J Anaesthesiol* 25:369–374
26. Miłośki J, Zielińska-Blizniewska H, Sobański R, Olszewski J (2012) The comparison of the influence of various types of anaesthesia on perioperative bleeding control in endoscopic paranasal sinus surgery. *Otolaryngol Pol* 66:122–125
27. Wormald PJ, van Renen G, Perks J, Jones JA, Langton-Hewer CD (2005) The effect of the total intravenous anaesthesia compared with inhalational anaesthesia on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 19:514–520
28. Fanini D, Poglio M, Marci MC, Iovinelli G, Antenucci F (1998) Oral premedication with clonidine as an alternative in dental practice. The effects on the pain threshold, blood pressure and salivary flow. *Minerva Stomatol* 47:453–464
29. Simoni RF, Cangiani LM, Pereira AM, Abreu MP, Cangiani LH, Zemi G (2009) Efficacy of intraoperative methadone and clonidine in pain control in the immediate postoperative period after the use of remifentanyl. *Rev Bras Anesthesiol* 59:421–430
30. Rivera Palma Luz Marina, Morales Gaytán José, Villarreal Guzmán Rolando A (1997) Estudio comparativo con clonidina y propranolol en pacientes que se operan de rinoseptoplastia/comparative trial between clonidine and propranolol in patients who are submitted to rhinoseptoplasty. *Rev Sanid Milit Mex* 51:218–221
31. Mugni MG (2007) Clonidina versus fentanilo in epidural in Caesarean: advantages and disadvantages. Doctoral thesis. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Córdoba. ID: 479553
32. Thwin M, Weitzel EK, McMains KC, Athanasiadis T, Psaltis A, Field J, Wormald PJ (2009) Validating the use of report-derived Lund-Mackay scores. *Am J Rhinol Allergy* 23:33–35
33. Boezaart A, van der Merwe J, Coetzee A (1995) Comparison of sodium nitroprusside -and osmolal- induced controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery. *Can J Anaesth* 42:373–376
34. Mortuari G, Bahij J, Maetz B, Chevalier D (2008) Lund-Mackay score is predictive of bleeding in ethmoidectomy for nasal polypsis. *Rhinology* 46:285–288
35. Tirelli G, Birgarini S, Russolo M, Lucangelo U, Gullo A (2004) Total intravenous anaesthesia in endoscopic sinus-nasal surgery. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 24:137–144
36. Fromme GA, MacKenzie RA, Gould AB Jr, Lund BA, Offord KP (1986) Controlled hypotension for orthognathic surgery. *Anesth Analg* 65:683–686
37. Pavlin JD, Colley PS, Weymuller EA Jr, Van Norman G, Gunn HC, Koerschgen ME (1999) Propofol versus isoflurane for endoscopic sinus surgery. *Am J Otolaryngol* 20:96–101
38. Manola M, De Luca E, Moscillo L, Mastella A (2005) Using remifentanyl and sufentanil in functional endoscopic sinus surgery to improve surgical conditions. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 67:83–86
39. Ahn HJ, Chung SK, Dhong HJ et al (2008) Comparison of surgical conditions during propofol or sevoflurane anaesthesia for endoscopic sinus surgery. *Brit J Anaesthesia* 100:50–54
40. Grimes DA, Schulz KF (2002) Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 359:248–252
41. Durmus M, But AK, Dogan Z, Yucel A, Miman MC, Ersoy MO (2007) Effect of dexmedetomidine on bleeding during tympanoplasty or septorhinoplasty. *Eur J Anaesthesiol* 24:447–453
42. Guven DG, Demiraran Y, Sezen G, Kepek O, Iskender A (2011) Evaluation of outcomes in patients given dexmedetomidine in functional endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 120:586–592

4.2. Artículo 2

1 *Running title:*

2 *Randomised double-blind trial of clonidine vs remifentanil anaesthesia in sinus*
3 *endoscopy*

4
5 TYPE OF ARTICLE:

6 ORIGINAL CONTRIBUTION

7
8 Title:

9 A randomised double blind clinical trial to compare surgical field bleeding
10 during endoscopic sinus surgery with clonidine-based or remifentanil-based
11 hypotensive anaesthesia.

12
13 Authors

14 Cardesín A¹, Pontes C², Rosell R¹, Escamilla Y¹, Marco J³, Escobar MJ³, Bernal-
15 Sprekelsen M⁴.

16
17 Affiliation

18 1 Rhinology Unit, Dept. of Otorhinolaryngology, Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí,
19 Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell (Barcelona), Spain. 2 Clinical Pharmacology Unit, Hospital
20 de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell (Barcelona),
21 Spain. 3 Dept. of Anaesthesia. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí, Universitat
22 Autònoma de Barcelona. Sabadell (Barcelona), Spain. 4 Dept. of Otorhinolaryngology, Hospital Clinic,
23 University of Barcelona Medical School. Barcelona, Spain.

24
25 SUMMARY

26 **Background:** *Significant bleeding during functional endoscopic naso-sinusal surgery*
27 *(FESS) impairs recognition of anatomical references and may negatively affect surgical*
28 *outcome. Anaesthesia including clonidine as an adjunctive hypotensive agent may reduce*
29 *intraoperative bleeding.*

30 **Methodology/Principal:** *A randomised comparison of clonidine-based vs remifentanil-*
31 *based hypotensive anaesthetic regimen was conducted in patients undergoing FESS.*
32 *The main assessment was the proportion of subjects with Boezaart scores of surgical*
33 *field bleeding ≤ 2 (scarce bleeding), as blindly assessed from video recordings by a*
34 *third surgeon not involved in patient care.*

35 **Results:** *A total of 47 subjects underwent FESS and were randomised to clonidine*
36 *(N=22) or remifentanil (N=25). A significantly lower proportion of patients in the*
37 *clonidine arm had blindly-assessed Boezaart scores higher than 2 (4 (18.2%) vs 13*
38 *(52.0%)), $p=0.032$, with significantly lower mean [95% CI] blind Boezaart scores at*
39 *60 minutes (2.08 [1.79;2.38] vs 3.14 [2.87;3.42]; $p=0.001$) and at 120 minutes (2.33*
40 *[1.84;2.82] vs 3.04 [2.59;3.49]; $p=0.031$. Similar findings were reported by the*
41 *operating surgeon, and when Wormald and VAS scores were used. Objective estimates*
42 *of bleeding and the duration of surgery and anaesthesia did not differ between groups.*

43 **Conclusions:** *In conclusion, the use of clonidine- based controlled hypotensive*
44 *anaesthesia achieves lower surgical field bleeding during FESS.*

45

46 *Key words: Functional Endoscopic Sinus Surgery, bleeding, clonidine, blood loss,*
47 *general anaesthesia*

48

49 INTRODUCTION

50 During functional endoscopic sinus surgery (FESS), one of the most important factors
51 determining the efficacy of the technique and the potential development of surgical
52 complications is bleeding. Excessive bleeding compromises surgical field visibility,
53 impedes the identification of anatomical landmarks and increases the risk of harming
54 the surrounding structures. Uncontrolled bleeding also significantly increases surgical
55 time ^(1, 2). Several approaches have been tested in order to reduce intraoperative
56 bleeding, including raising the patient's head to reduce orthostatic blood pressure, the
57 use of preoperative corticosteroids to reduce inflammation, injection of adrenaline in the
58 diseased mucosa prior to surgery, administration of intravenous or topical tranexamic
59 acid and even repeated packing with cottonoids soaked in adrenaline during surgery ⁽³⁻⁷⁾.
60 Additionally, several physiological factors such as arterial blood pressure, heart rate,
61 thrombopenia, and coagulation disorders have been associated with the extent of
62 perioperative bleeding and require prior medical management. In this context,
63 appropriate patient positioning and controlled doses of general anaesthetic agents allow
64 satisfactory haemodynamic management during surgery ^(8, 9), reducing blood loss and
65 optimizing the surgical field. Hypotensive general anaesthesia achieves controlled short-
66 term hypotension, with minimal toxicity and preservation of cerebrovascular blood flow
67 and autoregulation ⁽¹⁰⁾.

68 Among the most frequently used hypotensive anaesthetic agents are opioid agonists like
69 fentanyl or remifentanyl, or central acting agents like clonidine. Clonidine is an α -2-
70 adrenergic agonist that reduces blood pressure by decreasing the peripheral sympathetic
71 discharge. It has been widely used because of its well-known advantages in
72 haemodynamic management during general anaesthesia and its favourable risk/benefit
73 relationship ⁽¹¹⁻¹⁶⁾, and also as a pre-medication before total intravenous anaesthesia in
74 order to improve surgical field visualization. For their part, fentanyl and remifentanyl
75 are selective agonists of μ opioid receptors. These agents are fast-acting and have a
76 short half-life ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

77 Both types of agent have been extensively used in conventional general anaesthesia.
78 Previous clinical reports have identified major differences between them, suggesting
79 better results with clonidine-based regimens, although these observations have not been
80 adequately analysed in systematic clinical studies⁽¹⁹⁻²¹⁾. Previously, our group carried
81 out an initial observational cohort study including 37 consecutive patients undergoing
82 FESS who received either clonidine or opioid-based hypotensive anaesthetic regimens,
83 according to the anaesthetist's preferences. Assessing surgical field bleeding with the
84 Boezaart bleeding scale, we found that patients who received clonidine-based
85 hypotensive anaesthesia presented significantly lower scores. According to a
86 multivariate analysis adjusted for baseline risk factors for bleeding, the differences were
87 explained mostly by the type of anaesthesia received⁽²²⁾.
88 Based on the encouraging results of that pilot study, we designed a prospective,
89 randomised, double-blind clinical trial with the aim of obtaining robust clinical
90 evidence of the differential effect of clonidine versus an opioid-based anaesthetic
91 regimen on surgical field bleeding during FESS.

92

93 MATERIALS AND METHODS

94 A randomised, double-blind trial was designed in order to compare intraoperative
95 surgical field bleeding with clonidine- or remifentanil-based anaesthetic regimens. Our
96 working hypothesis was that the use of the alpha2-adrenergic drug clonidine as a
97 hypotensive agent in a total intravenous anaesthesia (TIVA) regimen would reduce
98 intraoperative surgical field bleeding and improve visibility during FESS interventions
99 compared with a remifentanil-based TIVA regimen. The study was conducted at two
100 different settings (Hospital de Sabadell, Sabadell, Barcelona, and Clínica del Vallés,
101 Sabadell, Barcelona) by the same surgeon (AC).

102 *Patients*

103 Patients were eligible if they were aged 18 years or older, were programmed for FESS
104 due to chronic rhinosinusitis (CRS) ± nasal polyposis, had an ASA score (American
105 Society of Anesthesiologists Physical Status Scale Ratings) I-III, and provided signed
106 informed consent. Patients were excluded if they had contraindications for either FESS
107 or any of the studied anaesthetic regimens, presented coagulation disorders, previous
108 history of coronary arteriopathy, stroke or arrhythmia, or had recently received
109 adrenergic or calcium channel blockers ("recent" being considered as a period of less
110 than seven half-lives of the drug).

111 Randomisation to each of the arms was done in blocks and stratified by the centre where
112 surgery was performed and according to the indication for surgery (chronic
113 rhinosinusitis with or without nasal polyposis). Individual sealed codes were prepared at
114 the Clinical Pharmacology Department according to a randomisation list, using the
115 Winpepi version 2.67 - Etcetera: Balanced stratified [module A4] ⁽²³⁾. The list and a
116 copy of the codes were kept safely and separately in a file that was not accessible either
117 to surgeons or to anaesthetists. Patients were randomly allocated on arriving in the
118 operating room by the anaesthetist, who opened the first available sequentially
119 numbered sealed code within the patient stratum. Treatment allocation was open for the
120 anaesthesiologist and blind for the surgeon.

121 *Treatments*

122 Treatment consisted of either a single intravenous dose of 1 to 1.5 micrograms (μg) per
123 kilogram (kg) of clonidine in saline infusion 20 minutes before the initiation of the
124 surgery, or a continuous perfusion of 0.1 to 0.2 μg per kg and minute (min) of
125 remifentanyl during the procedure. In addition to the treatments studied, patients
126 received anaesthesia according to the centre's standardized local protocols, consisting of
127 a balanced anaesthetic induction with 4 milligrams (mg) per kg of propofol and 2-3 μg
128 per kg of fentanyl, a non-depolarising neuromuscular blocking drug, and anaesthetic
129 maintenance with sevoflurane. Premedication included 4mg of dexamethasone and
130 ondansetron as prophylaxis of nausea and vomiting, and midazolam in some cases at the
131 discretion of the anaesthesiologist. All patients received intraoperative prophylaxis with
132 a single dose of 1g co-amoxiclav (or 300-600mg of clindamycin in case of allergy to
133 betalactams). Our standard routine protocols do not include any preoperative anti-
134 inflammatory medication.

135 *Assessments*

136 Blood loss was evaluated by the operating surgeon (blinded) and an external rhinologist
137 (blinded) who reviewed the complete records of the surgical intervention.

138 Every 60 minutes, intraoperative bleeding was measured by the operating surgeon using
139 three subjective methods: the Boezaar ⁽²⁴⁾ and Wormald ⁽²⁵⁾ surgical field bleeding
140 scores, and a visual analogue scale (VAS). Interventions were also video-taped with the
141 camera coupled to the endoscope, and sent in batches of ten recordings to an external
142 investigator who was blinded to patient and treatment identity for evaluation of bleeding
143 using the Boezaart and Wormald scores and the VAS at the predefined time points. The
144 main variable was the proportion of patients with intense bleeding, defined as a mean

145 Boezaart score above 2 during surgery as assessed by the external investigator.
146 Other objective outcome measures included the estimated amount of blood loss, derived
147 from the volume and haematocrit of the fluid aspirated during surgery. This value was
148 corrected by the patient's mean haematocrit, according to the formula $H_{ba} \text{ (g dl-1)} \times V$
149 $\text{(ml)} / H_{bm} \text{ (g dl-1)}$, where H_{ba} represents the haematocrit of the fluid aspirated from
150 the surgical field, V the total volume of the aspirated fluid and H_{bm} the patient's mean
151 haematocrit, considering pre- and post-operative values ⁽²⁶⁾. Total surgical and
152 anaesthesia time, haemodynamic parameters (systolic and diastolic blood pressure (SBP
153 and DBP), mean blood pressure (MBP) and heart rate (HR) were measured every 15
154 min, and ventilation (CO₂ at the end of procedure). Adverse events (complications)
155 were also registered. Other potentially relevant baseline characteristics for prognosis
156 were recorded, including sinus occupancy based on the Lund-Mackay scale (0-24
157 points) (27), extent of disease (polyposis grading I to IV), presence or absence of
158 Samter's triad, previous history of asthma, concurrent pharmacological treatment and
159 other medical diseases. Patients were followed until hospital discharge and one week
160 later. Postoperative clinical outcomes included time to patient discharge, need to return
161 to hospital for surgery-related complications, need for reoperation, and any late adverse
162 events.

163 *Statistical analysis*

164 The main variable, the dichotomised mean Boezaart value [2 or lower vs higher than 2]
165 as assessed by the external surgeon was compared using a Fisher exact test for
166 differences between groups and considering the randomisation strata; the comparison
167 was also done using only the worst bleeding score for each patient.

168 Qualitative variables were described by the number of valid values and the frequency
169 and percentage of each category, and compared between groups using Fisher exact tests.

170 Quantitative variables were described by measures of central tendency and dispersion,
171 and compared between groups using Mann-Whitney's test. Variables measured at
172 different time points (Boezaart and Wormald scales each 60 minutes and SBP, DBP,
173 MBP and HR every 15 minutes during the intervention) were analysed using a stratum-
174 and baseline-adjusted repeated measurement analysis for each time point. The main
175 analysis was done by intention to treat (ITT), using the full analysis set; a sensitivity
176 analysis using only patients who adhered to the protocol was also performed for the
177 principal and key secondary variables.

178 *Ethics*

179 The study was authorised by the corresponding Independent Ethics Committee and by
180 the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices prior to the inclusion of the first
181 patient in the study, and was conducted in accordance with the ethical standards laid
182 down in the Declaration of Helsinki (updated October 2013, Fortaleza, Brazil) and with
183 the standards of the International Conference on Harmonization of Good Clinical
184 Practice. After a full explanation of the study, all patients were asked to give informed
185 consent prior to enrolment. Data forms were coded and dissociated data were used for
186 analysis.

187

188 RESULTS

189 All consecutive subjects undergoing elective FESS for CRS +/- polyposis in two
190 separate settings between March 2012 and March 2013 (N= 50) were assessed for
191 eligibility. Out of 50 cases, two did not consent to participate and one finally did not
192 undergo surgery. The remaining 47 subjects were randomised. Figure 1 summarises the
193 patient eligibility flow. There were no significant differences in baseline characteristics
194 between the groups, and in particular in the type of anaesthesia or the surgical
195 complexity prognosis as assessed by mean (SD) Lund-Mackay scores, which were 11.9
196 (6.9) in clonidine vs 13.0 (7.0) remifentanyl (p=0.546). The most frequent indication for
197 surgery was CRS +/- polyposis (n = 15 patients in the clonidine arm and 17 in the
198 remifentanyl arm); most procedures involving the posterior ethmoid +/- sphenoid (n=14
199 in the clonidine arm and N=17 in the remifentanyl arm), and only a few cases (n=2 in
200 the clonidine arm and N=4 in the remifentanyl arm) were secondary revision surgeries.
201 Table 1 summarises the main characteristics of the study population. Five surgeons and
202 two anaesthetists were involved in patient care and assessments, and a sixth surgeon
203 took part in the evaluation of video-recordings of the FESS.

204 In the ITT analysis of the primary endpoint, significant differences were observed
205 between treatments in the proportion of patients who had a mean Boezaart bleeding
206 score >2 (intense bleeding), as assessed from video recordings by a blinded surgeon
207 (n=4; 18.2%) in the clonidine arm vs (n=13; 52.0%) in the remifentanyl arm, with a
208 difference (95%CI) of 33.8% (range 8.5% to 59.2%). Similar results were observed in
209 the stratified analysis, and also when the worst value recorded per patient during
210 surgery was used instead of the mean value (n=5; 22.7%) in the clonidine arm vs (n=15;
211 60.0%) in the remifentanyl arm, with a difference of 37.3% (range: 11.3% to 63.6%)
212 (Table 2). The analysis of the mean bleeding values at different times, carried out with

213 the Boezaart or Wormald scales by the operating surgeon or by the external blinded
214 investigator, showed significant differences from the start of the procedure until the
215 second hour of surgery, but not in the assessment after three hours. The VAS
216 assessments were less sensitive and showed differences only at certain points (Table 2
217 and Figure 2).

218 In general, the analysis of haemodynamic parameters showed low values for SBP, DBP
219 and MBP during surgery in both groups. Significantly higher values were observed in
220 the clonidine arm for SBP at 01:15 hours and for DBP, MBP and HR at 00:30 and 00:45
221 hours. Heart rate followed a similar pattern (Figure 3b). The duration of surgery and
222 final CO₂ did not differ between groups; no difference in the rate of postoperative
223 bleeding or complications was observed (Table 3). The results were similar when only
224 patients treated according to the protocol were considered (N = 45; 21 in the clonidine
225 arm and 24 in the remifentanil arm) (data not shown).

226

227 DISCUSSION

228 Hypotensive controlled anaesthesia has yielded promising results in bleeding control
229 during FESS. Previous studies have reported differences between hypotensive
230 anaesthesia based either on opioid antagonists like fentanyl or remifentanil, or on
231 central acting agents like clonidine⁽¹⁹⁻²¹⁾. The evidence suggests that clonidine and other
232 α_2 agonists like dexmedetomidine have a more favourable pharmacological profile
233 which offers better, more controlled haemodynamic management, with an optimized
234 hypotensive effect during anaesthesia that allows safe bleeding control⁽²⁸⁻³¹⁾. In our
235 previous observational cohort pilot study we recorded a trend towards a better
236 haemodynamic profile and heart rate estimates, lower bleeding scores and reduced
237 surgery duration with clonidine as compared to an opioid-based regimen⁽²²⁾. The
238 purpose of the present study was to confirm these results in a randomised double-blind
239 clinical trial in order to generate robust, consistent evidence of the role of clonidine in
240 FESS compared with the opioid agonist remifentanil.

241 The main study outcome – the proportion of patients with a mean Boezaart value higher
242 than 2 (intense bleeding) – showed statistically significant differences. Intense bleeding
243 was recorded in 52% of remifentanil patients, but only in 18.2% of clonidine patients.
244 These differences were consistently observed when comparing the mean Boezaart and
245 Wormald scales, mainly in the first two hours of surgery. Patients included in the trial
246 had relatively high preoperative Lund-Mackay scores (mean values >12), due to the fact

247 that bilateral CRS with polyposis refractory to medical treatment was the most frequent
248 indication for surgery, although there were no baseline differences between groups. As
249 bilateral surgery for polyposis and Lund-Mackay scores higher than 12 are both
250 independent risk factors for intense bleeding during FESS ^(27, 32), our study population
251 can be considered as high risk for suffering increased intraoperative bleeding, and thus
252 appropriate for the assessment of the efficacy of clonidine as a hypotensive anaesthetic
253 agent. Our observation of a significant effect can therefore be considered clinically
254 relevant.

255 The fact that the anaesthetist was in charge of randomisation and was thus aware of the
256 identity of the treatment could be regarded as a potential bias, because bleeding was
257 assessed using subjective measurement scales (Boezaart, Wormald and VAS).
258 However, these scales have been used in previous studies ^(3,11,24,25) and were therefore
259 considered adequate for our trial. In addition, the study was designed as a blinded,
260 independent external review of video recordings with assessment of the surgical field at
261 predefined time points. As a result, internal and external assessment yielded similar
262 results with a high grade of concordance.

263 Bleeding volume was calculated from the volume of the surgical aspirate by the
264 haematocrit of the liquid and that of the patient, using a mean of pre- and post-operative
265 haematocrit values ⁽²⁰⁾. However, the haematocrit value of the aspirate was highly
266 variable, often below 1%, thus providing disparate values which did not prove sensitive
267 enough to detect differences between treatments.

268 As expected, haemodynamic parameters showed sustained intraoperative hypotension
269 with no substantial differences between the two types of anaesthesia, except for higher
270 MBP, DBP and HR at 30 and 45 minutes with clonidine (figure 3). Opioids are
271 vasodilating agents that induce hypotension via histamine and nitrous oxide release at
272 the vascular level. They may also have a direct effect on vascular smooth muscles
273 inducing arteriolar vasodilation ⁽³³⁾. Clonidine is an alpha2-adrenergic agonist, acting
274 mainly in the central nervous system, where the stimulation of alpha-2 receptors
275 induce peripheral arterial vasodilation. However, as an agonist administered
276 intravenously, clonidine might also have some non-specific alpha agonist
277 vasoconstriction properties at the peripheral level. This might explain why it is less
278 likely to induce capillary vasodilation in tissues and is thus able to reduce surgical field
279 bleeding ^(34, 35).

280 The effect on surgical field bleeding scores was substantial and significantly higher in

281 the clonidine group in the first two hours of the procedure, but the differences were not
282 evident at later time points. This may be due to the fact that most procedures lasted less
283 than three hours, resulting in a small number of observations from two hours onwards;
284 but it may also be due to a decline in the effect of clonidine, which would parallel the
285 changes in haemodynamic parameters at later time points. Thus, the results suggest that
286 the best results of clonidine-based regimens could be expected in the first two hours of
287 the surgical procedure.

288 Another possible explanation may be the delayed activation of $\alpha 1$ receptors observed
289 when high doses of clonidine are administered. This pharmacological effect has been
290 previously described in pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization studies
291 of clonidine, and also in clinical reports of acute adverse events deriving from dosage
292 errors which led to the administration of acute high doses of this agent ⁽³⁶⁾. Following
293 this pharmacological rationale, the subsequent decrease in haemodynamic estimates by
294 the end of the surgical procedure may reflect a transient and time-dependent activation
295 of the $\alpha 1$ receptors. In any case, the two processes may act simultaneously, generating
296 the dynamic evolution in haemodynamic estimates that we observed in our trial ^(12, 36, 37).
297 Although a reduction in bleeding in the surgical field was observed, neither the duration
298 of surgery and anaesthesia nor total blood volume loss showed significant differences
299 between the two groups. This finding is at odds with some previous observations
300 ^(22,36,38), but is consistent with other studies in which improvements in the quality of the
301 surgical field did not shorten the duration of the procedure⁽³⁾. Leaving aside the
302 intersubject variability in these determinations, the randomised nature of the present
303 study makes our results more robust than those obtained with observational designs.
304 Our results may indicate that changes in perceived visibility in the surgical field do not
305 have a substantial direct effect on surgical duration or on outcomes. We should also
306 mention that the present study has a modest sample size, designed to detect differences
307 in surgical field bleeding; with a larger sample size we might have been able to detect
308 smaller but nonetheless clinically relevant differences in these parameters.

309 *Conclusions*

310 In summary, the present clinical trial has shown a significant decrease in bleeding
311 scores with clonidine-based anaesthetic regimens compared with a remifentanil-based
312 regimen in FESS, in a population with a relatively high risk of intense surgical field
313 bleeding as determined by baseline characteristics and surgical indication. The effect on
314 surgical field bleeding was significant in the first two hours of the procedure, and did

315 not raise any safety concerns; however, it did not reduce surgical time or obtain lower
316 rates of post-surgical complications.

317 Considering that clonidine is an inexpensive drug, future clinical guidelines and
318 procedures should consider its use for general anaesthesia in FESS, especially in
319 procedures scheduled to last less than two hours.

320

321 ACKNOWLEDGEMENTS

322 Statistical advice: Torres F (Biostatistics Unit. School of Medicine. Universitat
323 Autònoma de Barcelona. Bellaterra (Barcelona), Spain); Study monitoring: Vives R
324 (Clinical Pharmacology Unit, Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí,
325 Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell (Barcelona), Spain.); Surgery and data
326 collection: Martínez A, Samarà L, Aguilà A, Díaz JJ, Saiz J, Bargués R, (Dept. of
327 Otorhinolaryngology, Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí, Universitat
328 Autònoma de Barcelona. Sabadell (Barcelona), Spain.); Anaesthesia and data collection:
329 López S, Basso M (Dept. of Anaesthesia. Hospital de Sabadell. Institut Universitari
330 Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell (Barcelona), Spain);
331 Manuscript assistance: Sáez J (Clinical Pharmacology, Hospital Clinic, Barcelona,
332 Spain).

333 The study was funded by a grant of Fundació Parc Taulí, Sabadell (Barcelona), Spain:
334 Beques Taulí de Recerca i d'Innovació 2011.

335

336 AUTHORSHIP CONTRIBUTION

337 Cardesín A: Principal investigator, study design, data collection, manuscript writing;
338 Pontes C: Study design and analysis, manuscript writing; Rosell R, Escamilla Y, Marco
339 J, Escobar MJ: collaborating investigators, manuscript review; Bernal-Sprekelsen M:
340 study analysis and manuscript writing.

341

342 CONFLICT OF INTEREST

343 The authors declare that no funding was received to conduct the present research, and so
344 there are no financial conflicts of interest.

345

346 REFERENCES

347 1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. EPOS
348 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A

- 349 summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*.2012; 50:1-12.
- 350 2. Stankiewicz JA¹, Lal D, Connor M, Welch K. Complications in endoscopic
351 sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a 25-year experience.
352 *Laryngoscope*.2011;121:2684-2701.
- 353 3. Pundir V, Pundir J, Georgalas CH, Fokkens W.J. Role of tranexamic acid in
354 endoscopic sinus surgery-A systematic review and meta-analysis. *Rhinology*
355 2013;51:291-297.
- 356 4. Moshaver A, Lin D, Pinto R, Witterick IJ. The hemostatic and hemodynamic
357 effects of epinephrine during endoscopic sinus surgery: a randomized clinical
358 trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*.2009; 135:1005-1009.
- 359 5. Yang JJ¹, Li WY, Jil Q, Wang ZY, Sun J, Wang QP, Li ZQ, Xu JG. Local
360 anaesthesia for functional endoscopic sinus surgery employing small volumes of
361 epinephrine-containing solutions of lidocaine produces profound hypotension.
362 *Acta Anaesthesiol Scand*.2005; 49:1471-1476.
- 363 6. Ko Ming-Tse, Chuang Kuan-Chih, Chih-Ying Su. Multiple analyses of factors
364 related to intraoperative blood loss and the role of reverse Trendelenburg
365 position in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*.2008; 118:1687-1691.
- 366 7. Rodríguez A, Roldán A, Laguna D. Bleeding control in endoscopic sinus
367 surgery: a systematic review of the literature. *Rhinology* 2013;51:253-258.
- 368 8. Rathjen T, Bockmühl U, Greim CA. Modern anesthesiologic concepts
369 supporting paranasal sinus surgery. *Laryngorhinootologie*.2006; 85:20-23.
- 370 9. Eberhart LH¹, Folz BJ, Wulf H, Geldner G. Intravenous anesthesia provides
371 optimal surgical conditions during microscopic and endoscopic sinus surgery.
372 *Laryngoscope*.2003; 113:1369-1373.
- 373 10. Tirelli G, Birgarini S, Russolo M, Lucangelo U, Gullo A. Total intravenous
374 anaesthesia in endoscopic sinus-nasal surgery. *Acta Otorhinolaryngol Ital*.2004;
375 24:137-144.
- 376 11. Wawrzyniak K, Kusza K, Cywinski JB, Burduk PK, Kazmierczak W.
377 Premedication with clonidine before TIVA optimizes surgical field visualization
378 and shortens duration of endoscopic sinus surgery-results of a clinical trial.
379 *Rhinology* 2013; 51:259-264.
- 380 12. Degoute CS. Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs*.2007;
381 67:1053-1076.
- 382 13. Marchal JM¹, Gómez-Luque A, Martos-Crespo F, Sánchez De La Cuesta F,

- 383 Martínez-López MC, Delgado-Martinez AD. Clonidine decreases intraoperative
384 bleeding in middle ear microsurgery. *Acta Anaesthesiol Scand.*2001; 45:627-
385 633.
- 386 14. Bergendahl H, Lönnqvist PA, Eksborg S. Clonidine in paediatric anaesthesia:
387 review of the literature and comparison with benzodiazepines for premedication.
388 *Acta Anaesthesiol Scand.*2006; 50:135-143.
- 389 15. Durmus M, But AK, Dogan Z, Yucel A, Miman MC, Ersoy MO. Effect of
390 dexmedetomidine on bleeding during tympanoplasty or septorhinoplasty. *Eur J*
391 *Anaesthesiol.*2007; 24:447-453.
- 392 16. Guven DG, Demiraran Y, Sezen G, Kepek O, Iskender A. Evaluation of
393 outcomes in patients given dexmedetomidine in functional endoscopic sinus
394 surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*2011; 120:586-592.
- 395 17. Miłośki JI, Zielińska-Bliźniewska H, Sobański R, Olszewski J. The
396 comparison of the influence of various types of anaesthesia on perioperative
397 bleeding control in endoscopic paranasal sinus surgery. *Otolaryngol Pol.*2012;
398 66:122-125.
- 399 18. Wormald PJ, van Renen G, Perks J, Jones JA, Langton-Hewer CD. The effect of
400 the total intravenous anaesthesia compared with inhalational anaesthesia on the
401 surgical field during endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.*2005; 19:514-520.
- 402 19. Lee J, Kim Y, Park C, Jeon Y, Kim D, Joo J, Kang H. Comparison between
403 dexmedetomidine and remifentanil for controlled hypotension and recovery in
404 endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*2013; 122:421-426.
- 405 20. Richa F, Yazigi A, Sleilaty G, Yazbeck P. Comparison between
406 dexmedetomidine and remifentanil for controlled hypotension during
407 tympanoplasty. *Eur J Anaesthesiol.*2008; 25:369-374.
- 408 21. Mugni MG (2007) Clonidina versus fentanilo in epidural in Caesarean:
409 advantages and disadvantages. Doctoral thesis. Universidad Nacional de
410 Córdoba, Spain. Facultad de Ciencias Médicas. Córdoba. ID: 479553.
- 411 22. Cardesín A, Pontes C, Rosell R, Escamilla Y, Marco J, Escobar MJ, Bernal-
412 Sprekelsen M. Hypotensive anaesthesia and bleeding during endoscopic sinus
413 surgery: an observational study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*2014; 271:1505-
414 1511.
- 415 23. Abramson JH. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and
416 their teaching potential. Winpepi version 2.67. *Epidemiologic Perspectives &*

- 417 Innovations 2011, 8:1 doi:10.1186/1742-5573-8-1. Consulted on April 16th
418 2012 at <http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>.
- 419 24. Boezaart AP1, van der Merwe J, Coetzee A. Comparison of sodium
420 nitroprusside- and esmolol-induced controlled hypotension for functional
421 endoscopic sinus surgery. *Can J Anaesth.*1995; 42:373-376.
- 422 25. Wormald PJ1, van Renen G, Perks J, Jones JA, Langton-Hewer CD. The effect
423 of the total intravenous anesthesia compared with inhalational anesthesia on the
424 surgical field during endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.*2005; 19:514-520.
- 425 26. Ahn HJ1, Chung SK, Dhong HJ, Kim HY, Ahn JH, Lee SM, Hahm TS, Kim JK.
426 Comparison of surgical conditions during propofol or sevoflurane anaesthesia
427 for endoscopic sinus surgery. *Br J Anaesth.*2008; 100:50-54.
- 428 27. Thwin M, Weitzel EK, McMains KC, Athanasiadis T, Psaltis A, Field J,
429 Wormald PJ. Validating the use of report-derived Lund-MacKay scores. *Am J*
430 *Rhinol Allergy.*2009; 23:33–35.
- 431 28. Rivera Palma LM, Morales Gaytan J, Villarreal Guzmán R A. Comparative trial
432 between clonidine and propranolol in patients who are submitted to
433 rhinoseptoplasty. *Rev Sanid Milit Mex.*1997; 51:218-221.
- 434 29. Athanasiadis T, Beule A, Embate J, Steinmeier E, Field J, Wormald PJ.
435 Standardized video-endoscopy and surgical field grading scale for endoscopic
436 sinus surgery: a multi-centre study. *Laryngoscope.*2008; 118:314-319.
- 437 30. Fanini D, Poglio M, Marci MC, Iovinelli G, Antenucci F. Oral premedication
438 with clonidine as an alternative in dental practice. The effects on the pain
439 threshold, blood pressure and salivary flow. *Minerva Stomatol.*1998; 47:453-
440 464.
- 441 31. Simoni RF, Cangiani LM, Pereira AM, Abreu MP, Cangiani LH, Zemi G.
442 Efficacy of intraoperative methadone and clonidine in pain control in the
443 immediate postoperative period after the use of remifentanil. *Rev Bras*
444 *Anesthesiol.*2009; 59:421-430.
- 445 32. Mortuari G, Bahij J, Maetz B, Chevalier D. Lund-Mackay score is predictive of
446 bleeding in ethmoidectomy for nasal polyposis. *Rhinology.*2008; 46:285-288.
- 447 33. Ebert TJ, Ficke DJ, Arain SR, Holtz MN, Shankar H. Vasodilation from
448 sufentanil in humans. *Anesth Analg.*2005; 101:1677-1680.
- 449 34. Poree LR1, Guo TZ, Kingery WS, Maze M. The analgesic potency of
450 dexmedetomidine is enhanced after nerve injury: a possible role for peripheral

- 451 alpha2-adrenoceptors. *Anesth Analg*.1998; 87:941-948.
- 452 35. Wing LM, Reid JL, Davies DS, Dargie HJ, Dollery CT. Apparent resistance to
453 hypotensive effect of clonidine. *Br Med J*.1977 ; 15; 1(6054):136-138.
- 454 36. Davies DS, Wing AM, Reid JL, Neill DM, Tippett P, Dollery CT.
455 Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of intravenous and oral
456 clonidine. *Clin Pharmacol Ther*.1977; 21:593-601.
- 457 37. Wawrzyniak K, Kusza K, Cywinski JB, Burduk PK, Kazmierczak W.
458 Premedication with clonidine before TIVA optimizes surgical field visualization
459 and shortens duration of endoscopic sinus surgery - results of a clinical trial.
460 *Rhinology*.2013; 51:259-264.
- 461 38. Mohseni M, Ebnesahidi A. The effect of oral clonidine premedication on blood
462 loss and the quality of the surgical field during endoscopic sinus surgery: a
463 placebo-controlled clinical trial. *J Anesth*.2011; 25:614-617.

464

CORRESPONDING AUTHOR

465

Caridad Pontes

466

Clinical Pharmacology Unit, Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí,
468 Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell (Barcelona), Spain.

469

Phone: +34937458250; fax: +347165049; e-mail: cpontes@tauli.cat

470

FIGURES

471

Figure 1: CONSORT Diagram

472

Figure 2: Main efficacy outcomes

473

Figure 3: Vital signs during anaesthesia

474

475

Tables

476

477

478

Table 1. Baseline characteristics of the patients

	Clonidine N=22	Remifentanil N=25
Sex (male)	15 (68.2)	14 (56.0)
Age (Mean \pm SD)	48.3 (13.4)	47.1 (12.1)
BMI (Mean \pm SD)	26.37 (5.07)	26.37 (5.25)
Asthma antecedent (%)	3 (13.6)	8 (32.0)
Samter's triad (%)	1 (4.5)	4 (16.0)
ASA class (%)		
1	2 (9.5%)	2 (8.0%)
2	18 (85.7%)	21 (84.0%)
3	1 (4.8%)	2 (8.0%)
NA	1 (4.8%)	0 (0.0%)
Surgical indication		
CRS	7 (31.8%)	8 (32.0%)
CRS + polyposis		
Grade I	0 (0.0%)	2 (8.0%)
Grade II	6 (27.3%)	3 (12.0%)
Grade III	4 (18.2%)	7 (28.0%)
Grade IV	5 (22.7%)	5 (20.0%)
Lund-Mackay score (mean (\pm SD))	11.9 (6.9)	13.0 (7.0)
Type of FESS:		
Anterior, with medial meatotomy	8 (36.4%)	8 (32.0%)
Posterior, ethmoidal +/- sphenoidal	14 (63.6%)	17 (68.0%)
Primary surgery	20 (90.9%)	21 (84.0%)
Secondary surgery	2 (9.1%)	4 (16.0%)

ASA: American Society of Anaesthesia; BMI: body mass index; CRS: Chronic rhinosinusitis; NA: not available.

483 **Table 2. Bleeding outcomes during surgery**

		Clonidine N=22	Remifentanyl N=25	Difference 95% CI	p-value
Primary end-point					
Intense (>2) mean Boezaart bleeding score during surgery, blind		4 (18.2%)	13 (52.0%)	33.8% (8.5% to 59.2%)	0,032
Intense (>2) worst reported Boezaart bleeding score during surgery, blind		5 (22.7%)	15 (60.0%)	37.3% (11.3% to 63.6%)	0,017
Boezaart bleeding scores (Mean, [95% CI])					
1 min	Surgeon	1.77 [1.50;2.03]	2.43 [2.19;2.68]	-0.67 [-1.02;-0.31]	0,001
	External reviewer	1.33 [1.08;1.59]	2.07 [1.83;2.31]	-0.73 [-1.07;-0.39]	0,001
60 min	Surgeon	2.08 [1.79;2.38]	3.14 [2.87;3.42]	-1.06 [-1.45;-0.67]	0,001
	External reviewer	2.16 [1.87;2.44]	2.51 [2.25;2.77]	-0.35 [-0.73;0.02]	0,066
120 min	Surgeon	2.33 [1.84;2.82]	3.04 [2.59;3.49]	-0.71 [-1.35;-0.07]	0,031
	External reviewer	1.95 [1.48;2.43]	2.78 [2.32;3.25]	-0.83 [-1.47;-0.19]	0,013
180 min	Surgeon	2.13 [1.45;2.82]	3.28 [2.13;4.42]	-1.15 [-2.47;0.17]	0,087
	External reviewer	1.95 [1.29;2.61]	2.06 [0.94;3.18]	-0.11 [-1.39;1.17]	0,862
Wormald scale scores for bleeding (Mean, [95% CI])					
1 min	Surgeon	2.29 [1.58;3.00]	3.38 [2.72;4.04]	-1.09 [-2.04;-0.15]	0.025
	External reviewer	1.54 [1.17;1.90]	2.46 [2.12;2.81]	-0.92 [-1.41;-0.43]	0.001
60 min	Surgeon	2.43 [1.65;3.21]	5.35 [4.63;6.08]	-2.92 [-3.97;-1.88]	0.001
	External reviewer	2.33 [1.93;2.73]	3.14 [2.76;3.51]	-0.80 [-1.34;-0.27]	0.004
120 min	Surgeon	2.68 [1.38;3.98]	5.32 [4.13;6.51]	-2.64 [-4.35;-0.93]	0.003
	External reviewer	2.41 [1.77;3.05]	3.37 [2.75;4.00]	-0.97 [-1.84;-0.09]	0.031
180 min	Surgeon	2.60 [0.77;4.43]	4.61 [1.56;7.66]	-2.01 [-5.53;1.51]	0.256
	External reviewer	2.01 [1.11;2.91]	3.13 [1.64;4.62]	-1.12 [-2.85;0.60]	0.197
Visual analogue scales for bleeding (Mean, [95% CI])					
1 min	Surgeon	2.42 [1.68;3.17]	3.34 [2.67;4.02]	-0.92 [-1.90;0.06]	0,066
	External reviewer	1.07 [0.63;1.51]	1.61 [1.19;2.03]	-0.54 [-1.13;0.05]	0,072
60 min	Surgeon	2.77 [1.97;3.57]	5.17 [4.43;5.90]	-2.40 [-3.46;-1.33]	0,001
	External reviewer	1.77 [1.30;2.25]	2.34 [1.90;2.79]	-0.57 [-1.21;0.06]	0,076
120 min	Surgeon	3.13 [1.84;4.42]	5.19 [4.00;6.37]	-2.05 [-3.76;-0.35]	0,019
	External reviewer	1.64 [0.93;2.36]	2.57 [1.87;3.27]	-0.92 [-1.90;0.05]	0,062
180 min	Surgeon	3.83 [2.00;5.67]	7.15 [4.13;10.16]	-3.31 [-6.80;0.17]	0,062
	External reviewer	1.42 [0.22;2.61]	1.74 [0.12;3.37]	-0.33 [-2.32;1.67]	0,743
Calculated blood loss volume (mL) (Hb_a (g dl⁻¹) x V (ml) / Hb_m (g dl⁻¹))					
Estimated volume (mean, [95%CI])		148.91 (175.19)	116.26 (88.29)		0,821

484 Hb_a : haematocrit of the fluid aspirated from the surgical field, V: total volume of aspirated fluid; Hb_m :

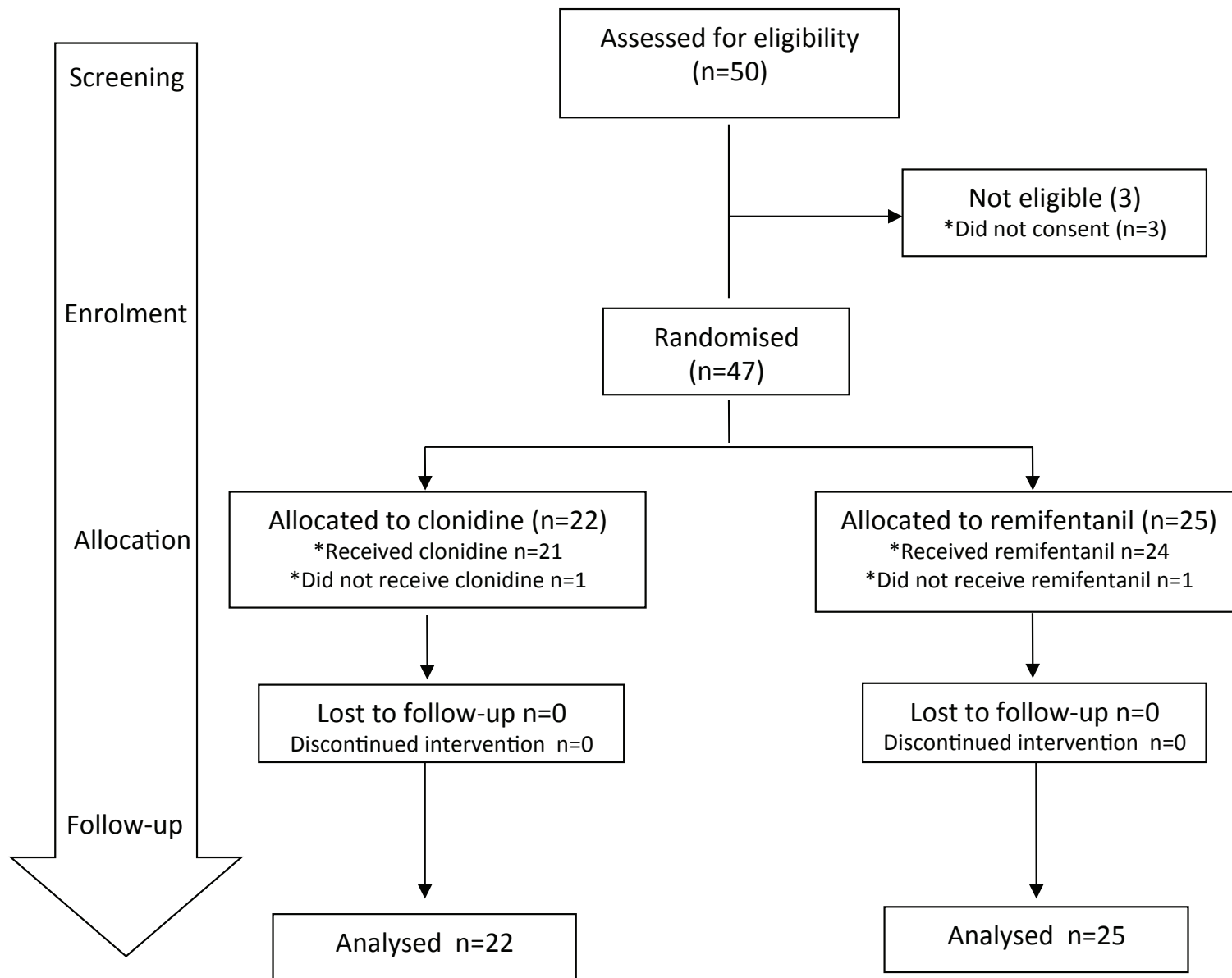
485 mean haematocrit, considering pre- and postoperative values

486

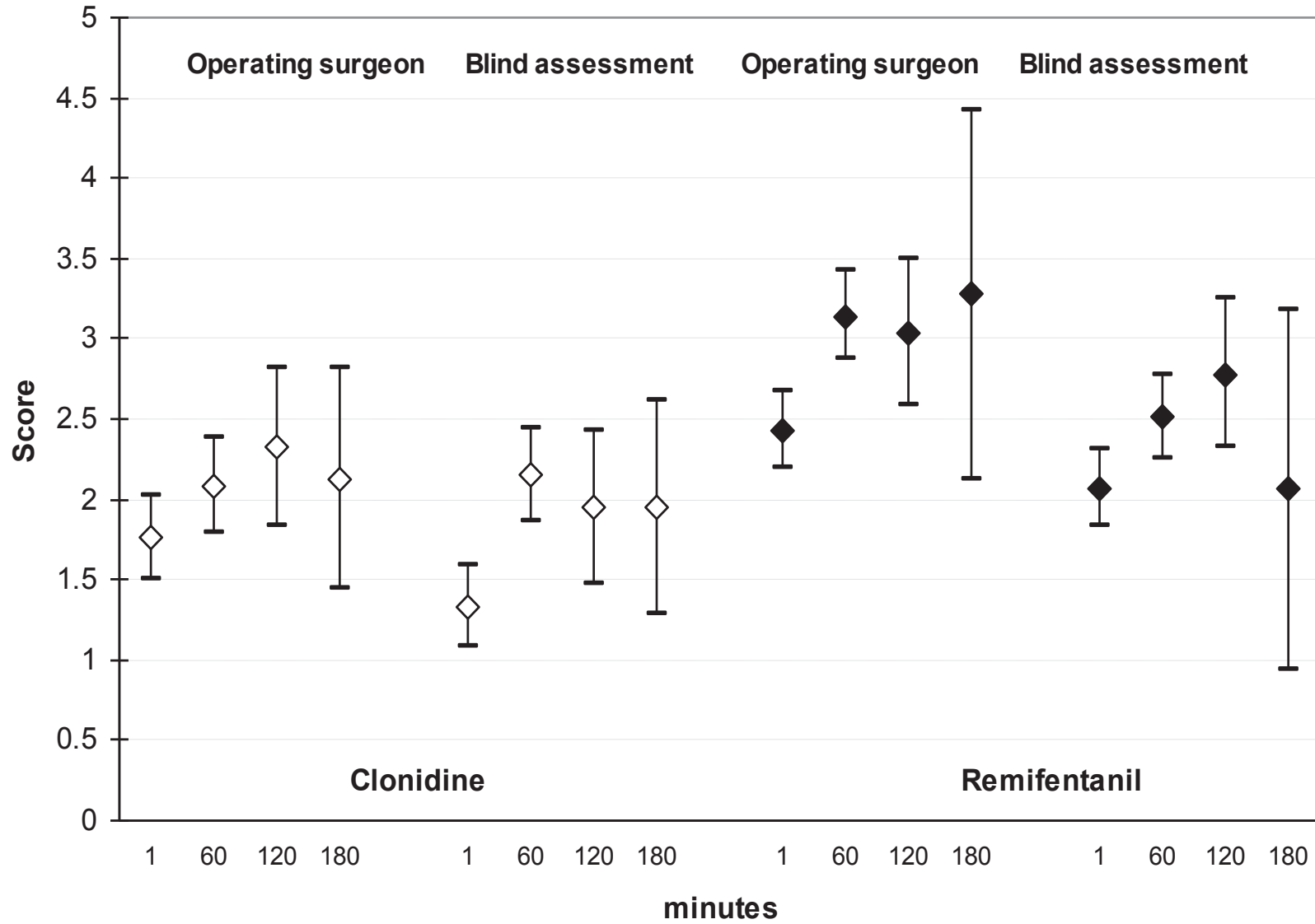
487 **Table 3. Outcomes of anaesthesia and surgery**

	Clonidine N=22	Remifentanyl (N=25)	P value
Duration of anaesthesia (Mean ± SD)	143.59 (51.76)	127.68 (39.95)	0,311
Duration of surgery (Mean ± SD)	109.43 (51.70)	92.32 (40.48)	0,326
Final CO2 (Mean ± SD)	35.29 (4.53)	33.36 (4.20)	0,092
Postoperative bleeding	4 (19.0%)	3 (12.0%)	0.686
Visit to emergency ward after discharge	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0.457
Need for unscheduled medical attention	3 (14.3%)	3 (12.0%)	1.000
Need for surgical reintervention	1 (4.8%)	1 (4.0%)	1.000

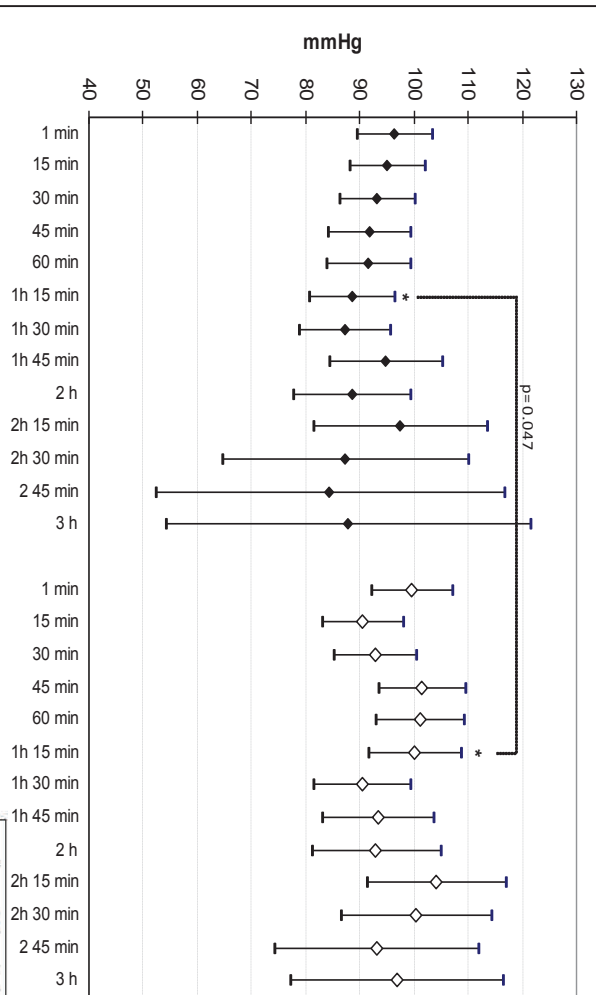
488



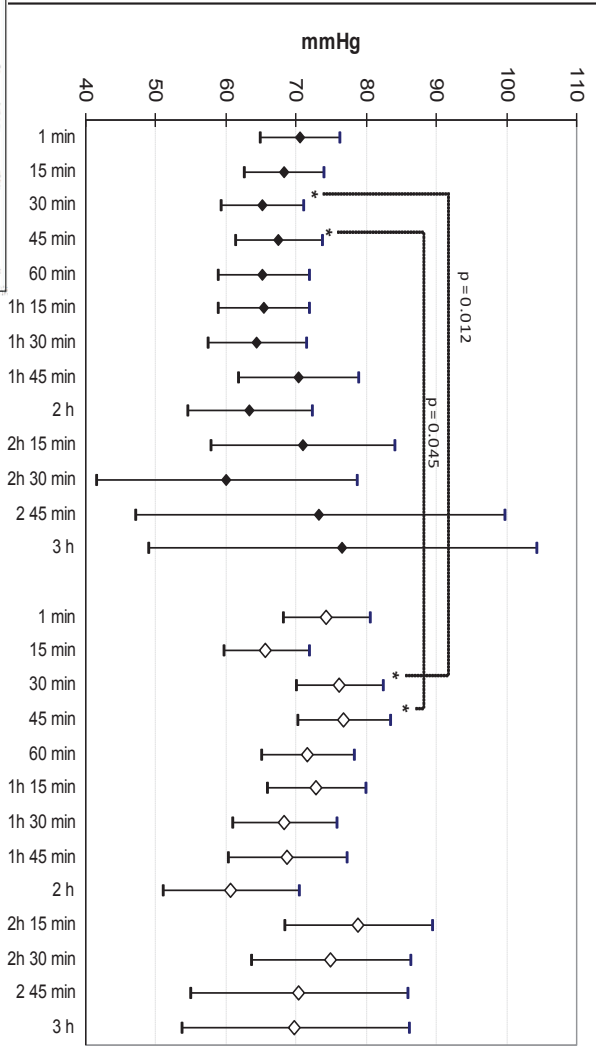
Mean Boezaart scores



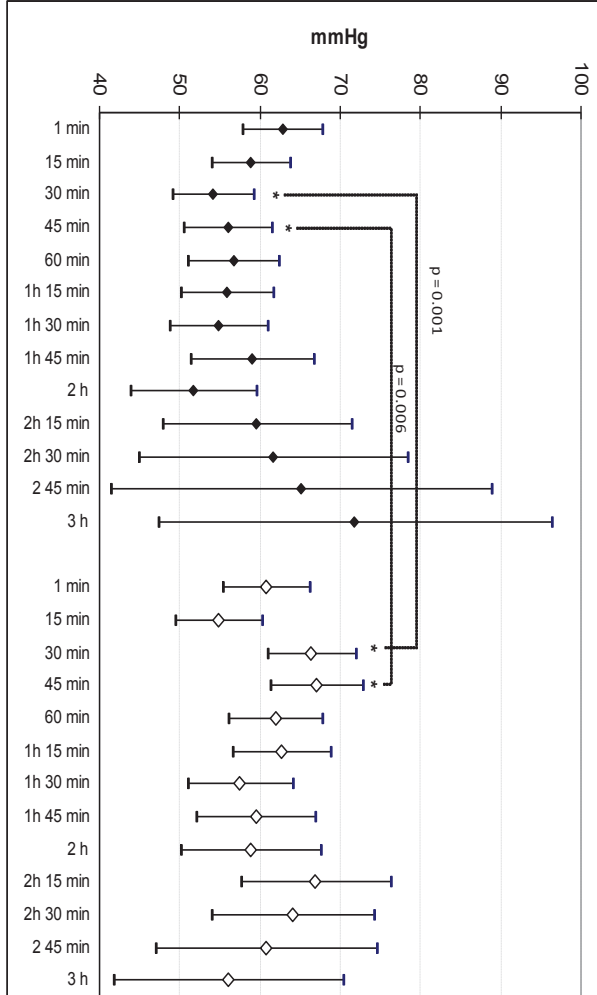
A. Mean (95% CI) Systolic Blood Pressure



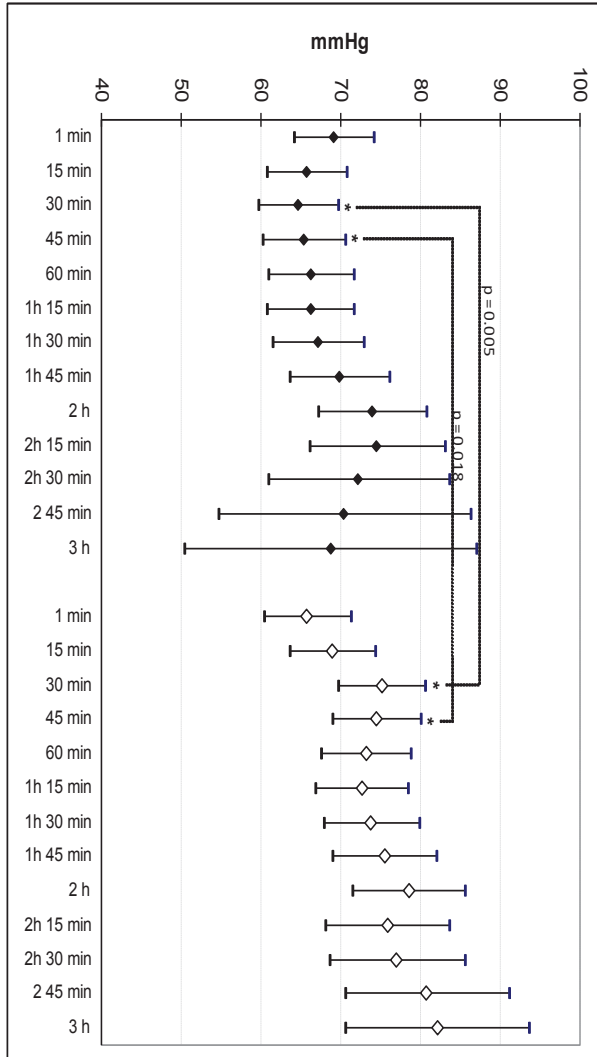
C. Mean (95% CI) Mean Blood Pressure



B. Mean (95% CI) Diastolic Blood Pressure



D. Mean (95% CI) Heart rate



◆ Clonidine ◻ Remifentanyl

5. Materiales y métodos

5.1. Artículo 1

Estudio observacional sobre el papel de la anestesia hipotensora en la cirugía endoscópica nasosinusal

5.1.1. Diseño del estudio

Entre enero y diciembre de 2011 se realizó un estudio incluyendo todos los pacientes consecutivos, con edades comprendidas entre 16-80 años sometidos a cirugía endoscópica nasosinusal (CENS). Se incluyeron pacientes con rinosinusitis crónica (RSC) con o sin poliposis. La cirugía podía ser primaria o de revisión.

Para evitar el sesgo de selección, fueron excluidos los pacientes que:

- tenían alguna contraindicación para el uso de la clonidina, incluyendo una historia de trastornos de las arterias coronarias o del ritmo cardíaco,
- una presión en sangre ≤ 60 mmHg,
- Insuficiencia cardíaca moderada o grave,
- signos de hipovolemia,
- pacientes que necesitasen tratamiento con α o β -bloqueantes adrenérgicos o antagonistas del calcio.

5.1.2. Variables de medida

Al inicio del estudio:

Sexo, edad, peso, categoría de riesgo anestésico según la escala ASA, el diagnóstico preoperatorio (RSC con o sin poliposis) y extensión de la enfermedad (clasificación poliposis I a IV), la presencia de la tríada de Samter, y la ocupación de los senos paranasales por TC según la escala de Lund-Mackay (0-24 puntos)¹⁶⁶. Se recogieron las características de la intervención (CENS primaria o de revisión, unilateral o bilateral).

Durante la intervención:

El tipo de fármacos anestésicos, y cualquier consecuencia del efecto hipotensor de los anestésicos: el grado de edema de la mucosa por inspección visual al comienzo de la intervención (clasificado en leve, moderada o grave), las variables hemodinámicas durante la anestesia: presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), la presión arterial media (PAM), la frecuencia cardíaca (FC) y la ventilación (CO₂ final), así como la duración total de la cirugía.

El sangrado intraoperatorio fue evaluado a través de dos métodos subjetivos:

-La escala Boezaart para evaluar el sangrado del campo quirúrgico

-Una evaluación subjetiva por el cirujano mediante una escala analógica visual de 100 mm (VAS)

Como método objetivo se midió el volumen de líquido aspirado.

5.1.3. Ética

El estudio fue autorizado por el Comité de Ética para Investigación Clínica previo a la inclusión del primer paciente en el estudio y fue, por tanto, realizado de acuerdo con las normas éticas establecidas en la Declaración de 1964 de Helsinki. Después de una explicación completa, se pidió a los pacientes que firmaran un consentimiento informado antes de la intervención. Los datos se recogieron de forma anónima; los formularios de datos fueron codificados de modo que la identidad del sujeto no era detectable.

5.1.4. Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describen por el número de valores válidos y la frecuencia y porcentaje de cada categoría, y se compararon entre los grupos utilizando Chi-cuadrado (χ^2) o prueba exacta de Fisher, según corresponda.

Las variables cuantitativas fueron descritas mediante medidas de tendencia central y dispersión, y para comparar entre grupos se utilizaron las pruebas t de Student o ANOVA.

Las variables ordinales fueron descritas tanto cuantitativa como cualitativamente; en particular, la puntuación Boezaart para el sangrado fue también dicotomizada en sangrado leve (puntuación ≤ 2) y sangrado severo (puntuación >2).

Con el fin de controlar las posibles diferencias iniciales entre los tratamientos en el riesgo de sangrado del campo quirúrgico se realizó un análisis de regresión logística multivariante que incluye las variables de referencia cuyas diferencias entre los tratamientos tuvieron un valor de $p \leq 0,15$.

Se utilizó para el análisis estadístico la SPSS versión 20.

5.2. Artículo 2

Ensayo clínico randomizado a doble ciego comparando el sangrado en el campo quirúrgico durante la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) según el régimen de anestesia hipotensiva con clonidina o remifentanilo

5.2.1. Diseño del estudio

Se diseñó un ensayo aleatorizado a doble ciego con el fin de comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS), en pacientes tratados con un régimen anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo mediante la estimación realizada con la escala de Boezaart modificada del sangrado del campo quirúrgico.

El estudio se realizó en dos centros diferentes (Hospital de Sabadell, Sabadell, Barcelona, y Clínica del Vallés, Sabadell, Barcelona) por el mismo cirujano (AC). Los pacientes fueron elegibles si eran ≥ 18 años, habían sido programados para CENS debido a la rinosinusitis crónica (CRS) \pm poliposis nasal, tenían una puntuación ASA (American Sociedad de Anestesiólogos) I-III y habían firmado un consentimiento informado.

Fueron excluidos los pacientes:

- que tenían contraindicaciones, ya sea para la CENS o cualquiera de los regímenes anestésicos estudiados,
- con trastornos de la coagulación presentados anteriormente,
- con historia de arteriopatía coronaria,
- con antecedentes de accidente cerebrovascular o arritmia,
- que habían recibido recientemente calcioantagonistas o bloqueantes adrenérgicos (considerando "reciente" como un periodo inferior a 7 semividas del fármaco).

La asignación al azar a cada uno de los grupos se realizó en bloques, estratificada por el centro donde se realizó la cirugía y se realizó de acuerdo con la indicación de cirugía (RSC con o sin poliposis nasal). Se prepararon códigos sellados individuales por el Servicio de Farmacología Clínica de acuerdo a una lista de asignación al azar, utilizando la Winpepi versión 2.67 - Etcétera: Balanced stratified [módulo A4]¹⁶⁷. La lista y una copia de los códigos se mantuvieron de forma segura y por separado en un archivo que no era accesible ni a los cirujanos ni a los anestesiólogos. Los pacientes fueron asignados al azar al llegar a quirófano por el anestesiólogo, quien abrió el primer sobre cerrado secuencialmente. Los sobres estaban disponibles cerrados y numerados con su código dentro del estrato de pacientes. La asignación al tratamiento fue abierta para el anestesiólogo y ciego para el cirujano.

5.2.2. Tratamiento que recibieron

El tratamiento consistió en una sola dosis intravenosa de 1 a 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de la clonidina 20 minutos antes del inicio de la cirugía, o una perfusión continua de 0,1 a 0,2 $\text{gr}/\text{kg}/\text{min}$ de

remifentanilo durante el procedimiento. Además de los tratamientos estudiados, los pacientes recibieron anestesia según los protocolos estandarizados locales del centro, que consta de una inducción de la anestesia balanceada con 4 mg/ kg de propofol y 2-3 µgr/ kg de fentanilo, un relajante muscular no despolarizante, y anestesia de mantenimiento con sevoflurano. La premedicación incluyó 4 mg de dexametasona y ondansetron como profilaxis de náuseas y vómitos, y el midazolam en algunos casos según criterio del anestesiólogo. Todos los pacientes recibieron profilaxis intraoperatoria con una dosis única de 1 g amoxicilina-ácido clavulánico (o 300-600mg de clindamicina en caso de alergia a βetalactámicos). Nuestros protocolos de rutina estándar no incluyen ningún no incluyen ningún tratamiento antibiótico o anti-inflamatoria pre-operatorio

5.2.3. Variables de medida

Al inicio del estudio:

Se recogieron las características basales potencialmente relevantes para el pronóstico incluyendo la ocupación de los senos basado en la escala de Lund-Mackay (0-24 puntos)¹⁶⁶, extensión de la enfermedad (clasificación poliposis I a IV), la presencia o ausencia de tríada de Samter, antecedentes de asma, el tratamiento farmacológico concurrente y otras enfermedades médicas.

Durante la intervención:

La pérdida de sangre se evaluó por el cirujano (ciego) y un otorrinolaringólogo externo (ciego) que revisó los registros completos de la intervención quirúrgica.

Cada 60 minutos, el sangrado intraoperatorio se midió por el cirujano utilizando tres métodos subjetivos: la escala de Boezaar¹³⁵ y Wormald¹³⁹ que miden la hemorragia del campo quirúrgico y una escala analógica visual (VAS).

Las intervenciones fueron también grabadas en video con la cámara acoplada al endoscopio, y se enviaron en lotes de diez grabaciones a un investigador externo que desconocía a paciente y la identidad de tratamiento para la evaluación de la hemorragia utilizando la escala de puntuación de Boezaart y Wormald y la VAS en los puntos de tiempo predefinidos.

La variable principal fue la proporción de pacientes con hemorragia intensa, definida como una media en la escala de Boezaart >2 durante la cirugía según la evaluación del investigador externo.

Otras medidas objetivas de resultado incluyeron la cantidad estimada de pérdida de sangre a partir del volumen y el hematocrito del fluido aspirado durante la cirugía. Este valor fue corregido por medio del hematocrito del paciente, de acuerdo con la fórmula

$$\text{Hba (g dl-1)} \times V \text{ (ml)} / \text{Hbm (g dl-1)},$$

donde Hba representa el hematocrito del fluido aspirado desde el campo quirúrgico, V el volumen total del fluido aspirado Hbm media del paciente hematocrito, teniendo en cuenta los valores pre y post-operatorios¹⁶⁸.

El tiempo total quirúrgico y de anestesia, parámetros hemodinámicos, (presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD), presión arterial media (PAM) y la frecuencia cardíaca (FC) se midieron cada 15 min, y la ventilación (CO₂ al final del procedimiento).

En el postoperatorio:

Los pacientes fueron seguidos hasta el alta hospitalaria y una semana más tarde.

Los resultados clínicos postoperatorios incluyeron el tiempo hasta el alta del paciente, la necesidad de volver al hospital por complicaciones relacionadas con la cirugía, la necesidad de reintervención quirúrgica y cualquier efecto adverso.

5.2.4. Ética

El estudio fue autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios antes de la inclusión del primer paciente en el estudio, y se llevó a cabo de conformidad con las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki (actualizado a octubre de 2013, Fortaleza, Brasil) y con de las normas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Buena Práctica Clínica.

Después de una explicación completa del estudio, se pidió a todos los pacientes que dieran su consentimiento informado escrito previo a la inclusión en el estudio.

5.2.5. Análisis estadístico

La variable principal, el valor dicotómico media Boezaart ≤ 2 o > 2] según lo evaluado por el cirujano externo se comparó usando una prueba exacta de Fisher para diferencias entre los grupos y teniendo en cuenta los estratos de asignación al azar; la comparación también se realizó utilizando sólo la peor puntuación de sangrado para cada paciente.

Las variables cualitativas fueron descritas mediante el número de valores válidos y la frecuencia y el porcentaje de cada categoría, y se comparó entre los grupos utilizando la prueba exacta de Fisher.

Las variables cuantitativas se describieron mediante medidas de tendencia central y de dispersión, y la comparación entre grupos mediante la prueba de Mann-Whitney. Las variables medidas en puntos de tiempo diferentes (mediante escalas de Boezaart y Wormald cada 60 minutos y PAS, PAD, PAM y FC cada 15 minutos durante la intervención) se analizaron mediante un análisis de medidas repetidas ajustado por el valor basal y el estrato de asignación. El análisis principal se realizó por intención de tratar (ITT). También se realizó un análisis de sensibilidad para la variable principal y las variables secundarias analizando sólo aquellos pacientes que se adherieron al protocolo durante todo el estudio.

6. Resultados

6.1. Artículo 1

Estudio observacional sobre el papel de la anestesia hipotensora en la cirugía endoscópica nasosinusal

6.1.1. Descripción basal de la población

Todos los sujetos sometidos a CENS debido a CRS ± poliposis durante el año 2011 (n = 37) fueron invitados a participar. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado.

Se reunieron un total de 37 pacientes (23 varones, 62,2%), con una edad media de 47,8 años (SD ± 18,8), y un peso medio de 80 kg (DE ± 16).

La Tabla 13 muestra las características basales.

Tabla 13. Características basales de los pacientes

	Clonidina N = 11	Derivados opioides N = 26	Significación estadística
CRS	2 (18,2%)	8 (30,8%)	# p = 0.122
CRS + poliposis	9 (81,8%)	18 (69,2%)	
Grado I	5 (45,5%)	8 (31%)	*p = 0.619
Grado II	3 (27,3%)	6 (23,1%)	
Grado III	0 (0,0%)	3 (11,5%)	
Grado IV	1 (9,1%)	1 (3,8%)	
Cirugía unilateral	6 (54,6%)	6 (23,1%)	# p = 0.122
Cirugía bilateral	5 (45,5%)	20 (76,9%)	
Antecedente asmático	1 (9,1%)	8 (30,8%)	# p = 0.229
Triada de Samter	1 (9,1%)	6 (23,1%)	# p = 0.649
Escala de Lund-Mackay (media±SD)	11,36 (±6,38)	13,35 (±7,26)	\$ p = 0.438
Clasificación ASA			*p = 0.213
1	1 (9,1%)	6 (23,1%)	
2	6 (54,5%)	17 (65,4%)	
3	3 (27,3%)	3 (11,5%)	
4	1 (9,1%)	0 (0%)	

CRS: rinosinusitis crónica; SD: desviación estandar; # test exacto de Fisher, * test de Chi cuadrado, \$ T de Student

La categoría de riesgo anestésico ASA II fue la más frecuente (62,2%).

Se realizaron las cirugías por seis cirujanos y 12 anestesiistas diferentes.

CRS + poliposis fue la principal indicación de la CENS (n = 27).

Los pacientes con CRS+ poliposis tenían una mayor puntuación Lund-Mackay antes de la cirugía que los pacientes con sinusitis crónica, con medias (DS) de 14,5 (± 7,1) y 8,1 (± 4,1) puntos, respectivamente.

La duración y las características de la cirugía de CENS de acuerdo con el tipo de intervención se resumen en la Tabla 14.

Tabla 14. Tiempo de duración de la cirugía en minutos según el tipo de CENS.

		CRS	CRS+Poliposis	Total
Bilateral	n	5	20	25
	Media (minutos)	126.0	145.5	141.6
	SD (minutos)	±47.0	±39.0	±40.5
Unilateral	n	5	7	12
	Media (minutos)	57.0	79.3	70
	SD (minutos)	±26.8	±27.0	±28.1
Total	n	10	27	37
	Media (minutos)	91.5	128.3	118.4
	SD (minutos)	±51.2	±46.4	±49.9

CRS: rinosinusitis crónica

6.1.2. Descripción de los tratamientos

La anestesia, de acuerdo con los protocolos del centro, incluyó en todos los casos una inducción balanceada basada en propofol y fentanilo. La relajación muscular fue con un agente no despolarizante, y el mantenimiento con sevoflurano.

La clonidina se utilizó como parte del régimen anestésico en 11 (29,7%) pacientes a dosis de 1-1,5 µg / kg 30 min antes de la intervención, mientras que los 26 pacientes restantes fueron tratados mediante la adición de fentanilo (11 pacientes, 29,7%), remifentanilo (11 pacientes, 29,7%), o ambos (cuatro pacientes, 10,8%) al régimen anestésico estándar.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariado del tipo de anestésico utilizado en relación con las características de la patología naso-sinusal (tipo de intervención, la presencia de asma y / o la tríada de Samter).

Todos los pacientes recibieron profilaxis antiemética con dos dosis de 0,01 mg / kg de dexametasona intraoperatoriamente y antibiótico profiláctico con 1 gr de amoxicilina-ácido clavulánico en el momento de inducción de la anestesia. Nuestros procedimientos de rutina no incluyen ningún tratamiento antibiótico o anti-inflamatoria pre-operatorio

6.1.3. Resultados de evaluación del sangrado

Después de la inducción de la anestesia, el campo quirúrgico y el edema de la mucosa fueron evaluados a través de una endoscopia al comienzo del procedimiento.

Se midieron los parámetros hemodinámicos durante la cirugía, la duración de la misma y los resultados de la hemorragia, de acuerdo con el régimen anestésico empleado. (Tabla 15.)

Tabla 15. Resultados durante la cirugía

	Clonidina				Derivados opioides				
	N	%			N	%			
Edema de mucosa ^A	leve	4	34.6		1	3.8			
	moderado	4	34.6		17	65.4			
	severo	3	27.3		8	30.8			
	Clonidina				Derivados opioides				
	Mean	±SD	N	95%CI	Mean	±SD	N	95%CI	
PAS	(mmHg)	89.8	14.4	11	81.3 a 98.3	100	12.6	26	95.2 a 104.8
PAD	(mmHg)	58.3	11.2	11	51.7 a 64.9	62.2	12.6	26	57.4 a 67.0
PAM	(mmHg)	62.9	10	11	60.0 a 68.8	70.1	9.6	24	66.3 a 73.9
FC	(lpm)	65.2	12.6	11	57.8 a 72.7	74.8	15.4	25	68.8 a 80.8
Duración de la cirugía	(min)	106.4	53.0	11	75.1 a 137.7	123.5	48.7	26	104.8 a 142.2
Escala Boezaart ^B	(puntos)	1.91	0.53	11	1,6 a 2,2	2.92	0.79	26	2,6 a 3,2
Volumen sangre	(mL)	83.6	84.1	11	33.9 a 133.3	136.7	98.6	26	98.8 a 174.6
EVA ^B	(mm)	2.64	2.94	11	0.9 a 4.4	6.65	2.33	26	5.8 a 7.6
Sangrado severo (Boezaart >2) ^C	Clonidina				Derivados opioides				
	N	%		95%CI	N	%		95%CI	
	1	9.1		-14.9 a 33.1	19	73.1		49.0 a 97.2	

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; EVA: escala visual analógica;

*Escala de Boezaart: 0=no sangrado (condiciones cadavéricas),1=sangrado ligero que no requiere succión,2=sangrado ligero que requiere succión ocasional,3=sangrado ligero que requiere aspiración frecuente,4= sangrado moderado que requiere succión frecuente,5= sangrado severo que requiere constante succión.

^A Fisher p=0.034

^B Anova p<0.0001

^C Fisher p=0.001

La intensidad del edema de la mucosa evaluado al inicio del procedimiento fue significativamente más suave en sujetos que recibieron clonidina que en los sujetos que recibieron únicamente derivados de opiáceos.

No hubo diferencias significativas observado en la duración de la cirugía o en la media de los valores hemodinámicos, aunque los pacientes que recibieron clonidina muestran una tendencia a presentar estimaciones puntuales más bajas.

Los pacientes tratados con clonidina también presentaron significativamente puntuaciones más bajas en la escala Boezaart y en la escala analógica visual (EVA) para la evaluación del campo quirúrgico (Tabla 15).

La frecuencia de casos con hemorragia grave (Boezaart >2) también fue significativamente menor en los pacientes que recibieron clonidina que en los pacientes tratados con derivados de opioides (Tabla 15).

El volumen de líquido aspirado del campo quirúrgico durante la cirugía mostró una alta variabilidad, pero no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con cada tipo de anestesia.

Un análisis multivariante del riesgo de sangrado quirúrgico severo (Boezaart >2) incluyó varias variables dependientes que han sido previamente descritas como factores de riesgo para el sangrado y también el tipo de régimen de anestesia utilizado. Sólo el tipo de anestesia se asoció significativamente con un menor riesgo de hemorragia (Tabla 16).

Tabla 16. Modelo multivariante: sangrado severo (Boezaart ≥2) del campo quirúrgico

	Modelo univariante				Modelo multivariante			
	OR	IC 95% límite inferior	IC 95% límite superior	Valor de p	OR	IC 95% límite inferior	IC 95% límite superior	Valor de p
Tratamiento (clonidina)	0.037	0.004	0.343	0.004	0.03	0.002	0.490	0.014
Cirugía (bilateral)	6.375	1.348	30.142	0.019	4.401	0.175	110.578	0.368
Escala deLund-Mackay	1.119	1.006	1.244	0.039	1.227	0.966	1.560	0.094
Indicación (poliposis)	0.398	0.085	1.873	0.244	0.064	0.004	1.042	0.064
ASA	0.690	0.260	1.834	0.457	0.602	0.086	4.218	0.609

6.1.4. Resultados de seguridad

No se observaron reacciones adversas atribuibles a las medicaciones en estudio.

6.2. Artículo 2

Ensayo clínico randomizado a doble ciego comparando el sangrado en el campo quirúrgico durante la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) según el régimen de anestesia hipotensiva con clonidina o remifentanilo.

6.2.1. Descripción basal de la población

Se incluyeron todos los sujetos sometidos a CENS electiva por CRS +/- poliposis de manera consecutiva en nuestro Servicio entre marzo de 2012 y marzo de 2013 los cuales se separaron en dos grupos (N = 50) De los 50 casos, dos no consintieron participar en el estudio y uno finalmente no se sometió a cirugía. Los 47 pacientes restantes fueron asignados al azar.

La figura 11 resume el flujo de la elegibilidad del paciente.

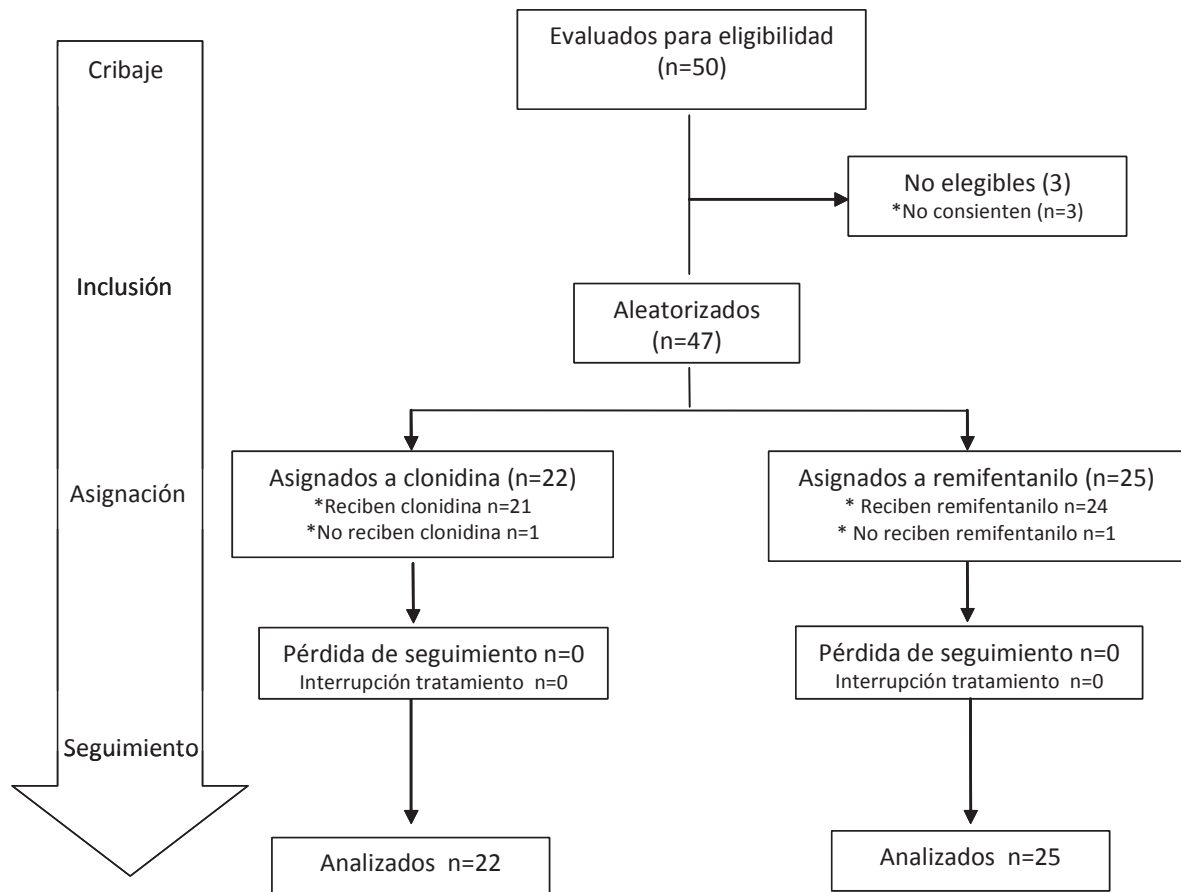


Figura 11. Diagrama CONSORT

No hubo diferencias significativas en las características basales entre los grupos, y en particular en el tipo de anestesia o el pronóstico de complejidad quirúrgica según la evaluación de las puntuaciones medias (SD) en la escala de Lund-Mackay, que fueron 11,9 (6,9) en la clonidina vs 13,0 (7,0) en el grupo de remifentanilo ($p = 0,546$).

La indicación más frecuente para de la cirugía fue de CRS +/- poliposis (n = 15 pacientes del grupo de clonidina y 17 en el grupo de remifentanilo).

La mayoría de los procedimientos implican la etmoidal posterior +/- esfenoides (n = 14 en el grupo de clonidina y N = 17 en el grupo remifentanilo), y sólo en algunos casos (n = 2 en el grupo de la clonidina y N = 4 en el grupo de remifentanilo) fueron cirugías de revisión secundarias.

Cinco cirujanos y dos anestesiistas estaban involucrados en el cuidado y evaluaciones del paciente, y un sexto cirujano participó en la evaluación de las grabaciones en vídeo de la CENS

En la Tabla 17 se resumen las principales características de la población estudiada.

Tabla 17. Características basales de los pacientes

	Clonidina N=22	Remifentanilo N=25
Sexo (masculino)	15 (68.2)	14 (56.0)
Edad (Media ± SD)	48.3 (13.4)	47.1 (12.1)
IMC (Media ± SD)	26.37 (5.07)	26.37 (5.25)
Antecedente de asma (%)	3 (13.6)	8 (32.0)
Triada Samter (%)	1 (4.5)	4 (16.0)
ASA (%)		
1	2 (9.5%)	2 (8.0%)
2	18 (85.7%)	21 (84.0%)
3	1 (4.8%)	2 (8.0%)
NA	1 (4.8%)	0 (0.0%)
Indicación quirúrgica		
CRS		8 (32.0%)
CRS + polyposis	7 (31.8%)	
Grado I		2 (8.0%)
Grado II	0 (0.0%)	3 (12.0%)
Grado III	6 (27.3%)	7 (28.0%)
Grado IV	4 (18.2%)	5 (20.0%)
5	5 (22.7%)	
Escala de Lund-Mackay (media (±SD))	11.9 (6.9)	13.0 (7.0)
Tipo de CENSS:		
Etmoidectomía anterior con meatotomía media	8 (36.4%)	8 (32.0%)
Etmoidectomía posterior, +/- esfenoidectomía	14 (63.6%)	17 (68.0%)
Cirugía primaria	20 (90.9%)	21 (84.0%)
Cirugía secundaria	2 (9.1%)	4 (16.0%)

IMC: índice de masa corporal, ASA: American Society of Anaesthesia, CRS: rinosinusitis crónica, NA: no disponible.

6.2.2. Descripción de los tratamientos

Se asignaron 22 pacientes a clonidina y 25 a remifentanilo. Todos los pacientes aleatorizados cumplieron con el tratamiento del estudio.

6.2.3. Resultados de evaluación del sangrado

En el análisis ITT de la variable principal, se observaron diferencias significativas entre los tratamientos en la proporción de pacientes que tenía un valor promedio en la escala Boezaart >2 (sangrado intenso), según la evaluación de las grabaciones de video por un cirujano ciego (n = 4; 18,2%) en el grupo de clonidina vs (n = 13; 52,0%) en el grupo de remifentanilo, con una diferencia (IC del 95%) de 33,8% (intervalo de 8,5% a 59,2%). Se observaron resultados similares en el análisis estratificado, y también cuando se utiliza el peor valor registrado por paciente durante la cirugía en lugar del valor medio (n = 5; 22,7%) en el grupo de clonidina vs (n = 15; 60,0%) en el grupo remifentanilo, con una diferencia del 37,3% (rango: 11,3% a 63,6%) 212 (Tabla 18).

Tabla 18. Sangrados durante la cirugía

		Clonidina N=22	Remifentanil o N=25	Diferencia IC 95%	Valor de p
Criterio principal					
Intenso (>2) media escala Boezaart de sangrado durante la cirugía		4 (18.2%)	13 (52.0%)	33.8% (8.5% to 59.2%)	0,032
Intenso (>2) media escala Boezaart de sangrado durante la cirugía		5 (22.7%)	15 (60.0%)	37.3% (11.3% to 63.6%)	0,017
Valores de sangrado de Boezaart (Media, [IC 95%])					
1 min	Cirujano	1.77 [1.50;2.03]	2.43 [2.19;2.68]	-0.67 [-1.02;-0.31]	0,001
	Revisor externo	1.33 [1.08;1.59]	2.07 [1.83;2.31]	-0.73 [-1.07;-0.39]	0,001
60 min	Cirujano	2.08 [1.79;2.38]	3.14 [2.87;3.42]	-1.06 [-1.45;-0.67]	0,001
	Revisor externo	2.16 [1.87;2.44]	2.51 [2.25;2.77]	-0.35 [-0.73;0.02]	0,066
120 min	Cirujano	2.33 [1.84;2.82]	3.04 [2.59;3.49]	-0.71 [-1.35;-0.07]	0,031
	Revisor externo	1.95 [1.48;2.43]	2.78 [2.32;3.25]	-0.83 [-1.47;-0.19]	0,013
180 min	Cirujano	2.13 [1.45;2.82]	3.28 [2.13;4.42]	-1.15 [-2.47;0.17]	0,087
	Revisor externo	1.95 [1.29;2.61]	2.06 [0.94;3.18]	-0.11 [-1.39;1.17]	0,862

60 min	Cirujano	2.43 [1.65;3.21]	5.35 [4.63;6.08]	-2.92 [-3.97;- 1.88]	0.001
	Revisor externo	2.33 [1.93;2.73]	3.14 [2.76;3.51]	-0.80 [-1.34;- 0.27]	0.004
120 min	Cirujano	2.68 [1.38;3.98]	5.32 [4.13;6.51]	-2.64 [-4.35;- 0.93]	0.003
	Revisor externo	2.41 [1.77;3.05]	3.37 [2.75;4.00]	-0.97 [-1.84;- 0.09]	0.031
180 min	Cirujano	2.60 [0.77;4.43]	4.61 [1.56;7.66]	-2.01 [- 5.53;1.51]	0.256
	Revisor externo	2.01 [1.11;2.91]	3.13 [1.64;4.62]	-1.12 [- 2.85;0.60]	0.197
Valores sangrado VAS (Media, [IC 95%])					
1 min	Cirujano	2.42 [1.68;3.17]	3.34 [2.67;4.02]	-0.92 [- 1.90;0.06]	0,066
	Revisor externo	1.07 [0.63;1.51]	1.61 [1.19;2.03]	-0.54 [- 1.13;0.05]	0,072
60 min	Cirujano	2.77 [1.97;3.57]	5.17 [4.43;5.90]	-2.40 [-3.46;- 1.33]	0,001
	Revisor externo	1.77 [1.30;2.25]	2.34 [1.90;2.79]	-0.57 [- 1.21;0.06]	0,076
120 min	Cirujano	3.13 [1.84;4.42]	5.19 [4.00;6.37]	-2.05 [-3.76;- 0.35]	0,019
	Revisor externo	1.64 [0.93;2.36]	2.57 [1.87;3.27]	-0.92 [- 1.90;0.05]	0,062
180 min	Cirujano	3.83 [2.00;5.67]	7.15 [4.13;10.16]	-3.31 [- 6.80;0.17]	0,062
	Revisor externo	1.42 [0.22;2.61]	1.74 [0.12;3.37]	-0.33 [- 2.32;1.67]	0,743
Cálculo de la pérdida de volumen de sangre (mL) ($Hb_a (g dl^{-1}) \times V (ml) / Hb_m (g dl^{-1})$)					
Volumen estimado (media, (DE))		148.91 (175.19)	116.26 (88.29)		0,821

IC95%: Intervalo de confianza del 95%, DE: Desviación Estándar; Hb_a : hematocrito del fluido aspirado, V: volumen total de aspirado; Hb_m , media hematocrito considerando los valores pre y postoperatorios

El análisis de los valores de la media de sangrado en momentos diferentes se llevó a cabo con la escala de Boezaart o Wormald recogidas por el cirujano o por el otorrinolaringólogo ciego externo, mostró diferencias significativas desde el comienzo del procedimiento hasta las dos horas de la cirugía, pero no en la evaluación después de tres horas. Las evaluaciones mediante VAS fueron menos sensibles y mostraron diferencias sólo en ciertos puntos (Tabla 18 y la Figura 12).

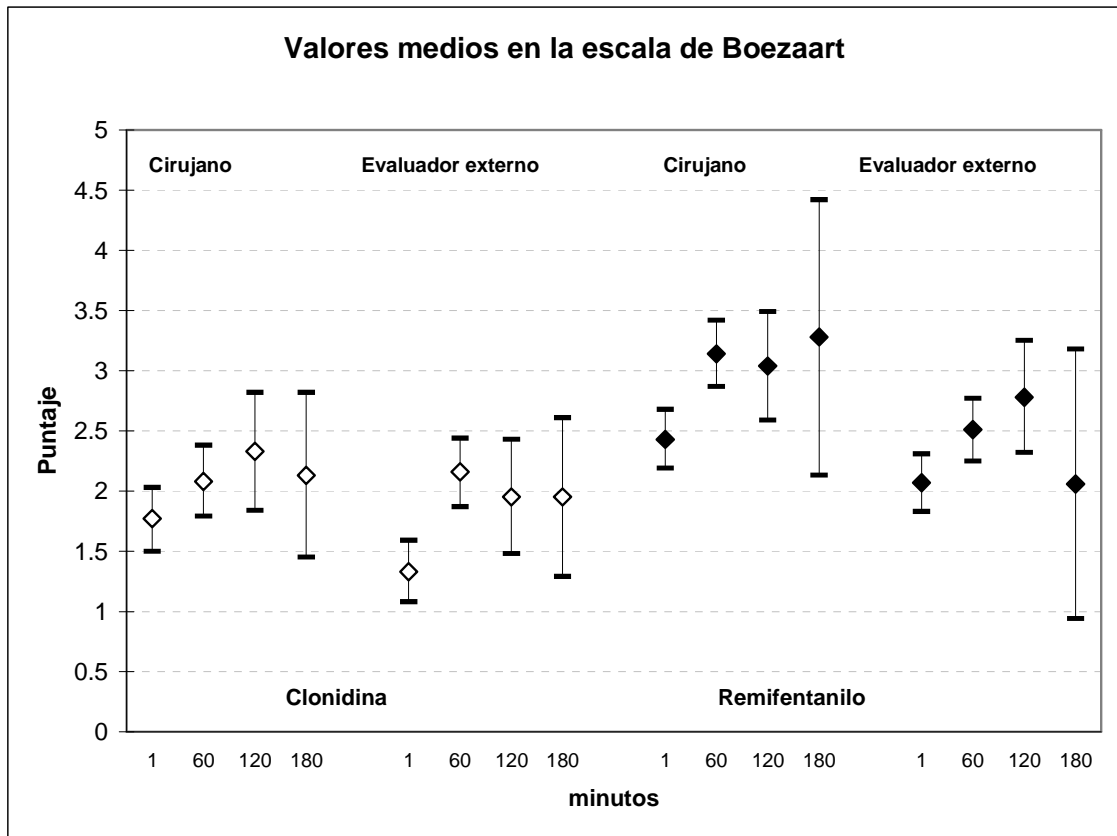


Figura 12. Resultados principales de eficacia

En general, el análisis de los parámetros hemodinámicos mostró bajos valores de PAS, PAD y MBP durante la cirugía en ambos grupos. Significativamente se observaron valores más altos en el grupo de la clonidina para la PAS a las 01:15 horas y para la PAD, PAM y FC a las 00:30 y 00:45 h de la cirugía. La frecuencia cardíaca siguió un patrón similar (Figura 13).

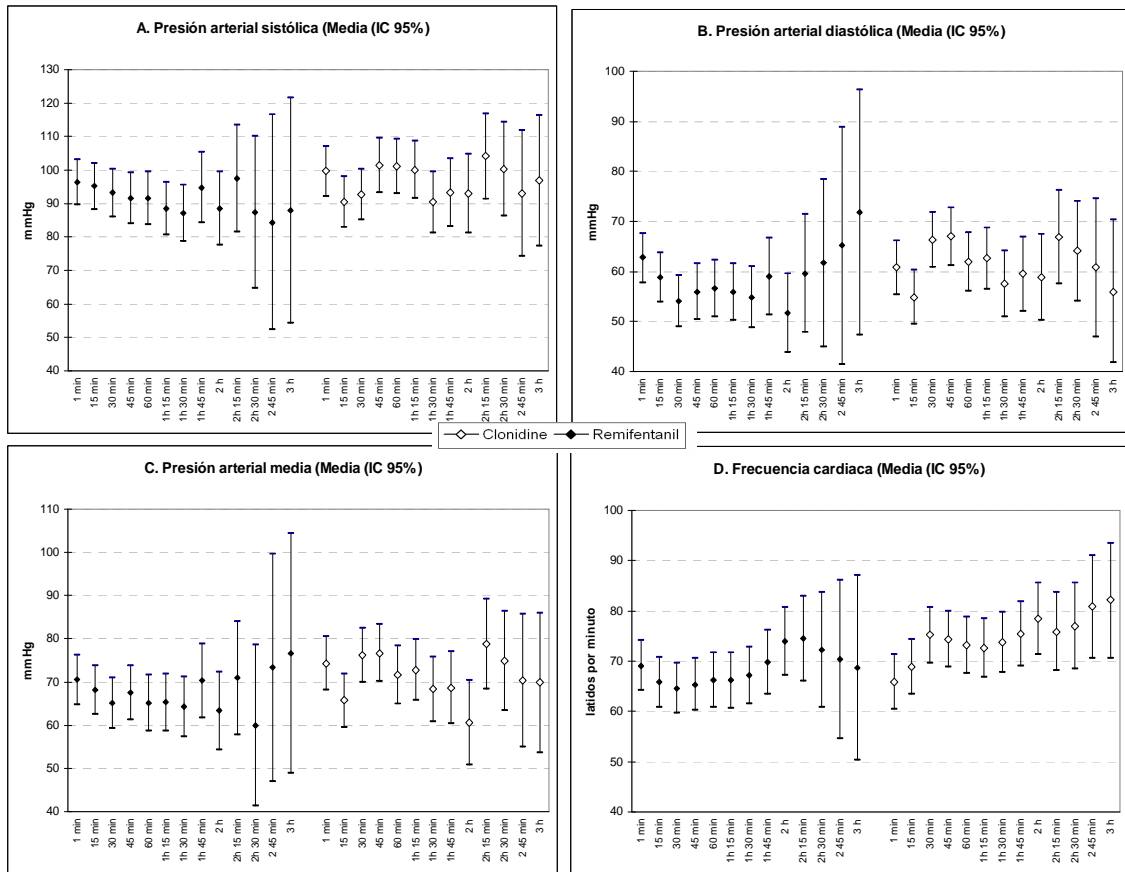


Figura 13. Constantes vitales durante la anestesia

La duración de la cirugía y CO2 final no fueron diferentes entre los grupos.

Tampoco se observaron diferencias entre las hemorragias postoperatorias ni las complicaciones en ambos grupos. (Tabla 19)

Tabla 19. Resultados de la anestesia y la cirugía

	Clonidina N=22	Remifentanilo (N=25)	P valor
Duración de la anestesia(Media ± SD)	143.59 (51.76)	127.68 (39.95)	0,311
Duración de la cirugía (Media ± SD)	109.43 (51.70)	92.32 (40.48)	0,326
CO2 final(Media ± SD)	35.29 (4.53)	33.36 (4.20)	0,092
Sangrado postoperatorio	4 (19.0%)	3 (12.0%)	0.686
Visita a urgencias después del alta	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0.457
Necesidad de atención medica no programada	3 (14.3%)	3 (12.0%)	1.000
Necesidad de reintervención quirúrgica	1 (4.8%)	1 (4.0%)	1.000

Los resultados fueron similares cuando sólo se consideraron los pacientes tratados de acuerdo con el protocolo (N = 45; 21 en el grupo de la clonidina y 24 en el grupo del remifentanilo).

6.2.4. Resultados de seguridad

No se observaron reacciones adversas atribuibles a las medicaciones en estudio.

7. Discusión

La anestesia con hipotensión controlada ha dado resultados prometedores en el control de la hemorragia durante la CENS. Los estudios previos han reportado diferencias entre anestésicas hipotensoras, basadas en antagonistas opioides como fentanilo o remifentanilo, o en agentes de acción central como la clonidina^{159, 163,169}. Estas observaciones previas sugerían que el perfil farmacológico de la clonidina y otro α_2 agonista, la dexmedetomidina, facilitaría un mejor manejo hemodinámico, más controlado, con un efecto hipotensor optimizado durante la anestesia y un control más seguro de la hemorragia¹⁷⁰⁻¹⁷³.

Para contrastar esta hipótesis se realizó una aproximación experimental en dos fases. Una primera fase observacional, destinada por una parte a cuantificar la percepción subjetiva de mejor visibilidad del campo quirúrgico con un régimen de anestesia hipotensiva basada en la utilización de clonidina, y por otra parte a obtener un valor estimado de diferencia esperable y su variabilidad para realizar el cálculo del tamaño de la muestra, necesaria para un ensayo clínico controlado. La segunda fase experimental consistió en un ensayo clínico controlado aleatorizado en condiciones de doble ciego comparando la utilización de clonidina con la de un antagonista opioide, remifentanilo.

En nuestro estudio piloto observacional de cohortes se describen 37 casos consecutivos en un período de 12 meses de sometidos a CENS en nuestro centro. La muestra se puede considerar totalmente representativa de nuestra práctica clínica habitual. Las características basales de los pacientes también coinciden con los de otras series en nuestro medio¹⁷⁴. El paciente típico fue un paciente varón de edad media en torno a los XX años, de 80 kg de peso, con categoría de riesgo anestésico ASA II, que sufre de una rinosinusitis crónica con poliposis bilateral grado III-IV. Tanto la cirugía endoscópica bilateral para poliposis y el valor promedio de la clasificación de Lund-Mackay (puntuación >12) en nuestra población son factores de riesgo reconocidos para el sangrado intenso durante la cirugía CENS^{166, 175,176}. Así pues, la población estudiada puede considerarse como representante de los pacientes con alto riesgo de sangrado intraoperatorio.

En este primer estudio la elección del régimen anestésico no fue al azar, sino determinada por el anestesista, basándose en la práctica clínica habitual, los criterios médicos, y las preferencias personales. Tanto cirujanos como anestesistas conocían la identidad de los tratamientos, por lo que no podemos considerar que las observaciones en esta primera descripción estuviesen libres de sesgos en la selección de indicación de tratamiento, o en la evaluación clínica de las variables con componentes subjetivos, la evaluación del sangrado y el tiempo quirúrgico¹⁷⁷.

Aunque ambos tipos de anestesia se utilizaron indistintamente, e independientemente de la enfermedad que lleve a la CENS, se observó una tendencia hacia una indicación más frecuente de la clonidina en pacientes con rinosinusitis crónica (RSC) con poliposis (81,8%) que en los pacientes con sólo RSC (18,2%). No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en la proporción de poliposis o sinusitis, pero no puede descartarse que hubiese un sesgo en la indicación. Sin embargo, una serie de diferencias en las características basales

de los pacientes sugieren que los factores de riesgo para el aumento sangrado quirúrgico^{175, 176, 178} fueron mayores en los pacientes con clonidina, de modo que es improbable que este sesgo motivase la observación de sangrados menores en los pacientes con clonidina.

Las puntuaciones Boezaart y la evaluación del cirujano sobre el sangrado del campo quirúrgico, según una escala analógica visual, revelaron diferencias significativas en el sangrado intraoperatorio del campo quirúrgico entre la clonidina y el grupo del derivado opioide. Estas diferencias pueden considerarse clínicamente relevantes.

La duración de la cirugía mostró una alta variabilidad interindividual y, en nuestra pequeña serie de los pacientes, aunque el tiempo medio de la operación tendió a ser más corto en el grupo de la clonidina, con diferencias medias para la duración de la cirugía de de 17 min menos que en el grupo de remifentanilo, no se alcanzó la significación. El pequeño tamaño de la muestra puede haber condicionado la capacidad del estudio para detectar la significación estadística en algunos parámetros.

La clonidina se administra media hora antes de la intervención, por lo que su efecto hipotensor fue evidente ya desde el inicio de la cirugía^{149,150}. Esto proporciona un apoyo adicional a los resultados observados en las variables de sangrado. Además, los pacientes en los que se administró clonidina presentaron reducciones significativas del edema de la mucosa en el momento de examen endoscópico, al inicio de la intervención.

El sangrado se evaluó tanto con métodos subjetivos como objetivos (escala Boezaart, VAS y volumen de aspirado medido en ml). Las variables subjetivas empleadas han sido previamente utilizadas para este propósito y son, generalmente, consideradas como adecuadas^{134, 178, 179}. La medición del volumen de líquido aspirado durante la cirugía también mostró unos resultados más bajos en el grupo de clonidina, paralelamente a las reducciones observadas con las variables subjetivas, pero la variabilidad interindividual era alta y las diferencias entre grupos no fueron significativas. Sin embargo, la cantidad de sangre en el aspirado se diluyó en realidad en el líquido de aclarado y, por lo tanto, la evaluación del volumen de aspirado como indicador de la hemorragia quirúrgica se ve fuertemente influenciada por la cantidad de líquido utilizado en los procedimientos de aclarado y por el número de procedimientos de limpieza realizados con suero fisiológico. Como resultado de ello, sólo debe considerarse como un indicador aproximado de la cantidad de sangrado. Si bien los parámetros subjetivos dieron resultados consistentes y estimaciones precisas y se detectaron diferencias significativas, la medición objetiva del volumen aspirado mostró alta variabilidad. Se han propuesto dos métodos para perfeccionar este objetivo como restar el volumen de riego del volumen total recogido en el recipiente¹⁸⁰ y la estimación la cantidad de sangre a partir de la concentración de hemoglobina en el aspirado¹⁶⁸. Se consideró interesante de cara al segundo estudio el uso de uno de estos métodos para corregir el volumen aspirado con la idea de poder mejorar la idoneidad de las evaluaciones objetivas y, por lo tanto, poder producir estimaciones más robustas que no fuesen afectadas por el componente subjetivo.

La consistencia de nuestras observaciones sugirió que el uso de la clonidina lograba las mismas condiciones anestésicas que otros TIVA (anestésicos totales intravenosos) al tiempo que adicionalmente podía simplificar los procedimientos quirúrgicos mediante la reducción de la necesidad de aspiración del campo quirúrgico y de la limpieza del endoscopio, permitiendo un

acceso más fácil a las estructuras anatómicas, el reconocimiento de referencias anatómicas y, con ello, evitar complicaciones secundarias a la desorientación durante el acto quirúrgico. Sin embargo, dado el tamaño limitado de la muestra estudiada y la subjetividad de las observaciones, no se podía obtener conclusiones definitivas derivadas de lo observado, por lo que se precisaría un estudio controlado en condiciones de doble ciego para confirmar la hipótesis.

El propósito del ensayo clínico controlado aleatorizado en condiciones de doble ciego fue por lo tanto confirmar estos resultados con el fin de generar una evidencia robusta y coherente de la función de la clonidina en la CENS en comparación con el agonista opioide remifentanilo.

El resultado de este ensayo clínico concluyó que la proporción de pacientes con un valor medio >2 en la escala de Boezaart (sangrado intenso), fue del 52% en los pacientes tratados con remifentanilo, pero sólo del 18,2% de los pacientes del grupo de la clonidina, diferencias que fueron estadísticamente significativas.

Estas diferencias se observaron también al comparar la media en las escalas de Boezaart y Wormald, principalmente en las dos primeras horas de la cirugía.

De manera similar a lo ocurrido en el estudio observacional, los pacientes incluidos en el ensayo tuvieron puntuaciones relativamente altas preoperatorias de la escala Lund-Mackay (valores medios >12), debido al hecho de que las RSC bilaterales con poliposis refractaria al tratamiento médico fue la indicación más frecuente de cirugía, aunque debido al diseño aleatorizado, no hubo diferencias iniciales entre los grupos. El hecho de que la población de estudio pueda ser considerada como de alto riesgo de sufrir un aumento del sangrado intraoperatorio confirma que era apropiada para la evaluación de la eficacia de la clonidina como un anestésico hipotensor. De ahí que nuestra observación de un efecto significativo puede ser considerado clínicamente relevante.

El anestésista estaba a cargo de la asignación al azar y estaba al corriente de la identidad del tratamiento; esto podría ser considerado como un sesgo potencial, porque la hemorragia fue evaluada a través de las escalas de medición subjetivos (Boezaart, Wormald y VAS). Sin embargo, estas escalas se han utilizado en estudios anteriores bajo condiciones similares^{135, 164, 139,181} y fueron consideradas adecuadas para nuestro ensayo. Por otra parte, el estudio fue diseñado con una variable principal dependiente del examen ciego externo por parte de un investigador independiente desconocedor de la identidad de la anestesia administrada, y que evaluaba el campo quirúrgico en puntos de tiempo predefinidos a través de grabaciones de video. La evaluación interna y externa produjo similares resultados con un alto grado de concordancia, lo cual da solidez a los resultados a pesar de tratarse de evaluaciones subjetivas, sugiriendo que, de haber sesgos, estos no fueron relevantes.

El volumen del sangrado se calculó a partir del volumen del aspirado quirúrgico por el hematocrito (HT) del líquido y la del paciente, utilizando una media del HT pre-y postoperatorio¹⁵⁹. Sin embargo, los valores de hematocrito del aspirado fueron altamente variables, a menudo por debajo de 1%, proporcionando así valores dispares, que no fueron suficientemente sensibles como para detectar diferencias entre los tratamientos.

Tal y como se esperaba, los parámetros hemodinámicos mostraron una hipotensión intraoperatoria sostenida sin diferencias sustanciales entre los dos tipos de anestesia, con la salvedad de una mayor MBP, PAD y FC a los 30 y 45 minutos con clonidina. Los opioides son agentes vasodilatadores que inducen hipotensión a través de la liberación de histamina y óxido nítrico a nivel vascular. También pueden tener un efecto directo de vasodilatación arteriolar sobre los músculos lisos vasculares. La clonidina, por su parte, es un agonista α -2 adrenérgico que actúa principalmente en el sistema nervioso central, donde la estimulación de los receptores α -2 suprime la activación adrenérgica periférica y así induce vasodilatación arterial periférica. Sin embargo, como agonista administrado por vía intravenosa, la clonidina también podría tener alguna propiedad agonista α inespecífica, inductora de vasoconstricción transitoria a nivel periférico. La combinación de ambos efectos podría explicar por qué al tiempo que induce hipotensión, la clonidina puede evitar la vasodilatación capilar de los tejidos, y así reducir el sangrado del campo quirúrgico^{182,183}.

Respecto a la temporalidad del efecto, las diferencias en el sangrado del campo quirúrgico fueron sustancial y significativamente mayores en las dos primeras horas después del procedimiento, pero no fueron significativas a tiempos posteriores, sugiriendo que los mejores resultados de los regímenes basados en la clonidina podrían esperarse en las primeras dos horas del procedimiento quirúrgico. Esto puede ser debido al hecho de que la mayoría de los procedimientos duraban menos de tres horas, resultando en un pequeño número de observaciones a partir de 2 horas en adelante, pero también podría deberse a una disminución en el efecto de la clonidina con el tiempo. Los cambios en los parámetros hemodinámicos en los puntos de tiempo posteriores a 2 horas, con presiones arteriales y frecuencias cardíacas más elevadas que en el grupo tratado con remifentanilo, podrían sugerir esta posibilidad. Una hipótesis respecto a esta observación puede ser la activación retardada de los receptores α 1 que se observa cuando se administran altas dosis de clonidina. Este efecto farmacológico ha sido descrito anteriormente en los estudios de caracterización farmacodinámica de la clonidina, y también a partir de descripciones de efectos adversos clínicos tras sobredosis aguda con clonidina¹⁸⁴. Siguiendo esta justificación farmacológica, los cambios hemodinámicos al final de la intervención quirúrgica podrían reflejar una activación transitoria y dependiente del tiempo de los receptores α 1. En cualquier caso, los dos procesos pueden actuar de forma simultánea, generando la evolución dinámica de las constantes vitales que observamos en nuestro estudio¹⁸⁴⁻¹⁸⁵.

Aunque se observó una reducción de la hemorragia en el campo quirúrgico, ni la duración de la cirugía, ni la duración de la anestesia, ni la pérdida total del volumen de sangre mostraron diferencias significativas entre los dos grupos. Este hallazgo está en desacuerdo con algunas observaciones anteriores,^{184, 187, 188} pero es consistente con otros estudios en los que las mejoras en la calidad del campo quirúrgico no acortaron la duración del procedimiento¹⁸¹. Dejando de lado la variabilidad interindividual en estas determinaciones, el carácter aleatorio del presente estudio hace que nuestros resultados puedan considerarse más robustos que los obtenidos en otros trabajos que emplearon diseños observacionales. Nuestros resultados pueden indicar que los cambios en la visibilidad percibida en el campo quirúrgico no tienen un efecto directo importante sobre la duración quirúrgica o en los resultados clínicos ni las complicaciones, pero también debe mencionarse que el presente estudio tiene un tamaño de la muestra modesto, diseñado para detectar diferencias en la percepción sobre la cuantía del

sangrado del campo quirúrgico; con un tamaño de muestra más grande podríamos haber sido capaces de detectar diferencias menores en estos parámetros que podrían ser de todos modos clínicamente relevantes.

En resumen, se ha observado un efecto favorable y significativo sobre el sangrado en el campo quirúrgico de la utilización de clonidina como parte de la anestesia hipotensiva, efecto predominantemente evidente en las dos primeras horas del procedimiento, y que no planteó problemas de seguridad; sin embargo, no redujo el tiempo quirúrgico ni redujo el número de complicaciones post-quirúrgicas. Puede recomendarse, por lo tanto, la utilización de clonidina como parte de la anestesia hipotensiva en procedimientos nasosinuales endoscópicos.

8. Conclusiones

- Se han realizado un estudio observacional y un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego destinados a comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS), en pacientes con un riesgo relativamente alto de intenso sangrado del campo quirúrgico que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo, mediante la estimación realizada con la escala de Boezaart del sangrado del campo quirúrgico modificada.
- Se ha demostrado una disminución significativa en el sangrado del campo quirúrgico según la evaluación realizada con la escala de Boezaart del sangrado del campo quirúrgico modificada, por un investigador externo a la intervención quirúrgica y desconocedor del tratamiento asignado, al emplear regímenes anestésicos que incluían clonidina, en comparación con aquellos que incluían remifentanilo, asignados ambos de manera aleatoria.
- Se ha demostrado una disminución significativa en el sangrado del campo quirúrgico según la evaluación realizada con la escala de Boezaart del sangrado del campo quirúrgico modificada, por el cirujano que realiza la intervención, al emplear regímenes anestésicos que incluían clonidina, en comparación con aquellos que incluían remifentanilo según lo determinado por la práctica clínica habitual.
- No se han observado diferencias estadísticamente significativas en el sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía CENS mediante la estimación de la cantidad de sangre aspirada durante la intervención en mL, según fórmula de corrección de hemoglobina en aspirado, en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo.
- Se ha demostrado menor sangrado al emplear regímenes anestésicos que incluían clonidina, en comparación con aquellos que incluían remifentanilo, según asignación aleatoria, en el sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía CENS mediante la estimación de la intensidad del sangrado durante la cirugía por escalas subjetivas evaluadas por el cirujano que realiza la intervención.
- No se han observado diferencias estadísticamente significativas en la duración de la cirugía CENS y de la anestesia correspondiente en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo.
- No se han observado diferencias estadísticamente significativas en las complicaciones postoperatorias (hematoma o enfisema orbitarios, fístulas de líquido cefalorraquídeo, sangrado copioso, u otras) tras la cirugía CENS en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo.

- No se han observado diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta el alta del paciente tras la cirugía CENS en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo.
- Puede recomendarse la utilización de clonidina como parte de la anestesia hipotensiva en procedimientos nasosinuales endoscópicos como una estrategia eficaz para la mejoría de las condiciones de visibilidad del campo quirúrgico.

9. Bibliografía

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012 Mar;50(1):1-12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
2. Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics*. 2007 Jun; 119(6):e1408-412.
3. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, Cheung D, et al. Clinical practice guideline: Adult sinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2007; 137: S1-S31.
4. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003 Jan 4; 361(9351):51-59.
5. Payne SC, Benninger MS. Staphylococcus aureus is a major pathogen in acute bacterial rhinosinusitis: a metaanalysis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007 Nov 15; 45(10):e121-27.
6. Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, Ambrose PG, Benninger MS, Hadley JA, Craig WA; Sinus And Allergy Health Partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Jan;130(1 Suppl):1-45.
7. Brook I. Bacteriology of acute and chronic frontal sinusitis. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery*. 2002 May; 128(5):583-585.
8. Jiang RS, Lin JF, Hsu CY. Correlations between bacteriology of the middle meatus and ethmoid sinus in chronic sinusitis. *J Laryngol Otol*. 2002; 116:443-446.
9. Brook I. Microbiology of sinusitis. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2011 Mar; 8(1):90-100.
10. Mantovani K, Bisanha AA, Demarco RC, Tamashiro E, Martinez R, Anselmo-Lima WT. Maxillary sinuses microbiology from patients with chronic rhinosinusitis. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2010 Sep-Oct; 76(5):548-551.
11. Gold S, Tami A. Role of middle meatal culture. *Laryngoscope* 1997; 107:1.586-589.
12. Suh JD, Cohen NA, Palmer JN. Biofilms in chronic rhinosinusitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2010 Feb; 18(1):27-31.
13. Hunsaker DH, Leid JG. The relationship of biofilms to chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16:237-241.
14. Bomeli SR, Branstetter BFT, Ferguson BJ. Frequency of a dental source for acute maxillary sinusitis. *The Laryngoscope*. 2009 Mar; 119(3):580-584.
15. Millar JW, JA, Laamb D. Allergic aspergillosis of the maxillary sinuses. *Proc Scottish Thorac Soc* 1981;36:7-10.
16. Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA. Allergic Aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:89-93.
17. Robson JM, Hogan PG, Benn RA, Gatenby PA. Allergic fungal sinusitis presenting as a paranasal sinus tumour. *Aust N Z J Med* 1989;19:351-353.
18. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger, HA, Frigas, E, Gaffey, TA, Roberts, GD. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999;74:877-884.

19. Stammberger H. Examination and endoscopy of the nose and paranasal sinuses In: N. Mygind, TL, editor. Nasal polyposis. An inflammatory disease and its treatment. Copenhagen: Munksgaard 1999. p. 120-36.
20. Collins M, Nair S, Smith W, Kette F, Gillis D, Wormald PJ. Role of local immunoglobulin E production in the pathophysiology of noninvasive fungal sinusitis. *Laryngoscope* 2004;114:1242-6.
21. Ebbens FA, Georgalas C, Fokkens W. Fungus as the cause of chronic rhinosinusitis: the case remains unproven. *Otolaryngology -Head and Neck Surgery*. 2009; 17:43-49.
22. Ebbens FA, Georgalas C, Fokkens WJ. The mold conundrum in chronic hyperplastic sinusitis. *Current allergy and asthma reports*. 2009 Mar; 9(2):114-20.
23. Braun H, Buzina W, Freudenschuss K, Beham A, Stammberger H. 'Eosinophilic fungal rhinosinusitis': a common disorder in Europe? *The Laryngoscope*. 2003. Feb; 113(2):264-269.
24. Davis LJ, Kita H. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: role of airborne fungi and bacteria. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2004 Feb; 24(1):59-73.
25. Sasama J, Sherris DA, Shin SH, Kephart GM, Kern EB, Ponikau JU. New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2005 Feb; 13(1):2-8.
26. Ebbens FA, Georgalas C, Luiten S, van Drunen CM, Badia L, Scadding GK, Hellings PW, Jorissen M, Mullol J, Cardesin A, Bachert C, van Zele TP, Lund VJ, Fokkens WJ. The effect of topical amphotericin B on inflammatory markers in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter randomized controlled study. *Laryngoscope*. 2009 Feb; 119(2):401-408.
27. Cardesin A, Mullol J, Huerta P, Benítez P, Alobid I. Sinusitis alérgica/eosinofílica fúngica. *Rev Rinol* 2002; 2(1):23-26.
28. Uri N, Ohen-Kerem R, Elmalah I, Doweck I, Greenberg E. Classification of fungal sinusitis in immunocompetent patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129:372-378.
29. Cardesin A, Benítez P. Rinosinusitis fúngica. En: Mullol J, Montserrat JR, Rinítis, Sinusitis y poliposis nasosinusal. Barcelona, Ponencia SEORL 2005. P.661-670.
30. Robey AB, O'Brien EK, Richardson BE, Baker JJ, Poage DP, Leopold DA. The changing face of paranasal sinus fungus balls. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2009 Jul; 118(7):500-505.
31. John P. Bent III, M.D. and Frederick A. Kuhn, M.D. Allergic Fungal Sinusitis/Polyposis. *Allergy and Asthma Proc* 17:259-268, 1996.
32. Wetmore RF et al. *Pediatric Otolaryngology. Principles and Practice Pathways*. New York: Thieme 2000.
33. Fokkens WJ, Lund VL, Mullol J et al., European Position Paper on Nasal Polyposis 2007. *Rhinology* 45; suppl. 20: 1-139.
34. Alobid I, Antón E, Armengot M, Chao J, Colás C, del Cuvillo A, et al. SEAIC-SEORL. Consensus Document on Nasal Polyposis. POLINA Project. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21 Suppl 1:1-58.
35. Hosemann W, Gode U, Wagner W. Epidemiology, pathophysiology of nasal polyposis, and spectrum of endonasal sinus surgery. *Am J Otolaryngol*. 1994; 15(2):85-98.
36. Crampette L, Serrano E, Klossek JM, Rugina M, Rouvier P, Peynegre R, Bebear JP, Stoll D. [French multicenter prospective epidemiologic study (ORL Group) of allergic and lung diseases associated with nasal polyposis]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2001; 122:231-6.
37. Bonfils P, Malinvaud D. Influence of allergy in patients with nasal polyposis after endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol* 2008; 128:186-192.

38. Muñoz del Castillo F, Jurado-Ramos A, Fernandez-Conde BL, Soler R, Barasona MJ, Cantillo E, Moreno C, Guerra F. Allergic profile of nasal polyposis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009; 19:110-116.
39. Sin A, Terzioglu E, Kokuludag A, Veral A, Sebik F, Karci B, Kabakci T. Allergy as an etiologic factor in nasal polyposis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997; 7:234-7.
40. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: A cross-sectional, case-control study. *Allergy*. 2005; 60:233-7.
41. Settignano GA, Chafee, F.H. Nasal polyps in asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1977; 59:17-21.
42. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIAANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000; 16(3):432-6.
43. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104:5-13.
44. Rugina M, Serrano E, Klossek JM, Crampette L, Stoll D, Bebear JP, Perrahia M, Rouvier P, Peynegre R. Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France; the ORL group experience. *Rhinology* 2002;40:75-79.
45. Toledano Muñoz A, HPC, Navas Molinero C, García Simal M, Navarro Cunchillos M, Galindo Campillo AN. Estudio epidemiológico en pacientes con poliposis nasal. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008; 59:438-443.
46. Papón JF, Coste A, Gendron MC, Cordonnier C, Wingerstmann L, Peynegre R, Escudier E. HLA-DR and ICAM-1 expression and modulation in epithelial cells from nasal polyps. *Laryngoscope* 2002; 112:2067-2075.
47. Luxenberger W, Posch U, Berghold A, Hofmann T, Lang-Loidolt D. HLA patterns in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000; 257:137-9.
48. Molnar-Gabor, E, Endreffy, E, Rozsasi, A. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000;110:422-5
49. Zhang, N, Holtappels, G, Claeys, C, Huang, G, van Cauwenberge, P, Bachert, C. Pattern of inflammation and impact of Staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyps from southern China. *Am J Rhinol* 2006;20:445-450.
50. Kim J, Hanley JA. The role of woodstoves in the etiology of nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 128(6):682-686.
51. Ogawa H. A possible role of aerodynamic factors in nasal polyp formation. *Acta Otolaryngol* 1986; 430: 18-20.
52. Sasaki Y, Nakahara H. Innervation of human nasal polyps. *Rhinology* 1985; 23: 195-199.
53. Mullol J, Xaubet A, Gaya A, Roca-Ferrer J, López E, Fernández JC, Fernández MD, Picado C. Cytokine gene expression and release from epithelial cells. A comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 1995; 7: 607-615.
54. Allen JS, Eisma R, LaFreniere D, Leonard G, Kreutzer D. Characterization of the eosinophil chemokine RANTES in nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107: 416-420.
55. Roca-Ferrer J, Pérez-Gonzalez M, Garcia-Garcia FJ, Pereda J, Pujols L, Alobid I, Mullol J, Picado C. Low prostaglandin E2 and cyclooxygenase expression in nasal mucosa fibroblasts of aspirin-intolerant asthmatics. *Respirology*. 2013 May;18(4):711-717.
56. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 607-614.

57. Ebbens FA1, Georgalas C, Rinia AB, van Drunen CM, Lund VJ, Fokkens WJ. The fungal debate: where do we stand today? *Rhinology*. 2007 Sep; 45(3):178-89.
58. Alobid I, Anton E, Armengot M, Chao J. Documento de consenso sobre poliposis nasal seaic-seorl. Proyecto Polina J investig allergol clin immunol 2011; vol. 21, suppl. 1: 9-13.
59. Bernstein JM, Yankaskas JR. Increased ion transport in cultured nasal polyp epithelial cells. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 993- 996.
60. Alobid I, Benitez P, Bernal-Sprekelsen M, Roca J, Alonso J, Picado C, Mullol J. Nasal polyposis and its impact on quality of life: comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy* 2005;60:452-458.
61. Alobid I, Benitez P, Pujols L, Maldonado M, Bernal- Sprekelsen M, Morello A, Picado C, Mullol J. Severe nasal polyposis and its impact on quality of life. The effect of a short course of oral steroids followed by long-term intranasal steroid treatment. *Rhinology* 2006;44:8-13.
62. Guilemany JM, Mullol J. ¿Cómo diagnosticar a un paciente con Rinosinusitis crónica/poliposis nasal? *JANO* 5-11 DE OCTUBRE 2007 nº 1.665.
63. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Stierna P, Bende M. Clasificación Lildholdt: Evaluation of methods for endoscopic staging of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 120: 72-76, 2000.
64. Johansson L1, Holmberg K, Melén I, Stierna P, Bende M. Sensitivity of a new grading system for studying nasal polyps with the potential to detect early changes in polyp size after treatment with a topical corticosteroid (budesonide). *Acta Otolaryngol*. 2002 Jan;122(1):49-53.
65. Cardesín A, Alobid I, Benítez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, Picado C, Mullol J. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24). Validation and smell characteristics in Spaniard healthy population. *Rhinology* 2006; 44(1):83-89.
66. Stelmach, R, Junior, SA, Figueiredo, CM, Uezumi, K, Genu, AM, Carvalho-Pinto, RM, Cukier, A. Chronic rhinosinusitis in allergic asthmatic patients: radiography versus low-dose computed tomography evaluation. *J Asthma* 2010;47:599-603.
67. Lin HW, Bhattacharyya N. Diagnostic and staging accuracy of magnetic resonance imaging for the assessment of sinonasal disease. *Am J Rhinol Allergy* 2009; 23:36-39.
68. Razek, AA, Sieza, S, Maha, B. Assessment of nasal and paranasal sinus masses by diffusion-weighted MR imaging. *J Neuroradiol* 2009; 36:206-211.
69. Berenguer J, Pujol T, Tomasello A. Diagnóstico por la imagen. En: Valero A, Mullol J, Técnicas de exploración y diagnóstico nasal y sinusal. Barcelona. P.21-34.
70. Wigand ME. Cirugía endoscópica de los senos paranasales y la base craneal anterior. 2ª ed. Alemania, 2009.p29.
71. Berenguer J, de Juan M, Tomasello A, Pujol T. Diagnóstico por la imagen. Técnicas radiológicas. En: Mullol J, Montserrat JR, Rinítis, Sinusitis y poliposis nasosinusal. Barcelona, Ponencia SEORL 2005. P.403-413.
72. Friedman WH, Katsantonis GP, Sivore M, Kay S. Computed tomography staging of the paranasal sinuses in chronic hyperplastic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 1990; 100:1.161-1165.
73. Jorgensen RA. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117:279-287.
74. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope*. 1992 Dec; 102(12 Pt 2 Suppl 57):1-18.
75. Lund VJ, Mackay I. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993; 31:183-184.
76. Metson R, Gliklich RE. Computed tomography to evaluate chronic sinusitis. *JAMA*. 1994 Sep 21; 272(11):852.

77. Thwin M, Weitzel E, McMains K, Athanasiadis E, Psaltis AJ, Field J, Wormald PJ. Validating the use of report-derived Lund-MacKay scores. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 2009; 23(1):33-35.
78. Lund V, Kennedy D. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: 35-40.
79. Wormald PJ, van Renen G, Perks J et al. The effect of the total intravenous anesthesia compared with inhalational anesthesia on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2005, sept.-oct.; 19(5):514-520.
80. Chandler et al. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. *Laryngoscope* 1970; 80:1414-1428.
81. Rosenfeld RM. Clinical practice guideline on adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 365-377.
82. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, Cheung D, Eisenberg S, Ganiats TG, Gelzer A, Hamilos D, Haydon RC, 3rd, Hudgins PA, Jones S, Krouse HJ, Lee LH, Mahoney MC, Marple BF, Mitchell CJ, Nathan R, Shiffman RN, Smith TL, Witsell DL. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137:S1-31.
83. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Drake-Lee AB, Ryan D, Dixon TA, Huber PA, Nasser SM. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:260-275
84. Mullol J, Obando A, Pujols L, Alobid I. Corticosteroid treatment in chronic rhinosinusitis: the possibilities and the limits. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29:657-668.
85. Tillmann HC, Stuck BA, Feuring M, Rossol-Haseroth K, Tran BM, Losel R, Schmidt BM, Hormann K, Wehling M, Schultz A. Delayed genomic and acute nongenomic action of glucocorticosteroids in seasonal allergic rhinitis. *Eur J Clin Invest* 2004; 34:67-73.
86. Bonsmann U, Bachert C, Delank KW, Rohdewald P. Presence of fluticasone propionate on human nasal mucosal surface and in human nasal tissue over a period of 24 h after intranasal application. *Allergy* 2001; 56:532-535.
87. Valotis A, Neukam K, Elert O, Hogger P. Human receptor kinetics, tissue binding affinity, and stability of mometasone furoate. *J Pharm Sci* 2004; 93:1337-1350.
88. Joe SA, Thambi R, Huang J. A systematic review of the use of intranasal steroids in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 139:340-347.
89. Meltzer EO, Tripathy I, Maspero JF, Wu W, Philpot E. Safety and tolerability of fluticasone furoate nasal spray once daily in paediatric patients aged 6-11 years with allergic rhinitis: subanalysis of three randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre studies. *Clin Drug Investig* 2009; 29:79-86.
90. Ernst P, Baltzan M, Deschenes J, Suissa S. Low-dose inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of cataracts. *Eur Respir J* 2006; 27:1168-1174.
91. Tripathy I, Levy A, Ratner P, Clements D, Wu W, Philpot E. HPA axis safety of fluticasone furoate nasal spray once daily in children with perennial allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20:287-294.
92. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Drake-Lee AB, Ryan D, Dixon TA, Huber PA, Nasser SM. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:260-275.
93. Patiar S, Reece P. Oral steroids for nasal polypos. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005232.
94. Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA* 1999; 282:671-676.

95. Rivkees SA, Danon M, Herrin J. Prednisone dose limitation of growth hormone treatment of steroid-induced growth failure. *J Pediatr* 1994; 125:322-325.
96. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology* 1998; 58:2-5.
97. Becker SS, Rasamny JK, Han JK, Patrie J, Gross CW. Steroid injection for sinonasal polyps: the University of Virginia experience. *Am J Rhinol* 2007; 21:64-69.
98. Baquero F, García-Rodríguez J, García J, Aguilar L, and Spanish Surveillance group for respiratory pathogens. Antimicrobial resistance of 1.113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results of a 1 year (1996-1997) multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:357-359.
99. García JA, García JE, Gobernado M, Mensa J. Diagnosis and antimicrobial treatment of sinusitis. Consenso y tratamiento antimicrobiano de las Sociedades españolas de Quimioterapia y de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-facial, *Rev Esp Quimioterap* 2003; 16(2): 239-251.
100. Lim M, Citardi MJ, Leong JL. Topical antimicrobials in the management of chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Am J Rhinol* 2008; 22:381-389.
101. Cervin A, Cervin A, Wallwork B. Macrolide therapy of chronic Rhinosinusitis. *Rhinology* 2007; 45: 259-267.
102. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006394.
103. Van Bever HP, Bosmans J, Stevens WJ. Nebulization treatment with saline compared to bromhexine in treating chronic sinusitis in asthmatic children. *Allergy*. 1987; 42(1):33-36.
104. Tarantino V, Stura M, Marengo G, Leproux GB, Cremonesi G. [Advantages of treatment with bromhexine in acute sinus inflammation in children. Randomized double-blind study versus placebo]. *Minerva Pediatr*. 1988; 40(11):649-652.
105. Szmaja Z, Golusinski W, Mielcarek-Kuchta D, Laczowska-Przybylska J. [Use of mucolytic preparations (Mucosolvan) in selected diseases of the upper respiratory tract. Part II]. *Otolaryngol Pol*. 1997; 51(5):480-486.
106. Mostafa BE, Abdel Hay H, Mohammed HE, Yamani M. Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005; 67:148-53.
107. Stewart RA, Ram B, Hamilton G, Weiner J, Kane KJ. Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 139:682-687.
108. Haye, R, Aanesen, JP, Burtin, B, Donnelly, F, Duby, C. The effect of cetirizine on symptoms and of nasal polyposis. *J Laryngol Otol* 1998; 112: 1042-1046.
109. Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, Smith E, Wiesmiller K, Riechelmann H, Keck T. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy* 2008; 63:1228-1234.
110. Zheng C, Wang Z, Lacroix JS. Effect of intranasal treatment with capsaicin on the recurrence of polyps after polypectomy and ethmoidectomy. *Acta Otolaryngol* 2000; 120:62-66.
111. Guglielmo M, Gulotta C, Mancini F, Sacchi M, Tarantini F. Recalcitrant nasal polyposis: achievement of total remission following treatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19:158-159.
112. Guilemany JM, Mulla J. ¿Cómo diagnosticar a un paciente con Rinosinusitis crónica/poliposis nasal? *JANO: medicina y humanidades* 2007; 1665:29-34.
113. Yarrington CT. The Cadwell-Luc operation revisited. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93: 380-384

114. Messerklinger W. Endoscopy technique of the middle nasal meatus (author's transl). *Arch Otorhinolaryngol* 1978, 221: 297-305.
115. Wigand ME. Transnasal ethmoidectomy under endoscopic control. *Rhinology*. 1981; 19:7-15.
116. Wigand ME. Transnasal, endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. II. Endonasal operation of the maxillary antrum. *HNO*. 1981 Aug;29(8):263-269.
117. Stamberger H. Functional endoscopic sinus surgery. B.C. Decker. Philadelphia, 1991: 1-122.
118. Wigand M. Capítulo 1: Conceptos de Cirugía Intranasal de los Senos paranasales. Cirugía endoscópica de los senos paranasales y la base craneal anterior., 2009. ISBN: 978-958-8473-09-3.
119. Bernal M, Guilemany JM, Prades E, Ballesteros F, Alobid I. Poliposis nasosinusal y sinusitis crónica. Tratamiento quirúrgico. En: Mulla J, Montserrat JR, Riní, Sinusitis y poliposis nasosinusal. Barcelona, Ponencia SEORL 2005. P.1017-1029.
120. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope* 1992; 102: 1-18.
121. Ortega P, Gomez-Ullate J, Garcia-Polo J. Complicaciones de la cirugía endoscópica nasosinusal. En: Bernal M, Masegur H, Ademá JM, Sprekelsen C, Moina M, Fabra JM. Cirugía endoscópica nasosinusal básica y avanzada. Gráficas Alzamora, Girona 2001; 257-272.
122. Neuhaus RW. Orbital complications. Secondary to endoscopic sinus surgery. *Ophthalmology* 1990; 97:1512-1528.
123. Lazar RH, Younis RT, Long TE. Functional endonasal sinus surgery in adult and children. *Laryngoscope* 1993; 103: 1-5.
124. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1990; 47: 63-76.
125. Wormald PJ. El campo quirúrgico en la cirugía endoscópica sinusal. En: Wormald PJ. Cirugía endoscópica sinusal. 2ª ed. Australia, 2010. p.7.
126. Wormald PJ. El campo quirúrgico en la cirugía endoscópica sinusal. En: Wormald PJ. Cirugía endoscópica sinusal. 2ª ed. Australia, 2010. p.8.
127. van Aken H, Millar ED. Deliberate hypotension. In: Millar RD.ed. Anestesia. vol 2. New Cork. NY: Churhill Livingstone; 1994:1481-1503.
128. Sieskiewicz A, Oiszewska E, Rogowski M, Grycz E. Preoperative corticosteroid oral therapy and intraoperative bleeding during functional endoscopic sinus surgery in patients with severe nasal polyposis: a preliminary investigation. *Ann Otol Rhinol laryngol* 2006; 115:490-494.
129. Moshaver A, Lin D, Pinto R et al. The hemostatic and hemodynamic effects of epinephrine during endoscopic sinus surgery: a randomized clinical trial. *Arch otolaryngol head neck Surg* 2009; 135:1005-1009.
130. Javer AR, Gheriani H, mechor B, et al. Effect of intraoperative injection of 0, 25% bupivacaine with 1:200; 00 epinephrine on intraoperative blood loss in FESS. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2009; 23:437-441.
131. Yang JJ, Jil Q, Wang ZY et al. Local anestehsia for functional endoscopic sinus surgery employing small volumes of epinephrine-containing solutions of lidocaine produces profund hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:1471-1476.
132. Wormald PJ. El campo quirúrgico en la cirugía endoscópica sinusal. En: Wormald PJ. Cirugía endoscópica sinusal. 2ª ed. Australia, 2010. p.8.
133. Stankiewicz JA, Lal D, Connor M, Welch K. Complications in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a 25-year experience. *Laryngoscope*. 2011 Dec; 121(12):2684-701.

134. Fromme GA, MacKenzie RA, Gould AB Jr, Lund BA, Offord KP. Controlled hypotension for orthognathic surgery. *Anesth Analg*. 1986 Jun; 65(6):683-686.
135. Boezaart A, Van der Merwe J, Coetzee A. Comparison of sodium nitroprusside and esmolol induced controlled hypotension for funtional endoscopic sinus surgery. *Can J. Anaesth* 1995; 42:373-376.
136. Mortuaire G, Bahij J, Maetz B, Chevalier D. Lund-Mackay score is predictive of bleeding in ethmoidectomy for nasal polyposis. *Rhinology*. 2008 Dec; 46(4):285-288.
137. Anderhuber W, Walch C, Nemeth E, Semmelrock HJ, Berghold A, Ranftl G, Stammberger H. Plasma adrenaline concentrations during functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1999;109:204-207.
138. Wormald PJ. Montaje y ergonomía de la cirugía endoscópica sinusal. En: Wormald PJ. *Cirugía endoscópica sinusal*. 2ª ed. Australia, 2010. p.3.
139. Wormald PJ, van Renen G, Perks J et all. The effect of the total intravenous anesthesia compared with inhalational anesthesia on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2005, Sept Oct; 19(5):514-520.
140. Amorocho MR, Sordillo A. Anesthesia for functional endoscopic sinus surgery: a review. *Anesthesiol Clin*. 2010 Sep; 28(3):497-504.
141. Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacologicas de la Terapeutica*, 9a Ed. Capitulo 21: Analgésicos opioides. P547.
142. Wormald PJ. El campo quirúrgico en la cirugía endoscópica sinusal. En: Wormald PJ. *Cirugía endoscópica sinusal*. 2ª ed. Australia, 2010. p.10.
143. Blau WS, Kafer ER, Anderson JA. Esmolol is more effective than sodium nitroprusside in reducing blood loss during orthognathic surgery. *Anaesth Analg* 1993; 76(3):667-678.
144. Boezaart AP, van der Merwe J, Coetzee AR. Re: Moderate controlled hypotension with sodium nitroprusside does not improve surgical conditions or decrease blood loss in endoscopic sinus surgery. *J Clin Anesth* 2001; 13:319-320.
145. Shen PH, Weitzel EK, Lai JT, Wormald PJ, Ho CS. Intravenous esmolol infusion improves surgical fields during sevoflurane-anesthetized endoscopic sinus surgery: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Rhinol Allergy*. 2011 Nov-Dec; 25(6):e208-11.
146. Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacologicas de la Terapeutica*, 9a Ed. Capitulo 10: Catecolaminas, fármacos simpaticomiméticos y antagonistas de los receptores adrenérgicos. p.854.
147. Summary of Product Characteristics: Catapres Ampoules. Boehringer Ingelheim Limited, UK(05/08/2011), consultada en, <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/283/SPC/> el 6 de octubre del 2014.
148. Woodcook TE, Millard RK, Dixon J et all. Clonidine premedication for isoflurane-induced hypotension. Sympathoadrenal responses and a computer-controlled assessment of the vapour requeriment. *Br J Anesth* 1988; 60:388-394.
149. Toivonen J, Kaukinen S. Clonidine premedication: a useful adjunct in producing deliberate hypotension. *Acta anesthesiol Scand* 1990; 34:653-657.
150. Welfringer P, Manel J, Garric J. Clonidine en prémédication et anesthésie à l'isoflurane pour la réduction du saignement en chirurgie otologique. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992; 11:125-131.
151. Beninger FG, Pritchard SJ. Clonidine in the management of blood pressure during rhytidectomy. *Anesthet Surg J*. 1998; 18:89-94.

152. Fanini D, Poglio M, Marci MC et al. Oral premedication with clonidine as an alternative in dental practice. The effects on the pain threshold, blood pressure and salivary flow. *Minerva Stomatol* 1998; 47:453-464.
153. Marchal JM, Gomez-Luque A, Martos-Crespo F, et al. Clonidine decreases intraoperative bleeding in middle ear microsurgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:627-633.
154. Durmus M, But K, Dogan Z, Yucel A, et al. Effect of dexmedetomidine on bleeding during tympanoplasty or septorhinoplasty. *European Journal of Anaesthesiology* 2007; 24:447-453.
155. Mugni, M. Clonidina vs fentanilo in epidural in caesarean: advantages and disadvantages. *Cordoba* 2007; 41:28. (tesis doctoral)
156. Ayoglu H, Yapakci O, Birot M, Uzun L, Altunkaya H et al. Effectiveness of dexmedetomidine in reducing bleeding during septoplasty and tympanoplasty operations. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2008; 20:437-441.
157. Turan G, Ozgultekin A, Turan C, Dincer E, Yuksel G. Advantageous effects of dexmedetomidine on haemodynamic and recovery responses during extubation for intracranial surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2008 Oct; 25(10):816-20.
158. Basar H, Akpınar S, Doganci N, Buyukkocak U, Kaymak C, Sert O, Apan A. The effects of preanesthetic, single-dose dexmedetomidine on induction, hemodynamic, and cardiovascular parameters. *J Clin Anesth*. 2008 Sep; 20(6):431-436.
159. Richa F, Yazigi A, Sleilaty G et al. Comparación entre la dexmedetomidina y remifentanilo para la hipotensión controlada durante la timpanoplastia. *Revista Europea de Anestesiología* 2008; 25:369-374.
160. Goksu S, Arik H, Demiryurek S, Mumbuc S et al. Effects of dexmedetomidine infusion in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery under local anaesthesia. *European Journal of Anaesthesia* 2008; 25:22-28.
161. Simoni RF, Cangiani LM, Pereira AM, et al. Efficacy of intraoperative methadone and clonidine in pain control in the immediate postoperative period after the use of remifentanil. *Rev Bras Anesthesiol* 2009; 59:421-430.
162. Guven DG, Demiraran Y, Sezen G, Kepek O, Iskender A. Evaluation of Outcomes in Patients Given Dexmedetomidine in Functional Endoscopic Sinus Surgery. *Annals of Otolaryngology & Laryngology* 2011; 120:586-592.
163. Lee J, Kim Y, Park C, Jeon Y, Kim D, Joo J, Kang H. Comparison between dexmedetomidine and remifentanil for controlled hypotension and recovery in endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2013; 122:421-426.
164. Wawrzyniak K, Kusza K, Cywinski JB, Burduk PK, Kazmierczak W. Premedication with clonidine before TIVA optimizes surgical field visualization and shortens duration of endoscopic sinus surgery - results of a clinical trial. *Rhinology*. 2013; 51:259-264.
165. Shams T, El Bahnasawe NS, Abu-Samra M, El-Masry R. Induced hypotension for functional endoscopic sinus surgery: A comparative study of dexmedetomidine versus esmolol. *Saudi J Anaesth*. 2013 Apr; 7(2):175-80.

166. Thwin M, Weitzel EK, McMains KC, Athanasiadis T, Psaltis A, Field J, Wormald PJ. Validating the use of report-derived Lund-MacKay scores. *Am J Rhinol Allergy*.2009; 23:33–35.
167. Abramson JH. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. Winpepi version 2.67. *Epidemiologic perspectives & Innovations* 2011, 8:1 doi: 10.1186/1742-5573-8-1. Consulted on Oct 2014 at <http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>.
168. Ahn HJ, Chung SK, Dhong HJ, Kim HY, Ahn JH, Lee SM, Hahm TS, Kim JK. Comparison of surgical conditions during propofol or sevoflurane anaesthesia for endoscopic sinus surgery. *Br J Anaesth*.2008; 100:50-54.
169. Mugni MG (2007) Clonidina versus fentanilo in epidural in Caesareanadvantages and disadvantages. Doctoral thesis. Universidad Nacional de Córdoba, Spain. Facultad de Ciencias Médicas. Córdoba. ID: 479553.
170. Rivera Palma LM, Morales Gaytan J, Villarreal Guzmán R A. Comparative trial between clonidine and propranolol in patients who are submitted to rhinoseptoplasty. *Rev Sanid Milit Mex*.1997; 51:218-221.
171. Athanasiadis T, Beule A, Embate J, Steinmeier E, Field J, Wormald PJ. Standardized video-endoscopy and surgical field grading scale for endoscopic sinus surgery: a multi-centre study. *Laryngoscope*.2008; 118:314-319.
172. Fanini D, Poglio M, Marci MC, Iovinelli G, Antenucci F. Oral premedication with clonidine as an alternative in dental practice. The effects on the pain threshold, blood pressure and salivary flow. *Minerva Stomatol*.1998; 47:453-464.
173. Simoni RF, Cangiani LM, Pereira AM, Abreu MP, Cangiani LH, Zemi G. Efficacy of intraoperative methadone and clonidine in pain control in the immediate postoperative period after the use of remifentanil. *Rev Bras Anesthesiol*.2009; 59:421-430.
174. Lobo DR, López-Cortijo C, de la Fuente R, Laguna D, Pinilla M, Górriz C (2003) Cirugía endoscópica nasosinusal: revisión de1093 casos. *Acta Otorrinolaringol Esp* 54:435–440.
175. Kaira G, Keir J, Tahery J (2009) Prevention of blood staining ofendoscopic tip during functional endoscopic sinus surgery: sleeve technique. *J Laryngol Otol* 123:1358–1359.
176. Mortuari G, Bahij J, Maetz B, Chevalier D (2008) Lund-Mackay score is predictive of bleeding in ethmoidectomy for nasal polyposis. *Rhinology* 46:285–288.
177. Grimes DA, Schulz KF (2002) Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 359:248–252.
178. Tirelli G, Birgarini S, Russolo M, Lucangelo U, Gullo A (2004) Total intravenous anaesthesia in endoscopic sinus-nasal surgery. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 24:137–144.
179. Pavlin JD, Colley PS, Weymuller EA Jr, Van Norman G, Gunn HC, Koerschgen ME (1999) Propofol versus isoflurane for endoscopic sinus surgery. *Am J Otolaryngol* 20:96–101.
180. Manola M, De Luca E, Moscillo L, Mastella A (2005) Using remifentanil and sufentanil in functional endoscopic sinus surgery to improve surgical conditions. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 67:83–86.

181. Pundir V, Pundir J, Georgalas CH, Fokkens W.J. Role of tranexamic acid in endoscopic sinus surgery-A systematic review and meta-analysis. *Rhinology* 2013; 51:291-297.
182. Poree LR, Guo TZ, Kingery WS, Maze M. The analgesic potency of dexmedetomidine is enhanced after nerve injury: a possible role for peripheral alpha2-451 adrenoceptors. *Anesth Analg*.1998; 87:941-948.
183. Wing LM, Reid JL, Davies DS, Dargie HJ, Dollery CT. Apparent resistance to hypotensive effect of clonidine. *Br Med J*.1977; 15; 1(6054):136-138.
184. Davies DS, Wing AM, Reid JL, Neill DM, Tippett P, Dollery CT. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of intravenous and oral clonidine. *Clin Pharmacol Ther*.1977; 21:593-601.
185. Degoute CS. Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs*.2007; 381 67:1053-1076.
186. Wawrzyniak K, Kusza K, Cywinski JB, Burduk PK, Kazmierczak W. Premedication with clonidine before TIVA optimizes surgical field visualization and shortens duration of endoscopic sinus surgery - results of a clinical trial. *Rhinology*.2013; 51:259-264.
187. Cardesín A, Pontes C, Rosell R, Escamilla Y, Marco J, Escobar MJ, Bernal-Sprekelsen M. Hypotensive anaesthesia and bleeding during endoscopic sinus surgery: an observational study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*.2014; 271:1505- 1511.
188. Mohseni M, Ebnesahidi A. The effect of oral clonidine premedication on blood loss and the quality of the surgical field during endoscopic sinus surgery: a placebo-controlled clinical trial. *J Anesth*.2011; 25:614-617.

10. ANEXO: Protocolo el ensayo clínico

Este anexo lleva numeración independiente.



Protocolo de estudio:

Ensayo clínico aleatorizado abierto para comparar el sangrado durante la cirugía endoscópica nasal tras anestesia hipotensiva con clonidina o remifentanilo.

ORL-CENS-2012

EudraCT 2011-005965-18

Promotor:

Servicio de Otorrinolaringología
Hospital de Sabadell
Corporació Sanitària Parc Taulí
Parc Taulí nº1, Sabadell 08208 (Barcelona)

Investigador principal y representante del promotor:

Alda Cardesín

Servicio de Otorrinolaringología
Hospital de Sabadell
Corporació Sanitària Parc Taulí

Centros participantes:

Hospital de Sabadell
Corporació Sanitària Parc Taulí

17 Enero 2012

1. Página de firmas

Con la firma del presente protocolo, los abajo firmantes declaran conocer el contenido del mismo y comprometerse a participar en el mismo, a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en la versión del protocolo aprobada por el CEIC y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Nombre	Filiación	Firma y fecha
Investigador principal y promotor:		
Dra. Alda Cardesín	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell	
Investigadores colaboradores:		
Dra. Caridad Pontes	Unidad de Farmacología Clínica – Servicio de Farmacia Corporació Sanitària Parc Taulí	
Dra. Coloma Moreno	Cap Funcional Fundació Parc Taulí Hospital de Sabadell	
Dr. Manuel Bernal	Jefe de Servicio de Otorrinolaringología Hospital Clinic de Barcelona	
Dr. Isam Alobid	Servicio de Otorrinolaringología Hospital Clinic de Barcelona	
Dra. Yolanda Escamilla	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell	
Dra. Sara Cardelús	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell	
Dra. Rosa Rosell	Jefe de Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell	
Dr. Bergues	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell	
Dr. Antón Aguilà	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell	
Dr. Juanjo Díaz	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell	
Dr. José Saiz	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell	
Dra. M ^a Ángeles Martínez	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell	
Dra. Morena Basso	Servicio de Anestesiología Hospital de Sabadell	
Dra. María José Escobar	Servicio de Anestesiología Hospital de Sabadell	
Dr. Joan Marco Valls	Servicio de Anestesiología Clínica del Vallès	
Dra. Caridad Libertad Cabrera Iglesias	Servicio de Anestesiología Clínica del Vallès	
Montse Llorc	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell. Enfermería	
Bienvenida Argany	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell. Enfermería	
Rita Gracia	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell. Auxiliar clínica	
Monitorización, gestión de datos y análisis estadístico		
Unidad de Farmacología Clínica – Servicio de Farmacia Corporació Sanitària Parc Taulí		

Índice

1.	Página de firmas.....	2
2.	Información General	5
2.1.	Título del estudio:	5
2.2.	Código de estudio:	5
2.3.	Organización administrativa y personal del estudio.....	5
2.4.	Centros participantes y Comités Éticos de Investigación Clínica concernidos.....	6
2.5.	Representante del promotor	6
2.6.	Calendario previsto.....	6
3.	Resumen del estudio.....	7
4.	Justificación.....	10
4.1.	Antecedentes: indicación estudiada.....	10
4.2.	Descripción de los productos en investigación.....	11
4.3.	Resumen de los riesgos conocidos y potenciales y los beneficios, en su caso, a seres humanos. 11	11
4.4.	Justificación de la selección de la dosis.....	11
5.	Medicamentos en investigación	12
5.1.	Nombre y descripción del medicamento en investigación.....	12
5.1.1.	Clonidina	12
5.1.2.	Remifentanilo.....	12
5.2.	Empaquetado y etiquetado	12
5.3.	Dosificación y administración	12
5.3.1.	Clonidina	12
5.3.2.	Remifentanilo hidrocloreuro.....	12
5.3.3.	Almacenamiento de los productos en investigación	12
5.3.4.	Dispensación de los productos en investigación	12
5.3.5.	Preparación y administración de los productos en investigación.....	12
5.4.	Duración prevista de la participación de los sujetos.....	13
5.5.	Recuento y conciliación de la medicación	13
6.	Objetivos del estudio	14
6.1.	Primario:	14
6.2.	Secundarios:.....	14
7.	Población en estudio.....	15
7.1.	Criterios de inclusión.....	15
7.2.	Criterios de Exclusión	15
7.3.	Criterios de retirada del estudio.....	15
7.3.1.	Retirada del tratamiento previsto en el protocolo.....	15
7.3.2.	Retirada del grupo de pacientes evaluables.....	15
8.	Diseño del estudio.....	17
8.1.	Diseño general del estudio.....	17
8.2.	Variable principal	17
8.3.	Variables secundarias.....	17
8.3.1.	Evaluaciones y desarrollo del estudio	18
8.3.2.	Parámetros de medida	18
8.4.	Medidas para minimizar el sesgo	20
8.4.1.	Asignación al azar.....	20
8.4.2.	Ciego del estudio.....	20
9.	Acontecimientos adversos	22
9.1.	Acontecimientos adversos	22
9.2.	Registro de los acontecimientos adversos.....	22
9.2.1.	Intensidad de los AAs.....	23
9.2.2.	Valoración de causalidad	23
9.2.3.	Otras variables de los AAs.....	23

9.3.	Acontecimientos adversos graves.....	23
9.4.	Acontecimientos adversos inesperados	24
9.5.	Tipo y duración del seguimiento de los sujetos después de los acontecimientos adversos	24
9.5.1.	Retiradas con motivo de acontecimientos adversos	25
9.5.2.	Comunicación de efectos adversos graves y reacciones adversas graves	25
10.	Análisis estadístico.....	26
10.1.	Descripción de los métodos estadísticos	26
10.1.1.	Datos demográficos y otras características basales.....	26
10.1.2.	Variables de eficacia	26
10.1.3.	Variables de seguridad.....	27
10.2.	Tamaño previsto de la muestra.....	27
10.3.	Nivel de significación	27
10.4.	Criterios para la finalización del ensayo.....	27
10.5.	Procedimiento de gestión de los datos faltantes.....	27
10.6.	Procedimientos para informar sobre cualquier desviación del plan estadístico.....	27
10.7.	Poblaciones de análisis	27
11.	Control de calidad y Garantía de Calidad	29
11.1.	Control de calidad.....	29
11.2.	Acceso directo a los datos / documentos fuente.....	29
12.	Ética	30
12.1.	Conducción ética del estudio.....	30
12.2.	Autorizaciones	30
12.3.	Consentimiento informado.....	30
13.	Gestión de datos y mantenimiento de registros.....	31
13.1.	Cuadernos de recogida de datos	31
13.2.	Base de datos del estudio	31
13.3.	Mantenimiento de registros y archivo.....	31
13.3.1.	Documentos esenciales y archivo del estudio.....	31
13.3.2.	Confidencialidad de los datos.....	32
14.	Financiación y seguros.....	33
14.1.	Financiación.....	33
14.2.	Seguro.....	33
15.	Informe y publicación de los resultados	34
15.1.	Informe final	34
15.2.	Publicación.....	34
16.	Referencias	35

2. Información General

2.1. Título del estudio:

Ensayo clínico aleatorizado abierto para comparar el sangrado durante la cirugía endoscópica nasal tras anestesia hipotensiva con clonidina o remifentanilo.

2.2. Código de estudio:

ORL-CENS-2012

EudraCT 2011-005965-18

2.3. Organización administrativa y personal del estudio

Investigador principal y promotor	
Alda Cardesín	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell Corporació Sanitària Parc Taulí
Investigadores colaboradores	
Caridad Pontes	Unidad de Farmacología Clínica – Servicio de Farmacia Corporació Sanitària Parc Taulí
Coloma Moreno	Cap Funcional Fundació Parc Taulí Hospital de Sabadell
Yolanda Escamilla Juanjo Díaz Antón Aguilà José Saiz Rosa Rosell Sara Cardelús M ^a Ángeles Martínez	Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Sabadell Corporació Sanitària Parc Taulí
Manuel Bernal Isam Alobid	Servicio de Otorrinolaringología Hospital Clínic de Barcelona
María José Escobar Morena Basso Joan Marco Valls Caridad Cabrera Iglesias	Servicio de Anestesiología Hospital de Sabadell Corporació Sanitària Parc Taulí /Clínica Valles
Montse Llort Bienvenida Argany Rita Gracia	Servicio de Otorrinolaringología. Hospital de Sabadell Enfermería

Montserrat Massague Pilar Baro	
-----------------------------------	--

2.4. Centros participantes y Comités Éticos de Investigación Clínica concernidos

Centros	CEICs
Hospital de Sabadell – Corporació Sanitària Parc Taulí	Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Parc Taulí Sabadell (CEIC de referencia)

2.5. Representante del promotor

Fundació Parc Taulí

2.6. Calendario previsto

Redacción de protocolo:	Enero 2012
Reclutamiento del primer paciente:	Marzo 2012
Seguimiento de pacientes:	Marzo 2012 - Abril 2013
Cierre de base de datos:	Junio 2013
Primera versión de informe:	Octubre 2013

3. Resumen del estudio

1. Promotor	Alda Cardesín Revilla
2. Título	Ensayo clínico aleatorizado abierto para comparar el sangrado durante la cirugía endoscópica nasal tras anestesia hipotensiva con clonidina o remifentanilo.
3. Código	ORL-CENS-2012 EudraCT 2011-005965-18
4. Investigadores 5. Centros	Hospital de Sabadell – Corporació Sanitària Parc Taulí: A. Cardesín, C. Pontes, C. Moreno, Y. Escamilla, R. Rosell, A. Aguilà, MJ. Escobar, M. Basso, J. Marco; C. Cabrera, S. Cardelús, M ^{ra} A. Martínez, J. Saiz, JJ. Díaz, Montse Llord, Bienvenida Argany, Rita Gracia, Montserrat Massague, Pilar Baro. Hospital Clínic de Barcelona: M. Bernal, I. Alobid
6. CEICs	CEIC Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí
7. Monitorización	Hospital de Sabadell – Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí
8. Fármacos	Experimental: clonidina Control : remifentanilo Vía de administración: ev Vía de administración: ev Dosis: clonidina de 1 a 1,5 microgramos/kg 20 minutos antes de iniciar la cirugía Dosis: perfusión continua remifentanilo durante la cirugía a razón de 0,1 a 0,2 microgramos /Kg./minuto.
9. Fase	Fase IV
10. Objetivos	Objetivo primario: <ul style="list-style-type: none"> • Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS), en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo mediante la estimación realizada con la escala de Boezaart del sangrado del campo quirúrgico modificada. Secundarios: <ul style="list-style-type: none"> • Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía CENS mediante la estimación de la cantidad de sangre aspirada durante la intervención en mL, según fórmula de corrección de hemoglobina en aspirado, en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo. • Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía CENS mediante la estimación de la intensidad del sangrado durante la cirugía por escalas subjetivas evaluadas por el cirujano, en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo. • Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía CENS mediante la estimación de la intensidad del sangrado durante la cirugía por escalas subjetivas evaluadas por el evaluador externo ciego a la identidad de los tratamientos administrados en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo. • Comparar la duración de la cirugía CENS y de la anestesia correspondiente en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo. • Comparar las complicaciones postoperatorias (hematoma o enfisema orbitarios, fístulas de líquido cefalorraquídeo, sangrado copioso, etc) tras la cirugía CENS en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo. • Comparar el tiempo hasta el alta del paciente tras la cirugía CENS en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo. • Validar la evaluación del estado del campo quirúrgico evaluado según la clasificación entre la escala Boezaart completa y reclasificada en sangrado escaso y copioso con la obtenida con la escala de Wormald.
11. Diseño	Ensayo clínico aleatorizado abierto para comparar el sangrado durante la CENS en pacientes que reciben anestesia hipotensiva con clonidina o remifentanilo, empleados en las condiciones habituales de uso según práctica clínica habitual.

	<p>El estudio será abierto para el anestesista, que será quien, una vez decidida la inclusión del paciente, procederá a asignar el tratamiento correspondiente mediante un sistema de sobres cerrados preparados conforme a una lista de asignación aleatoria estratificada por tipo e cirugía. La evaluación de la variable principal será realizada por el cirujano que opere al paciente, si bien se hará una segunda valoración ciega por evaluadores externos en base a la grabación en vídeo de la intervención.</p> <p>La duración del seguimiento de los pacientes será de 1 día para la evaluación de la cirugía, y hasta el primer control ambulatorio para el seguimiento clínico de los pacientes aproximadamente al cabo de 1 semana de la intervención.</p>
12. Patología	Cirugía endoscópica nasosinusal en pacientes con sinusitis crónica y/o poliposis nasal
13. Valoración	<p>Variable principal: Sangrado del campo quirúrgico evaluado mediante la escala de Boezaart cada 60 minutos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grado 1: Condiciones cadavéricas que requieren de mínima succión. • Grado 2: Sangrado mínimo que requiere de succión infrecuente. • Grado 3: Sangrado activo que requiere de succión frecuente. • Grado 4: El sangrado cubre el campo quirúrgico después de retirar la succión y antes de que el instrumento pueda ser maniobrado. • Grado 5: Sangrado no controlado. Sangrado por fuera de la nariz al retirar la succión. <p>Se realizará un promedio de la puntuación en la escala de Boezaart a distintos tiempos y se reclasificará en una variable dicotómica de sangrado escaso (puntuaciones iguales o inferiores a 2) y sangrado copioso (puntuaciones superiores a 2) para el análisis principal del estudio.</p> <p>Variables secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimación del sangrado intraoperatorio estimado en mililitros, donde la pérdida de sangre en ml se calcula como $Hba (g dl^{-1}) \times V (ml) / Hbm (g dl^{-1})$ • Valoración del sangrado, tanto por el cirujano como por un evaluador ciego a partir de la grabación en video de las intervenciones, cada 60 minutos, mediante escalas: <ul style="list-style-type: none"> • Escala analógica visual (EVA) de intensidad del sangrado del campo operatorio • Escala de Boezaart • Escala de Wormald • Duración de la cirugía, definida como tiempo desde el inicio de la intervención por parte del cirujano hasta el taponamiento nasal. • Duración de la anestesia, definida como tiempo desde el inicio de la inducción hasta la extubación del paciente. • Complicaciones postoperatorias, Q y anestesia • Duración del ingreso hospitalario • Evaluación en la visita de seguimiento ambulatoria al cabo de aproximadamente 1 semana del sangrado y/o complicaciones tardías postoperatorias. • Proporción de pacientes con AAs posteriores al tratamiento en cada grupo de asignación • Proporción de pacientes con AAs con sospecha de relación con la medicación del estudio en cada grupo de tratamiento
14. Población en estudio	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientes mayores de 18 años y menores de 65 años que vayan a ser sometidos a CENS por patología sinusal crónica; primaria o secundaria, ya sea por poliposis nasal o por sinusopatía crónica infecciosa. ▪ Pacientes con criterios ASA I, II o III. ▪ Pacientes que otorguen su consentimiento informado. <p>Criterios de Exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientes con contraindicaciones para someterse a la intervención quirúrgica CENS o al tratamiento anestésico utilizado en la práctica clínica habitual para la cirugía CENS ▪ Pacientes con trastornos de la coagulación, o que reciban tratamiento con medicamentos antiagregantes o anticoagulantes.

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientes con historia previa de arteriopatía coronaria o trastornos del ritmo (taquiarritmias cardíacas o bloqueos). ▪ Pacientes que en el momento de la intervención presenten signos de hipovolemia, hipotensión severa, o signos de fallo cardíaco. ▪ Antecedente de accidente vascular cerebral ▪ Pacientes en tratamiento crónico con bloqueantes adrenérgicos o bloqueantes de los canales del calcio que en el momento de la intervención no hayan superado un periodo de blanqueo apropiado (mínimo de 7 semividas de eliminación). ▪ Pacientes en los que se considere que la participación en el estudio puede suponer un perjuicio clínico, en opinión del médico responsable del cuidado del paciente. <p>Nº de sujetos Se estima que un tamaño de muestra de 21 pacientes por grupo permitirá detectar diferencias clínicamente relevantes entre los grupos del 40% en la proporción de pacientes con sangrado escaso, con una protección frente al error de tipo 1 del 5% y una protección frente al error de tipo 2 del 20%. Asumiendo un desgaste de la muestra en torno al 10%, se prevé incluir en el estudio un total de 46 pacientes</p>
15. Duración del tratamiento	La duración del seguimiento de los pacientes será de 1 día para la evaluación de la cirugía, y hasta el primer control ambulatorio para el seguimiento clínico de los pacientes aproximadamente al cabo de 1 semana de la intervención.
16. Calendario del estudio	<p>Fecha prevista inicio: Marzo 2012</p> <p>Período inclusión: Marzo 2012 – Marzo 2013</p> <p>Período seguimiento: 1 semana</p> <p>Fecha prevista finalización: Abril 2013</p>

4. Justificación

4.1. Antecedentes: indicación estudiada

Los senos paranasales son cavidades aéreas situadas en el esqueleto craneofacial, comunicadas con las fosas nasales y recubiertas por mucosa de tipo respiratorio. La sinusitis es causada por un seno bloqueado, inflamado o infectado. Los síntomas como la obstrucción nasal, rinorrea, anosmia, cacosmia, dolor facial y cefalea influyen significativamente en la calidad de vida de estos pacientes.

La mayoría de los pacientes mejora sin tratamiento o con tratamientos con antibióticos, gotas nasales, o sprays nasales. En ocasiones pueden producirse complicaciones de la sinusitis, siendo las más frecuentes las oculares, intracraneales y locales como la osteomielitis. Algunos pacientes necesitan una cirugía, sobre todo en casos de sinusitis crónica, poliposis, sinusitis severa o en complicaciones de esta.

Con respecto al tratamiento quirúrgico, actualmente se utiliza el abordaje endoscópico nasal (CENS) que minimiza la morbilidad con respecto a las cirugías abiertas convencionales. Esta aproximación es muy utilizada hoy en día, aunque dependiente de que las condiciones del campo quirúrgico a la hora de la intervención así lo permitan.^(1,2)

La presencia de sangrado significativo en el campo quirúrgico es un factor crítico en el potencial de éxito o fracaso de la CENS. Cuando ocurre sangrado significativo, se dificulta el reconocimiento de las referencias anatómicas y de las rutas de drenaje de los senos paranasales. Si el paciente tiene inflamación significativa de los senos por infección crónica, presencia de infección o residuos fúngicos, o la asociación de enfermedades como en la triada de Vidal, (asociación de asma, poliposis nasal y sinusitis), el incremento de la vascularización contribuye con frecuencia a un sangrado más copioso.⁽³⁾ Si el cirujano debe manipular un instrumento en el campo quirúrgico después de que la anatomía está cubierta con sangre se incrementa el riesgo de complicaciones. Por lo tanto es necesario optimizar el campo quirúrgico y, al hacerlo, facilitar la cirugía tanto como sea posible.

Para un control adecuado del sangrado intraoperatorio se han ido adoptando diversas maniobras, como la elevación de la cabeza de los pacientes, la inyección de adrenalina en la mucosa nasal, el tratamiento antibiótico preoperatorio o el uso de esteroides, que han sido sugeridos y estudiados como medidas para disminuir el tamaño de los pólipos y la vascularización en el momento de la cirugía.⁽⁴⁻¹²⁾

Entre las diversas maniobras, se ha descrito que los agentes anestésicos también pueden influir en el volumen de la pérdida de sangre y la condición del campo quirúrgico a través de su acción hipotensora o vasodilatadora.

La medicación ideal para la hipotensión controlada debe ser mínimamente tóxica, mantener la autorregulación cerebrovascular, no alterar el funcionamiento cardíaco, debe tener efecto a corto plazo y ser de fácil valoración. En estas cirugías se emplean en la práctica clínica habitual anestésicos de tipo derivado opiode como fentanilo, remifentanilo y alfentanilo, así como sedantes como el propofol, agentes relajantes musculares no despolarizantes como rocuronio, y dexametasona como profilaxis de náuseas y vómitos.⁽¹³⁻²²⁾

Asociados a estos fármacos se pueden administrar agentes hipotensores como IECAs, nitroglicerina o bloqueantes beta-adrenérgicos, con objeto de evitar el sangrado copioso intraoperatorio, manteniendo una situación sostenida y estable de hipotensión controlada.

El presente estudio propone comparar dos de las pautas anestésicas empleadas en la práctica clínica habitual:

- Una basada en derivados opioides,
- Una que incluye la administración preoperatoria de clonidina

4.2. Descripción de los productos en investigación

La clonidina es un agonista alfa2-adrenérgico derivado imidazólico que actúa reduciendo la descarga simpática periférica. La estimulación de receptores pre sinápticos alfa2- provoca la disminución de la liberación de NA en el SNC. Tiene un efecto analgésico intrínseco y produce sedación y ansiolisis preoperatorios. Las ventajas potenciales de la utilización de pautas anestésicas que incluyan clonidina son una mayor estabilidad hemodinámica intraoperatoria, la atenuación de la respuesta simpático-adrenal a la laringoscopia e intubación traqueal, una reducción de los requerimientos intraoperatorios de agentes anestésicos y menor dolor postoperatorio.

Por su parte, el remifentanilo es un anestésico, agonista selectivo de los receptores opiáceos μ , de inicio de acción rápido y de corta duración de efecto. El remifentanilo está aprobado como analgésico para ser utilizado durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general. ⁽²³⁻²⁵⁾

En diversas observaciones clínicas previas publicadas y en el estudio realizado por nuestro grupo (datos aún no publicados) se ha propuesto que la clonidina podría cumplir mejor que los derivados opioides con las características de las condiciones anestésicas deseables en estas circunstancias, de modo que su utilización reduciría el sangrado intraoperatorio y facilitaría la realización de la cirugía. Hasta el momento, no obstante, no existe ningún trabajo publicado que muestre evidencias comparativas sobre la eficacia de distintos fármacos en la CENS para mantener la hipotensión controlada durante toda la intervención. ⁽²⁶⁻³⁷⁾

El objetivo es comparar las posibles diferencias en términos del sangrado intraoperatorio y las complicaciones postoperatorias derivadas del mismo en la cirugía CENS. Las conclusiones de este estudio serían de importante relevancia clínica y el impacto asistencial sería generalizado ya que se pueden generalizar los resultados en esta cirugía y explorar su utilidad en otros tipos de cirugía de la misma especialidad y fuera de ella, que podrían beneficiarse de estos hallazgos.

4.3. Resumen de los riesgos conocidos y potenciales y los beneficios, en su caso, a seres humanos.

Los riesgos conocidos y potenciales de la participación en el ensayo clínico son los mismos de la práctica clínica asistencial, puesto que se propone la comparación de dos pautas que en la práctica clínica habitual se utilizan de forma indistinta en los pacientes objeto de estudio

4.4. Justificación de la selección de la dosis

Tanto el remifentanilo como la clonidina se utilizan desde hace tiempo de forma rutinaria en el mantenimiento anestésico durante las intervenciones CENS, con pautas de administración estandarizadas que forman parte de las guías y protocolos del centro.

Se propone en este estudio hacer una comparación sistemática de las pautas empleadas conforme a la práctica clínica habitual, para evaluar si alguna de ellas proporciona ventajas en cuanto al sangrado y la simplificación de la intervención quirúrgica respecto de la otra.

Por lo tanto la selección de las dosis se ha realizado aplicando los estándares ya existentes implementados rutinariamente en la práctica clínica asistencial.

5. Medicamentos en investigación

Puesto que se trata de un ensayo abierto y con productos empleados según sus condiciones de uso en la práctica clínica habitual, se emplearán los productos tal como se dispensan en la práctica clínica habitual por los Servicios de Farmacia de los hospitales participantes.

5.1. Nombre y descripción del medicamento en investigación

5.1.1. Clonidina

Clonidina: clonidina solución inyectable, 0,15 mg / mL

5.1.2. Remifentanilo

Remifentanilo hidrocloreto: Polvo de color blanco a blanquecino para concentrado para solución inyectable o perfusión

5.2. Empaquetado y etiquetado

No se realizará un envasado específico para el estudio.

5.3. Dosificación y administración

La pauta anestésica de base consistirá en una pauta de inducción balanceada basada en propofol a dosis de 4 mg/Kg y fentanilo a dosis de 2-3 microgramos /Kg, a la que se añadirá un relajante muscular no despolarizante a dosis ajustada por peso en función del fármaco empleado, dexametasona 4mg como profilaxis de náuseas y vómitos, y opcionalmente podrá emplearse midazolam según criterio clínico. En todos los pacientes mantenimiento con sevoflurano.

A esta pauta estandarizada se añadirán, según asignación aleatoria, uno de los dos siguientes tratamientos.

5.3.1. Clonidina

Se administrará una dosis única de 1 a 1,5 microgramos/kg 20 minutos antes de iniciar la cirugía, administrado mediante un suero de 500cc inicial.

Esta pauta corresponde a la pauta empleada en la práctica clínica habitual.

5.3.2. Remifentanilo hidrocloreto

Se administrará una perfusión continua durante la cirugía a razón de 0,1 a 0,2 microgramos /Kg./minuto.

Esta pauta corresponde a la pauta empleada en la práctica clínica habitual.

5.3.3. Almacenamiento de los productos en investigación

No se realizará un almacenaje específico para el estudio.

5.3.4. Dispensación de los productos en investigación

No se realizará una dispensación específica para el estudio.

5.3.5. Preparación y administración de los productos en investigación

No se realizará un almacenaje específico para el estudio.

5.4. Duración prevista de la participación de los sujetos

Los sujetos participarán en el estudio desde su evaluación pre-quirúrgica hasta la primera visita de control post-quirúrgico; en concreto, su participación recibiendo la medicación del estudio se limitará al periodo de duración de la intervención quirúrgica.

Se estima que la visita de control posterior se realizará aproximadamente 1 semana después de la intervención, según disponibilidad de consulta y práctica clínica habitual.

5.5. Recuento y conciliación de la medicación

Se valorará la administración de los fármacos en estudio a partir de los registros intraoperatorios de anestesia. Puesto que la medicación es la de práctica clínica habitual, no se realizará una conciliación de medicación específica.

6. Objetivos del estudio

6.1. Primario:

- Comparar sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS), en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo mediante la estimación realizada con la escala de Boezaart del sangrado del campo quirúrgico modificada.

6.2. Secundarios:

- Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía CENS mediante la estimación de la cantidad de sangre aspirada durante la intervención en mL, (según fórmula de corrección de Hb) en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo.
- Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía CENS mediante la estimación de la intensidad del sangrado durante la cirugía por escalas subjetivas evaluadas por el cirujano, en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo.
- Comparar el sangrado del campo quirúrgico durante la cirugía CENS mediante la estimación de la intensidad del sangrado durante la cirugía por escalas subjetivas evaluadas por el evaluador externo ciego a la identidad de los tratamientos administrados en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo.
- Comparar la duración de la cirugía CENS y de la anestesia correspondiente en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo.
- Comparar las complicaciones postoperatorias (hematoma o enfisema orbitarios, fístulas de líquido cefalorraquídeo, sangrado copioso, etc) tras la cirugía CENS en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo.
- Comparar el tiempo hasta el alta del paciente tras la cirugía CENS en pacientes que reciben tratamiento anestésico hipotensivo basado en clonidina o en remifentanilo.
- Validar la evaluación del estado del campo quirúrgico evaluado según la clasificación entre la escala Boezaart completa y reclasificada en sangrado escaso y copioso con la obtenida con la escala de Wormald.

7. Población en estudio

7.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años y menores de 65 años.
- Pacientes con criterios ASA I, II o III.
- Pacientes que vayan a ser sometidos a CENS por patología sinusal crónica; primaria o secundaria, ya sea por poliposis nasal o por sinusopatía crónica infecciosa.
- Pacientes que otorguen su consentimiento informado.

7.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes con contraindicaciones para someterse a la intervención quirúrgica CENS.
- Pacientes con contraindicaciones para someterse al tratamiento anestésico utilizado en la práctica clínica habitual para la cirugía CENS
- Pacientes con trastornos de la coagulación.
- Pacientes que reciban tratamiento con medicamentos antiagregantes o anticoagulantes.
- Pacientes con historia previa de arteriopatía coronaria o trastornos del ritmo (taquiarritmias cardiacas o bloqueos).
- Antecedente de accidente vascular cerebral
- Pacientes que en el momento de la intervención presenten signos de hipovolemia, hipotensión severa, o signos de fallo cardíaco.
- Pacientes en tratamiento crónico con bloqueantes adrenérgicos o bloqueantes de los canales del calcio que en el momento de la intervención no hayan superado un periodo de blanqueo apropiado (mínimo de 7 semividas de eliminación).
- Pacientes en los que se considere que la participación en el estudio puede suponer un perjuicio clínico, en opinión del médico responsable del cuidado del paciente.

7.3. Criterios de retirada del estudio

7.3.1. Retirada del tratamiento previsto en el protocolo

- Pacientes que retiren su consentimiento informado, o en caso de imposibilidad de opinión por su estado clínico, cuyos representantes legales o familiares cercanos hayan retirado su consentimiento informado para participar en el estudio.
- Pacientes en los que se compruebe el día de la intervención que no cumplen con los requisitos de protocolo previos a la cirugía, o si la recogida de datos es incompleta para poder evaluar su elegibilidad.

7.3.2. Retirada del grupo de pacientes evaluables

- En aquellos pacientes en los que durante la cirugía se tengan que utilizar otros fármacos que previsiblemente pueden alterar los resultados del estudio se interrumpirá la pauta de tratamiento prevista, pero se recogerán igualmente sus datos para el análisis por intención de tratar.

- Pacientes en los que en la revisión en video no sea posible para nueva valoración del campo quirúrgico, se considerarán como no evaluables aunque se recogerán igualmente sus datos para el análisis por intención de tratar.

8. Diseño del estudio

8.1. Diseño general del estudio

Ensayo clínico aleatorizado abierto comparativo para comparar el sangrado durante la cirugía endoscópica nasal tras anestesia hipotensiva con clonidina o remifentanilo, empleados en las condiciones habituales de uso según práctica clínica habitual.

La duración del seguimiento de los pacientes será de 1 día para la evaluación de la cirugía y hasta el primer control ambulatorio para el seguimiento clínico de los pacientes aproximadamente al cabo de 1 semana de la intervención.

8.2. Variable principal

La variable principal será la escala de Boezaart de sangrado del campo quirúrgico, donde los grados de la escala Boezaart quedan definidos de la siguiente manera:

Grado 1: Condiciones cadavéricas que requieren de mínima succión.

Grado 2: Sangrado mínimo que requiere de succión infrecuente.

Grado 3: Sangrado activo que requiere de succión frecuente.

Grado 4: El sangrado cubre el campo quirúrgico después de retirar la succión y antes de que el instrumento pueda ser maniobrado.

Grado 5: Sangrado no controlado. Sangrado por fuera de la nariz al retirar la succión.

Se realizará un promedio de la puntuación en la escala de Boezaart a distintos tiempos y se reclasificará en una variable dicotómica de sangrado escaso (puntuaciones iguales o inferiores a 2) y sangrado copioso (puntuaciones superiores a 2) para el análisis principal del estudio.

8.3. Variables secundarias

Se evaluarán como variables secundarias las siguientes:

- La estimación del sangrado intraoperatorio estimado en mililitros mediante la cantidad de sangre recogida durante la intervención al succionar el campo quirúrgico, aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{Pérdida de sangre en ml: } Hb_a \text{ (g dl}^{-1}\text{) } \times V \text{ (ml)} / Hb_m \text{ (g dl}^{-1}\text{)}$$

Donde:

Hb_a es el hematocrito del aspirado del campo quirúrgico expresado en g dl^{-1}

V es el volumen del aspirado del campo quirúrgico expresado en mililitros

Hb_m es el hematocrito promedio del paciente, considerando el hematocrito preoperatorio y el hematocrito postoperatorio expresado en g dl^{-1}

- Valoración del sangrado, tanto por el cirujano como por un evaluador ciego a partir de la grabación en video de las intervenciones, cada 60 minutos, mediante escalas:
 - Escala analógica visual (EVA) de intensidad del sangrado del campo operatorio
 - Escala de Boezaart
 - Escala de Wormald

- Duración de la cirugía, definida como tiempo desde el inicio de la intervención por parte del cirujano hasta el taponamiento nasal.
- Duración de la anestesia, definida como tiempo desde el inicio de la inducción hasta la extubación del paciente.
- Valoración de la escala de Lund-Mackay previa a la cirugía
- Complicaciones postoperatorias, quirúrgicas y anestésicas
- Duración del ingreso hospitalario
- Evaluación en la visita de seguimiento ambulatoria al cabo de aproximadamente 1 semana del sangrado y/o complicaciones tardías postoperatorios.

8.3.1. Evaluaciones y desarrollo del estudio

El seguimiento de los pacientes será el mismo que se realiza de forma habitual, según práctica clínica, a excepción de la realización de una determinación de hematocrito al final de la cirugía que se realizará únicamente con motivo del estudio y con objeto de poder cuantificar el sangrado intraoperatorio.

8.3.2. Parámetros de medida

Se evaluarán los siguientes datos

8.3.2.1. Características basales de los pacientes

Edad, género, peso, talla.

Patología previa y comorbilidades:

- Asma, intolerancia a la aspirina
- Insuficiencia renal, hepática o cardíaca previas
- Inmunosupresión
- Neoplasia
- Diabetes Mellitus
- Trastornos de la coagulación

Tratamiento farmacológico habitual

Patología sinusal motivo de la intervención (poliposis nasal o sinusitis crónica)

Patología primaria o secundaria, poliposis nasal, grado de poliposis (del I al IV), infecciones.

Categoría de riesgo anestésico según la American Society of Anesthesiologists (ASA)

Presencia de criterios de inclusión y exclusión

8.3.2.2. Datos sobre el curso intraoperatorio

Sangrado intraoperatorio, según las siguientes variables:

1. La cantidad de sangre recogida durante la intervención al succionar el campo quirúrgico.

$$\text{Pérdida de sangre en ml: } Hb(\text{g dl-1}) \times V (\text{ml}) / Hbm (\text{g dl-1})$$

2. Escala de Boezaart de sangrado del campo quirúrgico, evaluada cada 60 minutos

Grado 1: Condiciones cadavéricas que requieren de mínima succión.

Grado 2: Sangrado mínimo que requiere de succión infrecuente.

Grado 3: Sangrado activo que requiere de succión frecuente.

Grado 4: El sangrado cubre el campo quirúrgico después de retirar la succión y antes de que el instrumento pueda ser maniobrado.

Grado 5: Sangrado no controlado. Sangrado por fuera de la nariz al retirar la succión.

Se realizará un promedio de la puntuación en la escala de Boezaart a distintos tiempos y se reclasificará en una variable dicotómica de sangrado escaso (puntuaciones iguales o inferiores a 2) y sangrado copioso (puntuaciones superiores a 2) para el análisis principal del estudio.

3. Escala analógica visual (EVA) de 10 mm no acotada para medir la sensación subjetiva del cirujano de la intensidad del sangrado del campo operatorio durante los 60 minutos previos, desde “sin sangrado” a “máximo sangrado posible”. Esta variable será analizada de la misma manera también a partir de la visualización de los vídeos grabados durante la cirugía por cirujano ciego a la identidad de los tratamientos recibidos.
 4. Escala de Wormald de sangrado del campo quirúrgico, evaluada por el cirujano y por el evaluador ciego, referida al momento de máximo sangrado durante los 60 minutos previos
 - 0: Sin sangrado
 - 1: 1-2 puntos de exudado* (no hay sangre en el esfenoides).
 - 2: 3-4 puntos de exudado* (no hay sangre en el esfenoides).
 - 3: 5-6 puntos de exudado* (ligera acumulación de sangre en el esfenoides).
 - 4: 7-8 puntos de exudado* (moderada acumulación de sangre en el esfenoides; se llena después de 90 segundos).
 - 5: 9-10 puntos de exudado* (el esfenoides se llena después de 60 segundos).
 - 6: > 10 puntos de exudado, que obscurece la superficie (el esfenoides se llena de 40 a 60 segundos).
 - 7: Sangrado leve de toda la superficie quirúrgica con acumulación moderada de sangre en el espacio posnasal (el esfenoides se llena en 40 segundos).
 - 8: Sangrado moderado de toda la superficie quirúrgica con acumulación moderada de sangre en el espacio posnasal (el esfenoides se llena en 30 segundos).
 - 9: Sangrado moderadamente severo con acumulación rápida de sangre en el espacio posnasal (el esfenoides se llena en 20 segundos).
 - 10: Sangrado severo con la cavidad nasal que se llena rápidamente (el esfenoides se llena en un tiempo <10 segundos).
- Variables de control hemodinámico: Tensión arterial sistólica y diastólica, Tensión arterial media y frecuencia cardíaca, medidas cada 15 minutos. CO2 final.
 - Duración de la cirugía, definida como tiempo desde el inicio de la intervención por parte del cirujano hasta el taponamiento nasal.
 - Duración de la anestesia, definida como tiempo desde el inicio de la inducción hasta la extubación del paciente.

8.3.2.3. Datos de seguridad

- Proporción de pacientes con AAs posteriores al tratamiento en cada grupo de asignación
- Proporción de pacientes con AAs con sospecha de relación con la medicación del estudio en cada grupo de tratamiento

8.4. Medidas para minimizar el sesgo

8.4.1. Asignación al azar

Durante el periodo de selección, los pacientes serán identificados por un número único de identificación que incluirá la letra C (de “cribaje”) y un número secuencial de inicio a partir de 500.

Se asignará un número de aleatorización a cada paciente elegible en el momento de su aleatorización en el estudio, mediante la asignación de una letra (S para los pacientes con sinusitis, P para los pacientes con poliposis) y el número secuencial de asignación, que irá del 0 al 80.

Se creará un juego de sobres identificados con la identificación del estrato de asignación (indicación de la cirugía) y numerados con los números de aleatorización consecutivos correspondientes. Se generarán sobres en exceso para prever la posibilidad de inclusión de un número mayor de pacientes en cada tipo de cirugía.

Una vez el paciente haya sido considerado elegible, el cirujano lo comunicará al anestésista, quien asignará al paciente el número de aleatorización más bajo disponible. Este número se anotará en la lista de asignación de pacientes y el anestésista procederá a la apertura del sobre de asignación. La identidad del tratamiento asignado se anotará en el cuaderno de recogida de datos y en la hoja de anestesia.

El código de aleatorización será producido y editado por la Unidad de Farmacología Clínica de la Corporació Sanitària Parc Taulí.

Se generarán dos copias del código de aleatorización; una copia se guardará en el archivo maestro del estudio del promotor.

Una copia adicional estará disponible en la Unidad de Farmacología Clínica de la Corporació Sanitària Parc Taulí, donde se utilizará para preparar los sobres de asignación de acuerdo con el código de aleatorización. Una vez preparados los sobres, se procederá a guardar y lacrar el código de aleatorización, que será mantenido de forma segura en la Unidad de Farmacología Clínica. Esta copia será entregada a los responsables del análisis estadístico una vez declarado el cierre de la base de datos del estudio.

8.4.2. Ciego del estudio

El estudio será abierto para el anestésista, que será quien, una vez decidida la inclusión del paciente, procederá a asignar un número al mismo. Una vez asignado el número, el anestésista abrirá el sobre correspondiente, firmando y fechando el sobre. Una vez comprobado el tratamiento asignado, procederá a anotarlo en la lista de asignación de pacientes, y a administrar la anestesia correspondiente. El sobre abierto será cerrado y archivado de nuevo en lugar seguro.

El anestésista procurará no compartir la información sobre la anestesia asignada y administrada con el cirujano, si bien a efectos de diseño se considerará que el cirujano NO es ciego a la identidad de los tratamientos.

El evaluador externo del grado de sangrado mediante observación de la intervención grabada en video será ciego a la identidad de los tratamientos administrados.

9. Acontecimientos adversos

9.1. Acontecimientos adversos

Un acontecimiento adverso (AA) se define como cualquier suceso perjudicial en un paciente al que se le administra un producto farmacéutico durante la realización de un ensayo clínico. Un AA puede ser cualquier signo, síntoma o enfermedad adversa y no intencionada que aparece o empeora y que se asocia temporalmente con el uso de un producto en investigación.

El AA puede ser cualquiera de los siguientes:

- Una nueva enfermedad,
- Una exacerbación de un signo o un síntoma de la condición subyacente en tratamiento o de una enfermedad concomitante,
- No relacionado con la participación en el ensayo clínico o un efecto de la medicación de estudio o el fármaco comparador, o
- Una combinación de una o más de las anteriores.

El término “acontecimiento adverso” no implica relación causal con la medicación del estudio. La exacerbación de una condición/enfermedad preexistente se define como ocurrencia más frecuente o como un incremento de la gravedad de la condición pre-existente/enfermedad durante el estudio. Los procedimientos invasivos o la cirugía programada o electiva para las condiciones pre-existentes que no han empeorado no constituyen AAs. Sin embargo, cualquier complicación que aparezca durante una cirugía planeada o electiva constituye un AA (si el efecto cumple el criterio de gravedad, como una prolongación de la hospitalización, se considerará un acontecimiento adverso grave o AAG). Las condiciones que motivan cirugía no planificada se considerarían AAs.

Cuando un AA aparece después de la obtención del consentimiento informado por escrito, pero antes de que se administre la primera dosis de la medicación del estudio, el AA se considerará como un AA previo al tratamiento. Sólo se registrarán los AA previos al tratamiento que sean graves y se consideren relacionados con los procedimientos del estudio.

Un AA que aparece durante el periodo que va desde que el paciente recibe su primera dosis del tratamiento en estudio hasta su salida del estudio se considerará como un AA posterior al tratamiento; recogerán todos los AAs posteriores al tratamiento.

9.2. Registro de los acontecimientos adversos

Los pacientes serán monitorizados durante el estudio para la detección de AA. En cada visita del estudio el investigador interrogará al paciente acerca de la aparición de acontecimientos indeseados que puedan haber ocurrido desde la visita anterior y anotará cualquier tratamiento concomitante.

Las condiciones previas que empeoran durante el estudio deben registrarse como AAs. Pueden convertirse en AAGs si cumplen uno de los criterios de gravedad descritos más adelante.

Los AAs no graves y/o las alteraciones de laboratorio se resumirán al final del estudio, en el momento del informe final.

El investigador/es deben registrar todos los AA en la página de AAs del CRD.

9.2.1. Intensidad de los AAs

El término “intenso” se utiliza para describir la intensidad de un efecto. Un acontecimiento intenso puede tener una importancia médica relativamente menor, como una cefalea grave. Esto no es lo mismo que cuando hablamos de un AA grave. El término “grave” sirve como guía para definir las obligaciones regulatorias de comunicación. La intensidad de los AAs se asignará siguiendo las definiciones siguientes:

Leve: El paciente es consciente de los síntomas pero son tolerados fácilmente o no precisan ningún tratamiento específico.

Moderado: El paciente presenta una molestia que interfiere con su actividad habitual, y/o la condición precisa tratamiento específico.

Intenso: El paciente está incapacitado para el trabajo o para realizar sus actividades habituales, y/o el acontecimiento requiere medidas terapéuticas significativas.

9.2.2. Valoración de causalidad

La relación del acontecimiento con la medicación del estudio debe ser determinada por el investigador siguiendo los siguientes criterios

No valorable: No se puede juzgar el acontecimiento porque la información es insuficiente o contradictoria y no puede ser completada o verificada.

No relacionado: El acontecimiento lo más probable es que esté producido por otros factores como la condición clínica del paciente, enfermedades intercurrentes o fármacos concomitantes y no sigue un patrón de respuesta conocido al fármaco del estudio o la relación temporal del acontecimiento con la administración del fármaco del estudio hace la relación causal improbable.

Posiblemente relacionado: El acontecimiento sigue una secuencia temporal razonable desde el tiempo de administración de la medicación y/o sigue un patrón de respuesta al fármaco del estudio conocido, pero podría haber sido producido por otros factores como la condición clínica del paciente, enfermedades intercurrentes o tratamientos concomitantes.

Probablemente relacionado: El acontecimiento sigue una secuencia temporal desde el momento de la administración del fármaco, y/o sigue un patrón de respuesta conocido a la medicación del estudio y no puede ser explicado de forma razonable por otros factores como la condición clínica del paciente, enfermedades intercurrentes o tratamientos concomitantes.

9.2.3. Otras variables de los AAs

Las medidas tomadas se clasificarán como ninguna, interrupción de la medicación del estudio, modificación de la dosis, necesidad de medicación concomitante, necesidad de procedimientos u otros.

El resultado del acontecimiento a la resolución o en el momento del último seguimiento se registrará como acontecimiento resuelto, resuelto con secuelas, en curso o muerte.

9.3. Acontecimientos adversos graves

Es responsabilidad del investigador determinar la gravedad de un AA. Un AAG es cualquier AA que aparece a cualquier dosis y que:

- Causa la muerte

- Conlleva un riesgo para la vida (referido a cualquier AA que, tal como ocurre, pone al paciente en riesgo de muerte inmediata; no se refiere a un AA que hipotéticamente podría haber causado la muerte si hubiera sido más intenso)
- Requiere hospitalización o la prolonga (nota: ésto no incluye hospitalización debida a una condición pre-existente que no haya incrementado su gravedad)
- Causa una discapacidad/incapacidad persistente o significativa
- Constituye una anomalía congénita/defecto de nacimiento en el hijo del paciente
- Es importante desde el punto de vista medico*

*Un AA importante desde el punto de vista medico es un acontecimiento medico que puede no conllevar en si mismo un riesgo para la vida, o causar la muerte o requerir hospitalización, pero puede poner en riesgo al paciente o requiere una intervención para prevenir que uno de las situaciones mencionadas anteriormente.

Ejemplos de estos acontecimientos médicos incluyen el broncoespasmo alérgico que requiere tratamiento intensivo en urgencias o domiciliario, las discrasias sanguíneas, o cuadros de convulsiones que no precisan ingreso.

9.4. Acontecimientos adversos inesperados

Es responsabilidad del promotor determinar la esperabilidad de un AA.

Una reacción adversa inesperada es una reacción adversa, la naturaleza o la severidad de la cual no es consistente con la información del producto existente hasta el momento (p.e. última versión del manual del investigador para productos en investigación o última versión de la ficha técnica para un producto autorizado).

En caso de reacción adversa grave, y para valorar la necesidad potencial de comunicación urgente, se realiza una valoración inicial de si la reacción es esperada o no considerando cualquiera de las dos opciones de tratamiento. Si la reacción cumple el criterio de comunicación inmediata se abrirá el ciego, sólo para el paciente en cuestión. Después de desvelar el ciego para el paciente en cuestión, se valorará de nuevo si se trata de una reacción inesperada o no de acuerdo con la identidad del tratamiento.

9.5. Tipo y duración del seguimiento de los sujetos después de los acontecimientos adversos

Todos los AAs (tanto los graves como los no graves) deben documentarse y seguirse hasta su resolución o estabilización o hasta agotar todos los intentos para determinar su resolución. El investigador deberá pedir según su criterio todas las pruebas complementarias necesarias para monitorizar la resolución de dichos acontecimientos. Siempre que sea posible, se obtendrá una muestra para análisis de farmacocinética.

Los AAs no relacionados con el producto estudiado o el protocolo, no requieren seguimiento médico posterior por parte del investigador. Las sospechas de reacciones adversas que están como mínimo posiblemente relacionadas con la medicación del estudio o con la participación en el estudio serán seguidas por el investigador hasta la desaparición o la estabilización de los síntomas.

Si el investigador considera que es preciso, se puede prescribir medicación concomitante al paciente y/o puede ser remitido para una exploración adicional por un especialista en el campo del AA.

9.5.1. Retiradas con motivo de acontecimientos adversos

Los pacientes pueden ser retirados del estudio en cualquier momento. Los pacientes retirados del estudio debido a un AA ya sea grave o no, deben ser sometidos a seguimiento por parte del investigador hasta que se determine el resultado clínico del AA. Cualquier paciente que experimente un AA puede ser retirado del estudio en cualquier momento según criterio del investigador. Los AAs deben ser registrados en la página correspondiente del CRD y debe monitorizarse la evolución del paciente hasta que se resuelva el AA. El monitor del estudio debe ser informado.

9.5.2. Comunicación de efectos adversos graves y reacciones adversas graves

El investigador debe comunicar al Promotor todos los AAGs **inmediatamente tras tener conocimiento del acontecimiento**. El promotor debe mantener registros detallados de todos los AAGs que hayan sido comunicados por el investigador(es). Todos los AAGs deben ser seguidos hasta su resolución, con documentación proporcionada en un formulario de seguimiento de AAG.

Para aquéllos AAGs calificados como sospechas de reacción adversa grave, el promotor valorará si son esperables, y se comunicarán a las agencias reguladoras y los comités éticos concernidos si lo requieren las normativas vigentes y de acuerdo con los requerimientos de comunicación urgente en la unión Europea.

El promotor debe garantizar que toda la información relevante acerca de las **sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas** que son fatales o ponen en riesgo la vida del paciente se registran y comunican según los requerimientos a las autoridades competentes de los estados miembros implicados y a los comités éticos implicados tan pronto como sea posible y, en ningún caso más tarde de **7 días** del conocimiento del caso por parte del promotor; se comunicará la información relevante sobre el seguimiento dentro de 8 días adicionales. Todas las otras **sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas** deberán ser comunicadas de la misma forma tan pronto como sea posible pero con un máximo de **15 días** desde el primer conocimiento por parte del promotor. El promotor también deberá informar a todos los investigadores si es necesario.

Una vez al año durante el ensayo clínico, el promotor proporcionará a las autoridades correspondientes y a los comités éticos un listado de todas las sospechas de reacciones adversas graves que hayan sucedido durante este periodo y un informe sobre la seguridad de los pacientes.

10. Análisis estadístico

10.1. Descripción de los métodos estadísticos

El análisis estadístico se realizará siguiendo los principios especificados en la International Conference on Harmonisation (ICH) Topic E9 (CPMP/ICH/363/96).

A continuación se presenta un resumen del enfoque general del análisis estadístico. Antes de que la base de datos se declare cerrada estará disponible un plan de análisis estadístico detallado.

Para la descripción de las variables cuantitativas se usarán métodos estadísticos descriptivos, incluyendo número de valores perdidos, número de valores válidos su rango observado, media, mediana, desviación estándar in intervalo de confianza del 95% para la media.

Para la descripción de las variables cualitativas se presentarán número de valores perdidos y válidos, frecuencia y porcentaje de cada nivel de la variable.

Las variables ordinales se describirán a la vez como cualitativas y cuantitativas.

Para los datos cualitativos (datos categóricos o nominales), incluyendo variables primarias de seguridad y secundarias de seguridad y eficacia, los tratamientos se compararán con la prueba exacta de Fisher.

Para variables cuantitativas, generalmente se asumirá la normalidad y la homogeneidad de varianzas de los residuales del modelo, y se compararán los datos entre grupos usando un análisis de la variancia (ANOVA). Podrán realizarse ajustes por valores basales cuando exista justificación para ello.

10.1.1. Datos demográficos y otras características basales

Se realizará una estadística descriptiva de las características basales de los dos grupos de tratamiento, conforme a lo descrito en el apartado de métodos estadísticos.

10.1.2. Variables de eficacia

10.1.2.1. Variable principal

Se comparará entre los dos tratamientos la valoración del grado de sangrado del campo operatorio, mediante un promedio de la puntuación en la escala de Boezaart a distintos tiempos que se reclasificará en una variable dicotómica de sangrado escaso (puntuaciones iguales o inferiores a 2) y sangrado copioso (puntuaciones superiores a 2) para el análisis principal del estudio. La comparación se realizará mediante una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenzel considerando la indicación de la cirugía (sinusitis o poliposis).

10.1.2.2. Otras variables

El resto de variables se compararán con intención exploratoria, mediante la prueba de chi al cuadrado, de Fisher o de Cochran-Mantel-Haenzel estratificada, según proceda, para variables dicotómicas, y un análisis de la covarianza (ANCOVA) para variables cuantitativas, según proceda. Las variables de evaluación de sangrado a distintos tiempos se analizarán para cada tiempo y también para su valor promedio durante la intervención. Al tratarse de análisis exploratorios, no se realizarán ajustes por multiplicidad de análisis.

10.1.3. Variables de seguridad

Se describirán los acontecimientos adversos por grupo de tratamiento, codificados mediante la clasificación MedDRA. Se describirán por relación causal, intensidad y gravedad. Se harán listados individuales de casos.

El resto de variables se describirán siguiendo los criterios generales de análisis descritos en la sección de eficacia.

10.2. Tamaño previsto de la muestra

La variable principal del estudio es la proporción de pacientes con sangrado escaso o copioso según la evaluación de la escala Boezaart modificada. Según datos observacionales previos, la proporción de pacientes sometidos a CENS con valoración de sangrado escaso mediante esta escala puede estar en torno al 75% tras anestesia con clonidina, y en torno al 35% tras anestesia con remifentanilo o fentanilo (datos no publicados).

Se estima que un tamaño de muestra de 21 pacientes por grupo permitirá detectar diferencias clínicamente relevantes entre los grupos del 40% en la proporción de pacientes con sangrado escaso, con una protección frente al error de tipo 1 del 5% y una protección frente al error de tipo 2 del 20%.

Asumiendo que puede existir un desgaste de la muestra en torno al 10%, se prevé incluir en el estudio un total de 23 pacientes por grupo, 46 pacientes en total. La asignación será estratificada según la indicación de la cirugía, considerando que al menos un 25% de la muestra corresponda a sinusitis.

10.3. Nivel de significación

El nivel de significación usado será de $\alpha=0.05$ para todas las pruebas.

10.4. Criterios para la finalización del ensayo

No se ha previsto ningún análisis intermedio para este estudio. Por ello no existe criterio estadístico para la interrupción prematura del ensayo.

Se define como final del estudio la realización de la última visita del último paciente incluido en el estudio.

10.5. Procedimiento de gestión de los datos faltantes

No se ha previsto ninguna asignación de datos para la gestión de datos perdidos o faltantes.

10.6. Procedimientos para informar sobre cualquier desviación del plan estadístico

Todos los datos inesperados se revisarán durante el proceso de revisión a ciegas. Después del proceso de revisión ciega, y antes de abrir el ciego, se elaborará un plan estadístico definitivo, en el que se detallará cada variable y se explicarán todas las desviaciones del protocolo con respecto a los métodos estadísticos previstos.

10.7. Poblaciones de análisis

Todos los pacientes aleatorizados se tendrán en cuenta en el informe estadístico, con la excepción de aquellos que retiren su consentimiento informado y manifiesten expresamente que retiran su permiso para emplear sus datos.

Población por Intención de Tratar:

Todos los pacientes que se asignen de manera aleatoria se incluirán en la población por intención de tratar (ITT). Los pacientes incluidos en la población por ITT se tendrán en cuenta para el análisis principal de eficacia y para los análisis de seguridad principales y secundarios.

Población Por Protocolo:

La población por protocolo (PP) se definirá como aquellos pacientes incluidos en la población ITT y a los que se les administre como mínimo una dosis de la medicación del estudio, sin desviaciones mayores del protocolo que puedan tener un impacto en las valoraciones principales del estudio. Estas desviaciones serán valoradas durante la revisión de los datos previa al cierre de la base de datos. Esta población se empleará en análisis de sensibilidad de los resultados.

11. Control de calidad y Garantía de Calidad

11.1. Control de calidad

Se realizará una monitorización de los datos recogidos y de la conducción del estudio por parte de personal designado por el promotor y especialmente entrenado en las normas de Buena Práctica Clínica.

11.2. Acceso directo a los datos / documentos fuente

El monitor o monitores del estudio tendrán acceso a los datos originales y documentos fuente del estudio con el fin de realizar la verificación de los mismos.

El estudio podrá ser revisado y auditado a instancias del promotor, del centro donde se realice la investigación o por las autoridades sanitarias que así lo requieran.

En el caso de que se realice una auditoría del estudio, los auditores que la realicen, así como también las autoridades sanitarias que puedan requerirlo con finalidades reguladoras relacionadas con el estudio, pueden también tener acceso a los datos de la paciente.

12. Ética

12.1. Conducción ética del estudio

Este estudio será llevado a cabo respetando estrictamente los principios éticos de la investigación biomédica y la legislación vigente en los países en los que se lleve a cabo.

Todo el personal participante en el presente estudio se compromete a seguir, durante la realización del mismo, las Normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).

12.2. Autorizaciones

Se obtendrá y documentará la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente al centro participante antes de iniciar el estudio en el mismo.

Se obtendrá y documentará la aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios antes de iniciar el estudio.

El investigador será el interlocutor del CEIC correspondiente a su centro en todo lo referente al presente estudio. Mantendrá informado al CEIC de la evolución del estudio en el centro y de las posibles incidencias y modificaciones menores que acontezcan.

Cualquier modificación relevante al protocolo después de la aprobación de éste deberá recibir aprobación expresa del CEIC y la Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios antes de su implementación, salvo que concurren circunstancias de riesgo para los sujetos participantes, en cuyo caso se implementarán de inmediato en espera de las aprobaciones correspondientes.

12.3. Consentimiento informado

El Investigador se responsabilizará de suministrar a cada paciente una hoja de información sobre el producto experimental y los objetivos, métodos, beneficios previsibles y riesgos potenciales del estudio, la cual deberá ser leída por el paciente. El investigador comentará personalmente la información con el paciente, en un lenguaje e idioma que le sean comprensibles. El investigador deberá explicar a los pacientes que son totalmente libres de rechazar su participación en el estudio o de abandonarlo en cualquier momento y por cualquier motivo.

Asimismo el investigador se responsabilizará de obtener el consentimiento informado por escrito de cada uno de los pacientes participantes antes de proceder a cualquier procedimiento médico propio del estudio. El paciente anotará su nombre, firmará y fechará de forma manuscrita el documento, del cual recibirá una copia. El investigador será responsable de que no participe ningún paciente en el estudio sin haber obtenido previamente su consentimiento voluntario por escrito.

13. Gestión de datos y mantenimiento de registros

13.1. Cuadernos de recogida de datos

Por cada paciente incluido en el estudio se cumplimentará un cuaderno de recogida de datos o CRD. Esto es de aplicación también para los pacientes que no finalicen el seguimiento completo previsto en el ensayo.

Todos los cuadernos de recogida de datos deberán ser rellenados de forma legible por personal debidamente autorizado a ello mediante la hoja de registro de firmas. Los errores se deberán tachar pero no borrar, añadiéndose al margen la corrección debidamente firmada y fechada por el investigador o persona autorizada.

El investigador deberá guardar una copia completa de cada cuaderno de recogida de datos durante el periodo y en las condiciones establecidos en el siguiente apartado.

13.2. Base de datos del estudio

Para facilitar el análisis estadístico, se creará una base de datos informatizada en la que se grabarán la integridad de los datos procedentes de los CRD, de modo que se cree una réplica exacta de la información contenida en los mismos.

Se realizará un plan de gestión de datos antes del inicio de la definición de la base de datos en el que se detallará el proceso de grabación y los controles de errores y consistencia que se realizarán sobre los datos grabados. Se generará un diccionario de variables en el que se detallará la correspondencia entre los datos contenidos en el CRD y las variables de la base de datos, así como las codificaciones empleadas y el significado de los valores grabados.

En caso de inconsistencias o errores en los datos, se generarán solicitudes de aclaración destinadas a los investigadores para su verificación o corrección, que se tratarán de manera equivalente a los CRDs.

El acceso a la base de datos estará restringido al Gestor de datos (diseño, entrada y depuración de datos) y al personal encargado de la transcripción de datos (entrada de datos).

Previamente a la declaración de base de datos definitiva se realizará una comprobación de la consistencia de los valores de los criterios de inclusión / no inclusión, de las evaluaciones clínicas, de los resultados de exploraciones complementarias, de las fechas de visita, del cumplimiento, de la medicación prohibida, de los acontecimientos adversos, de la información sobre abandonos y de la evaluación de eficacia.

Se declarará una base de datos definitiva que se registrará con firma y fecha. Se conservarán dos copias protegidas contra escritura de la misma, y se generarán listados en papel de las variables contenidas en la base de datos para su archivo. La base de datos definitiva se destinará al análisis estadístico.

13.3. Mantenimiento de registros y archivo

13.3.1. Documentos esenciales y archivo del estudio

Toda la documentación esencial del ensayo clínico será archivada en un fichero maestro del estudio, cuya conservación segura e íntegra se asegurará por el tiempo requerido según la legislación vigente y a disposición de la autoridad que lo solicite. Esta documentación incluirá:

- Protocolo de trabajo (versión definitiva) y enmiendas.

- Modelos de todas las versiones empleadas de hoja de información y formulario de consentimiento informado
- Permisos de los CEIC
- Autorizaciones de las Autoridades Sanitarias
- Curriculum vitae de todo el personal participante en el estudio
- Lista de asignación aleatoria y códigos de asignación de tratamientos
- Cuadernos de Recogida de Datos individuales
- Documentación relativa a los procedimientos de monitorización del estudio
- Documentación de la base de datos del estudio y base de datos definitiva.
- Documentación de la gestión de datos y solicitudes de aclaraciones.
- Análisis estadístico.
- Notificaciones de Acontecimientos Adversos
- Informe final
- Certificados de auditorías
- Procedimientos Normalizados de Trabajo aplicados en el estudio
- Financiación del estudio y pagos a los investigadores
- Correspondencia

13.3.2. Confidencialidad de los datos

El investigador debe asegurar el derecho a la intimidad de los pacientes y debe proteger su identidad frente a terceras partes no autorizadas. El monitor del estudio podrá tener acceso a la identidad y datos del paciente en relación con los procedimientos de monitorización del estudio.

El investigador mantendrá actualizada una lista de identificación de pacientes con la correspondencia entre el nombre, número de historia clínica y el número o código de identificación del paciente para el ensayo clínico, que conservará junto con los formularios de consentimiento informado de los pacientes en un archivo único en el centro. No debe constar el nombre completo del paciente en ningún otro apartado de los cuadernos de recogida de datos o documentación del estudio. Al final del estudio una copia de dicha lista en la que se ocultarán los nombres de los pacientes se incluirá en el archivo maestro del estudio.

En el caso de que se realice una auditoría del estudio, los auditores que la realicen, así como también las autoridades sanitarias que puedan requerirlo con finalidades reguladoras relacionadas con el estudio, pueden también tener acceso a los datos de la paciente.

Todos los participantes en este proyecto de investigación se comprometen expresamente a no divulgar la identidad de los enfermos tratados y a respetar las reglas de la confidencialidad referente a los datos e información a los que tienen acceso al participar en el ensayo.

Los datos personales recogidos y almacenados con motivo del presente estudio serán tratados conforme a lo especificado en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

14. Financiación y seguros

14.1. Financiación

El proyecto cuenta con una financiación parcial dentro del programa de Becas Taulí de Investigación. No existen otras fuentes previstas de financiación para el proyecto.

14.2. Seguro

Las dos intervenciones comparadas constituyen en este momento opciones indistintas de tratamiento anestésico en la práctica clínica habitual de los pacientes e indicaciones que se propone estudiar. La única interferencia del estudio en la práctica clínica rutinaria consiste en la asignación al azar a una u otra de las pautas anestésicas, y la realización de un hematocrito postoperatorio que se realiza en ocasiones pero no de rutina.

El hecho de que el anestesista no sea ciego a la medicación asignada evita que existan complicaciones derivadas del desconocimiento de la medicación administrada en el manejo intraoperatorio de los pacientes.

Todos los demás procedimientos médicos son idénticos a los realizados en la práctica habitual, por lo que se considera que no existe un incremento de riesgo debido a la participación en el estudio

A pesar de ello, puesto que la asignación aleatoria supone una intervención experimental, el promotor dispone de un seguro contratado con la compañía Zurich seguros que cubre los conceptos y compensaciones establecidos en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

15. Informe y publicación de los resultados

15.1. Informe final

Se realizará un informe final del estudio considerando todos los pacientes incluidos en el mismo. Esto será de aplicación también en caso de finalización prematura del estudio por cualquier causa.

Se enviará un informe final del estudio al Comité Ético de Investigación Clínica de referencia, así como a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

15.2. Publicación

El promotor velará por la publicación de los resultados del estudio. El promotor coordinará la publicación del estudio en su totalidad y se velará por la aplicación de las normas de autoría correspondientes en base a las instrucciones incluidas en las normas “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals; Ethical Considerations in the Conduct and Reporting of Research: Authorship and Contributorship.”

Todos los resultados del estudio son de la propiedad exclusiva del Promotor. Los investigadores se comprometen a no publicar total ni parcialmente los resultados del presente estudio sin el acuerdo expreso y escrito del Promotor.

16. Referencias

1. Lobo R, Lopez Cortijo C, de la fuente R. et al. Cirugía endoscópica nasosinusal: revisión de 1093 casos. *Acta otorrinolaringol Esp.* 2003; 54:435-440.
2. Thwin M, Weitzel E, Athanasiadis E, Psaltis AJ, Field J BF, Wormald PJ. Validating the use of report-derived Lund-MacKay scores. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 2009; 23(1):33-35.
3. Kaira G, Keir J, Tahery J. prevention of blood staining of endoscopic tip during FESS: sleeve technique. *J Laryngol otol* 2009; 123:1358-9.
4. Nair S, Collins M, Hung P et al. The effect of beta-blocker premedication on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 2004; 114:1042-6.
5. Moshaver A, Lin D, Pinto R et al. The hemostatic and hemodynamic effects of epinephrine during endoscopic sinus surgery: a randomized clinical trial. *Arch otolaryngol head neck Surg* 2009; 135:1005-9.
6. Yang JJ, Jil Q, Wang ZY et al. Local anesthesia for functional endoscopic sinus surgery employing small volumes of epinephrine-containing solutions of lidocaine produces profound hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:1471-6.
7. Javer AR, Gheriani H, mechor B, et al. Effect of intraoperative injection of 0,25% bupivacaine with 1:200,00 epinephrine on intraoperative blood loss in FESS.
8. PJ Wormald. El campo quirúrgico en la cirugía endoscópica sinusal. *Cirugía endoscópica nasal*. Ed: Amolca 2009. 2ª ED.
9. Mortuarire G, Bahij J, Maetz B et al. Lund-Mackay score is predictive of bleeding in ethmoidectomy for nasal polyposis. *Rhinology* 2008;46:285-8.
10. Cannon CR. Video documentation of endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1989, 101:629-32.
11. Athnasiadis T, Beule A, Embate J, Steinmeier E, Field J, Wormald PJ. Standardized video-endoscopy and surgical field grading scale for endoscopic sinus surgery: a multi-centre study. *Laryngoscope* 2008 Feb; 118 (2):314-9.
12. Yanagisawa E. The use of video in ENT endoscopy: its value in teaching. *Ear Nose Throat* 1994; 73:754-63.
13. Turan G, Dincer E, Ozgultekin A et al. Comparación de la dexmedetomidina, remifentanilo y esmolol en la anestesia hipotensora controlada. *El diario de internet de Anestesiología* 2008; vol 17, nº2.
14. Boezaart AP, van der merwe J, Coetzee A. Comparison of sodium nitroprusiade-and esmolol- induced controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery. *Can J Anaesth* 1995;42:373-6.
15. Wormald PJ, van Renen G, Perks J et al. The effect of the total intravenous anesthesia compared with inhalational anesthesia on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2005, Sept-Oct;19(5):514-20.

16. Leopold H, Eberhart MD, Benedikt J. Intravenous Anesthesia provides Optimal Surgical Conditions During Microscopic and Endoscopic Sinus Surgery. *Laryngoscope* 2003;113:1369-1373.
17. Rathjen T, Bockmühl U, Greim CA. Modern anesthesiologic concepts supporting paranasal sinus surgery. *laryngorhinootologie* 2006; 85:20-3.
18. Sivaci R, Yilmaz MD, Balci C, et al. Comparison of propofol and sevoflurane anesthesia by means of blood loss during endoscopic sinus surgery. *Saudi med* 2004;25:1995-8.
19. Gilbey P, Kukuev Y, Samet A, et al. The quality of the surgical field during functional endoscopic sinus surgery—the effect of the mode of ventilation—a randomized, prospective, double-blind study. *Laryngoscope* 2009;119:2449-53.
20. Tirelli G, Bigarini S, Russo M et al. Total intravenous anaesthesia in endoscopic sinus-nasal surgery. *Acta otorhinolaringol Ital* 2004; 24:137-44.
21. Ahn HJ, Chung SK, Dhong HJ et al. Comparación de las condiciones quirúrgicas durante la anestesia con propofol o sevoflurano para la cirugía endoscópica de senos. *British J of anesthesia* 2008; 100:50-4.
22. Degoute CS. Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs* 2007; 67:1053-76.
23. Degoute CS, Ray MJ, Manchon M et al. Remifentanyl and controlled hypotension; comparison with nitroprusside or esmolol during tympanoplasty. *Can J Anesth* 2001; 48:20-7.
24. Richa F, Yazigi A, Sleilaty G et al. Comparación entre la dexmedetomidina y remifentanilo para la hipotensión controlada durante la timpanoplastia. *Revista Europea de Anestesiología* 2008; 25:369-374.
25. Eberthar LH, Kussin A, Amdt C, et al. Effect of a balanced anaesthetic technique using desflurane and remifentanyl on surgical conditions during microscopic and endoscopic sinus surgery. *Rhinology* 2007; 45:72-8.
26. Guglielminotti J, Descraques C, Petitmaire S, Almenza L, Grenapin O, Mantz J. Effects of premedication on dose requirements for propofol; comparison of clonidine and hydroxyzine. *Br J Anaesth*. 1998;80:733-6
27. Welfringer P, Manel J, Garric J. Clonidine premedication and isoflurane anesthesia to reduce bleeding in otologic surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992; 11:125-31.
28. Marchal JM, Gomez-Luque A, Martos-Crespo F, et al. Clonidine decreases intraoperative bleeding in middle ear microsurgery. *Acta Anesthesiol Scand* 2001;45:627-33.
29. Toivonen J, Kaukinen S. Clonidine premedication: a useful adjunct in producing deliberate hypotension. *Acta anesthesiol Scand* 1990;34:653-7.
30. Bergendahl H, Lönnqvist PA, Eksborg S. Clonidine in paediatric anaesthesia: review of the literature and comparison with benzodiazepines for premedication. *Acta Anaesthesiol scand* 2006;50:135-43.
31. Beninger FG, Pritchard SJ. Clonidine in the management of blood pressure during rhytidectomy. *Anesthet Surg J*. 1998;18:89-94.
32. Woodcock TE, Millard RK, Dixon J et al. Clonidine premedication for isoflurane-induced hypotension. Sympathoadrenal responses and a computer-controlled assessment of the vapour requirement. *Br J Anesth* 1998;60:388-94.

33. Fanini D, Poglio M, Marci MC et al Oral premedication with clonidine as an alternative in dental practice. the effects on the pain threshold, blood pressure and salivary flow. *Minerva Stomatol* 1998; 47:453-64.
34. Simoni RF, Cangiani LM, Pereira AM, et al. Efficacy of intraoperative methadone and clonidine in pain control in the immediate postoperative period after the use of remifentanil. *Rev Bras Anesthesiol* 2009; 59:421-430.
35. Rivera P, Marina I, Morales G et al. Estudio comparativo con clonidina y propanolol en pacientes que se operen de rinoplastia. *Rev. sanid mil* 1997; 51:218-21.
36. Mugni ,M. Clonidina vs fentanilo in epidural in caesarean:advantages and disvantages. *Cordoba* 2007;41:28. (tesis doctoral)
37. Mohseni M, Ebnesahidi A. The effect of oral clonidine premedication on blood loss and the quality of the surgical field during endoscopic sinus surgery: a placebo-controlled clinical trial. *J Anesth.* 2011 Aug; 25(4):614-7.