

INTRODUCCIÓN

PERMEABILIDAD NASAL

MÉTODOS DE EXPLORACIÓN

HISTORIA

La insuficiencia, deficiencia o dificultad respiratoria nasal es uno de los síntomas que con más frecuencia se encuentra el otorrinolaringólogo en la práctica diaria.

Pronto se tuvo conciencia que una exploración anatómica de la nariz no permitía la correcta evaluación funcional de la misma. Las nuevas técnicas de exploración (tomografía computerizada, resonancia nuclear magnética, fibroendoscopia...) aportan una información anatómica detallada, pero a menudo, y de forma paradójica, estos hallazgos no se ajustan con la sensación subjetiva del paciente sobre el grado de ventilación nasal. Ello se explicaría por la compleja fisiología de la nariz, su complicada anatomía y por las delicadas relaciones que debe mantener con las leyes físicas (dinámica de fluidos) responsables de la aerodinámica nasal.

La necesidad de encontrar una medida objetiva de la permeabilidad nasal que permita evidenciar el grado de insuficiencia ha preocupado desde siempre. A lo largo de la historia de la medicina se han desarrollado distintos métodos, pudiéndose diferenciar entre métodos directos y métodos indirectos.

Los métodos indirectos no miden el flujo nasal, ni las resistencias nasales ni las presiones; si no que infieren, suponen y deducen la permeabilidad nasal a partir de fenómenos que se producen en relación con la presencia o consecuencia de la obstrucción nasal.

Uno de los métodos más antiguos y ampliamente utilizado es el método higrométrico. Es un método indirecto que estudia la permeabilidad nasal midiendo, de diversas maneras, la cantidad de vapor de agua del aire espirado. Es un método útil por cuanto es rápido, sencillo de realizar y permite comparar una fosa nasal con otra. Pero démonos cuenta que no da información real del flujo sino de la humedad del aire espirado, el cual no es constante y que depende de muchas otras variables y no exclusivamente de las resistencias nasales propiamente dichas. Son varios los autores implicados en el desarrollo de esta técnica (74-76), destacando de entre ellos J.L. Glatzel.

Los métodos directos, por contra sí miden las resistencias nasales de forma directa, el más usado es la rinomanometría:

Tal y como se desprende del artículo de Williams (77) el padre de la rinomanometría anterior fue Franke, quien midió los cambios de presión intranasal utilizando un modelo de nariz con dos tubos paralelos. Un año más tarde Kayser (78) estableció las bases de la rinomanometría posterior, al medir la presión aérea a través de las fosas nasales y midiendo el flujo con una oliva colocada en faringe.

Ambos autores cometieron un error parecido, desconsiderando las leyes físicas que gobiernan la dinámica de fluidos. Desde entonces han sido múltiples los autores que han modificado y mejorado este sistema de medición, acompañados de los avances tecnológicos (79-84).

Existen otros métodos alternativos a la rinomanometría como técnica directa de medición de las resistencias nasales como la espirometría, pletismografía corporal o la medida de la presión intratorácica. Una característica común a todas estas técnicas es que determinan la resistencia nasal por sustracción de la resistencia total en la respiración bucal, de la resistencia total en la respiración nasal.

RINOMANOMETRÍA

La rinomanometría se define como el estudio de las resistencias de las vías aéreas a nivel de las fosas nasales. Clement ⁽⁸⁵⁾ la define como la medida de la permeabilidad de las fosas nasales.

El comité de Estandarización de la rinomanometría se refiere a la rinomanometría como la técnica de medida del flujo aéreo nasal y de las presiones durante la respiración; siendo, tal y como reconoce este comité, el método más fisiológico, práctico y sencillo.

Todas las definiciones son válidas, puesto que la rinomanometría se fundamenta en la medición del volumen de aire corriente por unidad de tiempo (flujo), que depende de la diferencia de presiones entre dos puntos (coana y vestíbulo nasal) y de la resistencia ofrecida al paso del aire (resistencia nasal).

La formulación matemática de esta relación es: $Q = P/R$

En donde: Q: flujo

P: diferencia de presiones

R: resistencia

Existen diferentes modos de medir las resistencias nasales, el flujo aéreo nasal y las presiones respiratorias, es decir, tenemos distintos métodos de rinomanometría. Se pueden dividir en:

- 1.- Rinomanometría anterior
 - a.- rinomanometría anterior activa
 - b.- rinomanometría anterior pasiva

- 2.- Rinomanometría posterior

1.- La rinomanometría anterior se fundamenta en que tanto el captador de presiones como el del flujo se sitúan a nivel de las narinas.

1.a.- En la rinomanometría anterior activa, el paciente de forma activa inspira y expira aire por la nariz.

Se puede hacer utilizando una pieza o sonda nasal por cada narina, de forma que por una se mide la presión y por la otra el flujo aéreo.

Tiene su principal inconveniente en la deformación del ostium por la pieza nasal. Ello se supera si se utiliza, como en nuestro caso, una mascarilla facial. En este caso una de las narinas se excluye, se sella herméticamente con una cinta adhesiva, a través de la cual se coloca el captador de presiones y el flujo se mide a campo abierto por una conexión con la mascarilla. Este sistema tiene como ventaja que no deforma el ostium. Tiene su máximo inconveniente en el perfecto encaje de la mascarilla facial, que de no ser así facilitaría la fuga de aire, quedando desvirtuado el registro.

La rinomanometría anterior activa no es posible cuando el paciente presenta una perforación septal.

1.b.- En la rinomanometría anterior pasiva se administra un flujo de aire conocido y constante a través de una oliva colocada en una fosa nasal y se registra las presiones inducidas por la resistencia nasal al paso de dicho flujo. La determinación se hace en apnea y con la boca abierta.

Tiene sus inconvenientes en que no se trata de un estudio dinámico y en la dificultad de realización, puesto que hay personas con problemas para mantener la apnea. Al igual que la rinomanometría anterior activa tampoco se puede realizar en el caso de perforación septal.

2.- En la rinomanometría posterior el paciente respira por ambas fosas nasales dentro de una máscara donde se mide el flujo mientras se mide la presión nasofaríngea por un tubo en la boca.

Tiene como ventajas que se puede realizar a pesar de que el paciente presente una perforación septal y no se deforman las narinas. Tiene de inconveniente que es muy laboriosa, que al enfermo le cuesta, a menudo mucho, adaptarse a tener el captador en la boca y que no se pueda estudiar cada fosa por separado.

Existen pues, diferentes métodos rinomanométricos, con unas u otras ventajas, pero el Comité Internacional para la Estandarización de la Rinomanometría ⁽⁸⁶⁾, recomendó en 1983 el uso de la rinomanometría anterior activa, con máscara facial, y así mismo fijó las normas para su realización.

RINOMANOMETRÍA ANTERIOR ACTIVA INFORMATIZADA

La rinomanometría anterior activa informatizada nos ofrecerá el registro simultáneo del flujo aéreo nasal y de la presión diferencial (diferencia de presiones entre la rinofaringe y medio ambiente) tanto en la fase inspiratoria como en la espiratoria y asimismo nos permitirá calcular la resistencia nasal.

El equipo básico para la rinomanometría informatizada consta de:

.- Mascarilla facial y una pieza nasal para la fosa o en su defecto dos piezas nasales para sendas fosas.

La colocación de las olivas en la ventana nasal, comporta problemas por la inevitable deformación que provocan; ello es causa de rinomanogramas falsos. Por ello es más aconsejable la utilización de la mascarilla facial en la cual la presión se registra por un tubo en la fosa nasal correctamente sellada y el flujo se mide a campo abierto con un neumotacómetro unido a la mascarilla.

.- Neumotacómetro. Transformará las variaciones de flujo en variaciones de presión.

.- Manómetro diferencial para el flujo. Convertirá la diferencia de presiones registradas por el neumotacómetro en variaciones eléctricas.

La mejor manera de asegurar el hermetismo del sistema es que el tubo para medir el diferencial de presión con el manómetro diferencial salga a través del neumotacómetro.

.- Manómetro diferencial para la presión. Es un segundo manómetro de idénticas características que el anterior, y se utiliza para convertir las variaciones de presión de la fosa respecto al interior de la máscara (o en su defecto, respecto a la fosa estudiada) en señal eléctrica.

.- Microprocesador. Computador dotado con una serie de dispositivos electrónicos que almacenan, gestionan, procesan y envían información.

.- Convertidor. El microprocesador solamente trabaja con señales numéricas, con lo cual es necesario pasar la señal analógica a valores discretos. El circuito apropiado para ello es el convertidor.

.- Impresora.

Todos los equipos rinomanométricos deben ser calibrados periódicamente, debido a las alteraciones que, por el uso y el tiempo, pueden ocurrir en los circuitos electrónicos y elementos mecánicos del sistema.

Se requiere principalmente una calibración dinámica del neumotacómetro y del transductor de presión. Para calibrar el neumotacómetro se utiliza un rotámetro y para la calibración del transductor de presión un manómetro de agua.

El flujo para una determinada presión es el valor medio para esta presión de diferentes ciclos respiratorios consecutivos.

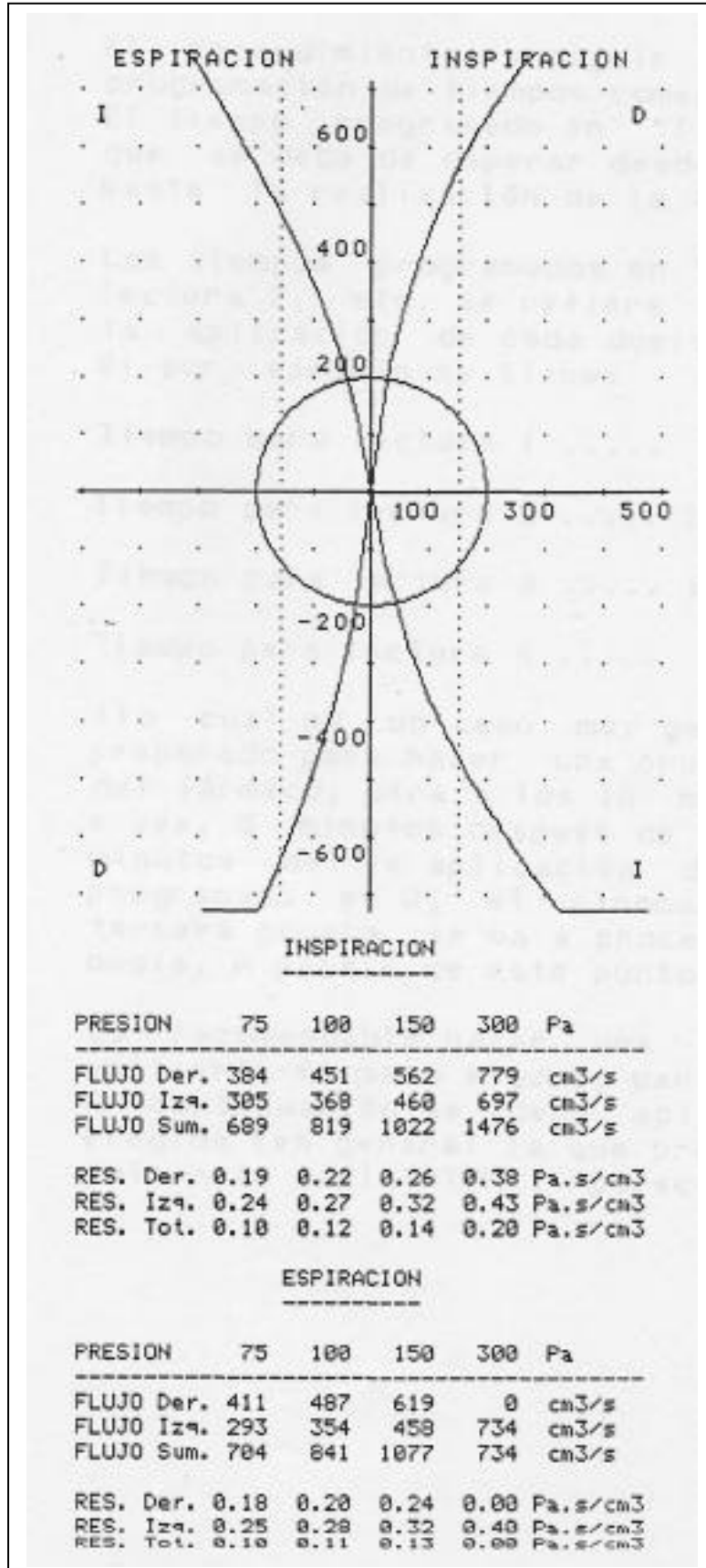
Los parámetros de flujo y presión se expresan sobre un eje de coordenadas cartesianas X-Y que de una forma clara y matemática expresan la relación existente entre el gradiente de presión y el flujo. De forma que la inspiración, tanto de la fosa nasal derecha como de la izquierda se representará a la derecha del eje de ordenadas y la espiración de ambas fosas a su izquierda. Dicho de otro modo el resultado queda inscrito en un eje de coordenadas donde se presenta la imagen de espejo: en el cuadrante I y III se representa la exploración de la fosa nasal derecha, correspondiendo a la fosa nasal izquierda los cuadrantes II y IV. En el eje de ordenadas se representa el flujo y en el de abscisas el gradiente de presión.

Se da de forma informatizada el flujo nasal inspiratorio y espiratorio a las presiones de 75, 100, 150 y 300 Pascales.

Los datos rinomanométricos se expresan en las Unidades Internacionales, así: presión en Pascales (Pa) y flujo aéreo en cm³ por segundo.

Para el cálculo de las resistencias se aplica la razón: $R=P/Q$, y el cálculo de la resistencia total, como veremos posteriormente, según un modelo de resistencias eléctricas montadas en paralelo.

Como recuerda Fabra, en la reunión del Japanese Standing Committee on Standardization of Rhinomanometry se llegó a la conclusión, que en una respiración tranquila y en sujetos normales, más del 10% no llegan a la presión de 150Pa.



PRINCIPIOS FÍSICOS. DINÁMICA DE FLUIDOS. AERODINÁMICA

Haremos un repaso somero de los principios físicos fundamentales y las principales fórmulas que regulan la dinámica de fluidos (87-91) y cuyo conocimiento nos permitirá comprender más exactamente los fenómenos que rigen la ventilación nasal.

Un fluido es una sustancia que carece de rigidez. Dentro del concepto de fluidos hemos de distinguir entre gases y líquidos, los primeros carecen también de volumen propio.

Debemos entender la ventilación nasal como el paso de un fluido (aire) a través de un tubo (nariz). Éste es un tubo anatómicamente complejo y fisiológicamente activo lo que complica enormemente su estudio.

Se define flujo (Q) como el volumen (V) de fluido (gas o líquido) que atraviesa una determinada sección en un determinado intervalo de tiempo (t):

$$Q = V/t$$

El aire presenta una cierta resistencia al movimiento, consecuencia del rozamiento y de los choques entre las moléculas. Por tanto el flujo, el volumen de aire que pasa por unidad de tiempo, es inversamente proporcional a la resistencia ofrecida por el fluido, resistencia a la que llamaremos, por tratarse de un fluido gaseoso, resistencia aerodinámica (R).

Para generar un flujo aéreo, es necesario que haya una diferencia de presiones (P) o gradiente entre los dos extremos de la conducción, de forma que el flujo entre dos secciones es directamente proporcional a la diferencia de presiones que existe entre ellos, ello se expresa en la fórmula:

$$Q = P/ R$$

La resistencia se calcula mediante la fórmula:

$$R = 8 \eta l / r^4$$

En donde: r es el radio del tubo por donde circula el aire.

l es la longitud del tubo por donde circula el aire.

η es el coeficiente de viscosidad dinámica, que puede o no ser constante, hablando entonces de fluidos newtonianos o no newtonianos. Cuando no es constante depende notablemente de la temperatura, siendo directamente proporcional en el caso de los gases e inversamente proporcional en el caso de los líquidos.

Démonos cuenta de la extraordinaria importancia del radio del tubo de conducción como generador de resistencia, ya que si el radio se reduce a la mitad, la resistencia aumenta 16 veces, dado que el radio es inversamente proporcional a la resistencia y está elevado a la cuarta potencia. Este hecho matemático se observa fehacientemente en la práctica quirúrgica diaria, donde con resecciones pequeñas de obstáculos de la luz endonasal se obtienen notables mejorías de la ventilación y del flujo, dado la importante reducción de la resistencia que ello supone.

De las fórmulas vista anteriormente se deduce:

a/ si $Q = P/R$

b/ luego $R = P/Q$

c/ sabemos el valor de R , con lo cual: $8 \eta l / r^4 = P/Q$

d/ si despejo Q : $Q = r^4 P / 8 \eta l$

Esta última ecuación se conoce con el nombre de ley de Pouseville.

Existen dos regímenes de circulación:

.- flujo laminar: en que las capas del fluido resbalan unas sobre otras, que tiene lugar a pequeñas velocidades y en el que se verifica la ley de Poiseville.

.- flujo turbulento, con movimientos moleculares absolutamente caóticos, en todas las direcciones, siendo imposible determinar y caracterizar matemáticamente sus movimientos. A pesar de ello, a través de la ecuación de Blisius, utilizando métodos estadísticos y movimientos medios de las partículas, tenemos que para un flujo turbulento:

$$R = P / Q^{1,75}$$

De donde se deduce que se requieren mayores diferencias de presión para mantener un flujo determinado, si éste es un flujo turbulento.

Para cada tipo de fluido y geometría del tubo se define una velocidad característica: $v_0 = \frac{P}{\rho d}$

En donde: η es el coeficiente de viscosidad dinámica.

ρ es la densidad del flujo.

d es el diámetro del tubo.

El paso de régimen laminar a turbulento se verifica cuando la velocidad media (v) se hace unas 200 veces mayor que la velocidad característica (v_0), a dicho coeficiente se le conoce como número de Reynolds (Re):

$$Re = v/v_0 \quad \text{y} \quad Re = v \cdot d / \eta$$

La velocidad por encima de la cual la circulación se hace turbulenta recibe el nombre de velocidad crítica. Por debajo de la velocidad crítica el régimen puede tornarse turbulento al encontrarse obstáculos o irregularidades en la forma del tubo, para volver a hacerse laminar al sobrepasar éstos.

El número de Reynolds para el paso de aire por la nariz, oscila según distintos autores alrededor de 2000 ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾.

El n^o de Reynolds en la respiración en reposo se calcula cercano a estos valores, por lo que pequeños aumentos de la velocidad (respiración de esfuerzo) nos llevará a un régimen turbulento.

Tal y como hemos visto en los modelos matemáticos, una manera de permitir aumentar la velocidad sin llegar a sobrepasar Re es aumentando el diámetro del tubo. En el caso de la nariz, que es un tubo fisiológicamente dinámico, ello se puede conseguir abriendo la válvula y con la vasoconstricción de los cornetes. A pesar de estos mecanismos, es fácil imaginar que en condiciones de esfuerzo se establezca en la nariz un flujo turbulento.

Dada la frágil barrera que separa ambos regímenes en el contexto de la ventilación nasal, algunos autores prefieren hablar de flujo transicional, cercano al laminar o turbulento según el área nasal y la fase de respiración que se considere. La turbulencia ocurre de manera especial por detrás del estrecho vestíbulofofal, aumenta con la velocidad del aire, con las irregularidades y estrecheces exageradas de las paredes nasales y con las áreas de las secciones transversales de las fosas anormalmente amplias.

Para calcular la resistencia total del paso de aire por la nariz, hemos de considerar las dos fosas nasales como dos resistencias montadas en paralelo, de forma que la resistencia total equivalente es menor que cualquiera de ellas:

$$1/R_t = 1/R_d + 1/R_i ; R_t = R_d R_i / (R_d + R_i)$$

La resistencia nasal, para un mismo fluido, depende de varios factores, pero fundamentalmente del radio y/o de la sección que en condiciones normales se atribuyen a la válvula nasal y a las resistencias turbinales, en una proporción de importancia del orden del 70-30% respectivamente ⁽⁹⁵⁻⁹⁶⁾. Si bien la importancia relativa de los cornetes como generadores de resistencia, depende de la amplitud de la fosa nasal, jugando mayor papel cuanto más estrecha sea la fosa nasal ⁽⁹⁷⁾. La resistencia nasal en condiciones patológicas se verá incrementada por dismorfias septales o cualquier tipo de lesión ocupante de espacio (pólipos nasales, neoformación...).

A pesar de todo lo descrito anteriormente y de todas las consideraciones realizadas, cabe decir, que es imposible encontrar un modelo matemático que describa con exactitud el flujo nasal. Dado que la corriente aérea no es constante sino oscilante, la circunferencia (área de sección) no es circular sino irregular, hay estrechamientos y diafragmas varios y dinámicos. A ello hay que añadir que la trayectoria de la corriente nasal no es recta sino curvada y sin olvidar los cambios de temperatura y humedad relativa que experimenta entre el ostiolo y la coana.

INTRODUCCIÓN

OMEPRAZOL

OMEPAZOL

DESCRIPCIÓN

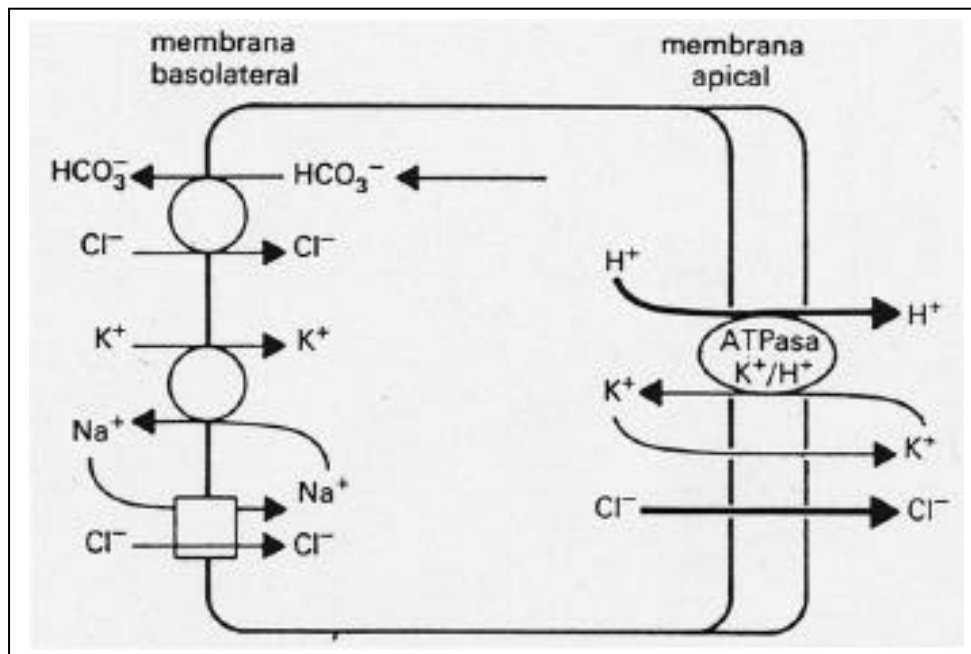
Nombre químico 5-Metoxi-2- [[(4- metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil[sulfinil]-1-H-bendimidazol.

Fórmula molecular $C_{17}H_{19}N_3O_3S$

Peso molecular 345,5.

El Omeprazol ⁽⁹⁸⁻⁹⁹⁾ es un inhibidor de la bomba de protones, localizada en la membrana apical de la célula parietal gástrica.

La bomba de protones consiste en un sistema ATPasa que intercambia H^+ con K^+ . El Ácido clorhídrico (HCl) se forma cuando el K^+ es reingresado por la ATPasa- H^+/K^+ en intercambio con H^+ mediante consumo de ATP.



Mecanismo de secreción del ácido clorhídrico (HCl) en la célula parietal del estómago ⁽⁹⁹⁾

Con independencia de cual sea el estímulo activador de la secreción ácida, el mecanismo último exige el funcionamiento de la ATPasa-H⁺/K⁺. La inhibición de este enzima, por tanto, bloqueará la secreción ácida incluso en situaciones en que los antagonistas de receptores H₂ y colinérgicos no consiguen inhibirla.

El enzima es específico de la célula parietal y el ambiente en que se encuentra esta célula es altamente ácido.

El Omeprazol posee un grupo benzimidazólico con elevada afinidad y actividad inhibitoria sobre la ATPasa-H⁺/K⁺ y que, por ser de carácter básico, alcanza una alta y mantenida concentración en el ambiente ácido de la célula parietal.

El Omeprazol inhibe específica e irreversiblemente la ATPasa-H⁺/K⁺, esta inhibición es pH-dependiente, siendo máxima a pH por debajo de 6. La intensidad de la inhibición de secreción ácida es dosis dependiente. La duración del efecto de una sola dosis puede ser de hasta dos o tres días, sin que guarde relación con el nivel plasmático; Ésto se debe a que el fármaco queda retenido más tiempo en el ambiente de la mucosa gástrica y a que la inhibición del enzima es irreversible.

En cuanto a sus características farmacocinéticas, decir que se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad entre el 40-60%. Se une a proteínas en un 95%. La vida media es muy rápida de unos 30 minutos, siendo eliminado en su mayor parte por metabolización microsomal.

INDICACIONES

El Omeprazol se ha mostrado a menudo más efectivo que los antagonistas de los receptores H₂ histamínicos. Se ha convertido en un fármaco de primera línea en el tratamiento de la úlcera gastro-duodenal, del reflujo gastro-esofágico, del Síndrome de Zollinger-Ellison y como protector del estómago de las lesiones inducidas por antiinflamatorios no esteroideos.

JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

El empirismo fue la corriente filosófica predominante en los siglos XVII y XVIII. El empirismo es una teoría del conocimiento según la cual el saber procede de la experiencia y las ideas de los sentidos. Sólo se puede llegar al conocimiento después de estar en contacto con la realidad sensible y únicamente con los elementos que esta realidad aporta. No se exige la interpretación con un designio racional o teórico de los hechos descubiertos a favor de la pura experiencia.

Sin lugar a dudas, la medicina ha obtenido grandes éxitos a lo largo de la historia. Los avances terapéuticos conseguidos, se lograron gracias a la observación y a la experiencia de los médicos (barbitúricos, morfina, digital...). Sin embargo, los errores de observación y de interpretación así como los prejuicios y otras debilidades de la naturaleza humana han dado lugar a muchas terapias inoportunas, ineficaces e incluso peores que las mismas enfermedades para las cuales se utilizaban. Algunos casos concretos son el tratamiento de la diabetes con morfina ⁽¹⁰⁰⁾, el tratamiento de la tuberculosis con sales de oro (sanocrisina) ⁽¹⁰¹⁾ o la esquizofrenia con insulina ⁽¹⁰²⁾. Son muchos los nombres distinguidos ligados a la evolución científica y racional de la medicina: Lind, Franklin, Sutton, Jenner, Sertürner, Hunter, Semmelweis, Lister... pero de entre ellos debemos destacar a Claude Bernard (1813-1878) padre de la medicina experimental . Sentó las bases de la metodología de la experimentación farmacológica y se opuso al empirismo absolutista, no reconociendo otro saber que el basado en el método experimental.

Claude Bernard ⁽¹⁰³⁾ es una de las más ilustres figuras de la ciencia médica de todos los tiempos; no sólo porque directamente enriqueciese con su investigación el saber diagnóstico o terapéutico o bien por la variedad y la importancia de los descubrimientos y los conceptos fisiológicos que a él se deben, sino sobretodo y especialmente por su obra “Introduction à l’étude de la médecine expérimentale” (1865) que constituye un canon metódico e intelectual del experimento fisiológico y una pauta para convertir en saber científico el saber médico: Ante la realidad, el hombre de ciencia concibe una súbita “idea a priori”, como hipótesis inicial para explicarse una realidad que le ha sorprendido; en un segundo tiempo elabora racionalmente esa idea; en un tercero confirma o desecha mediante un experimento esta construcción racional.

Nos sumamos a las posiciones de Rawlins ⁽¹⁰⁴⁾, aun cuando rinde homenaje al importante papel de la observación meticulosa en el avance de la medicina, califica la experiencia clínica como, en la mayoría de los casos, no más que el punto de partida para una evaluación formal de la eficacia.

En los graves errores y en los magníficos aciertos, alcanzados ambos por observaciones agudas, con los que se ha escrito la historia de la medicina y en el método científico cuyos cimientos fundó Claude Bernard se resume la justificación de esta tesis:

Una observación fortuita y sorprendente, en una paciente entusiasta y generosa, se combinaron en el que nosotros hemos convenido en llamar caso 0; concebimos una hipótesis inicial que elaboramos racionalmente y diseñamos un experimento (ensayo clínico) que nos permitiría confirmar o desechar nuestra hipótesis convirtiéndola en hecho científico.

CASO 0

A nuestras consultas acudió una paciente de 50 años de edad que presentaba desde hacía más de 20 años poliposis nasosinusal en el contexto de un Síndrome de Vidal. Intervenida en tres ocasiones de polipectomía endonasal. Refería que tras la cirugía el tiempo que mantuvo una buena ventilación nasal fue mínimo. Había seguido múltiples tratamientos con corticoides tópicos y sistémicos que sólo le proporcionaban una discreta mejoría.

Dado los malos resultados de las tres intervenciones precedentes, rehusó una nueva intervención, aunque el estado actual de su enfermedad (poliposis grado IV) y los antecedentes de fracaso del tratamiento médico lo aconsejaban. De común acuerdo con la paciente se inició nueva tanda de corticoterapia oral a dosis decreciente.

La paciente tenía antecedentes de esofagitis por reflujo. Con el tratamiento corticoideo presentó reagudización de las epigastralgias por lo que el digestólogo de zona le prescribió Omeprazol 20mg una toma al día. La paciente hasta ese momento jamás había tomado Omeprazol.

Posteriormente acudió a control a nuestras consultas y nos explicó que con los corticoides habituales no había notado prácticamente mejoría alguna, pero que a los pocos días de empezar el tratamiento con Omeprazol sí experimentó una gran mejoría, estando en la actualidad “como no había estado nunca”, achacándole al Omeprazol un efecto terapéutico muy superior al de los corticoides.

Evidentemente ante este relato no cabe más que el escepticismo científico, a tenor de los conocimientos que sobre la poliposis y el Omeprazol tenemos en la actualidad.

La vehemencia con que la señora nos relató los acontecimientos y el estado jubiloso que manifestaba por su nueva condición nasal nos impresionó positivamente.

Pero aún fue mayor nuestra sorpresa cuando en un control posterior la paciente acude a nuestras consultas y nos enseña una carta que, de mutuo propio, envió al laboratorio responsable comercial del Omeprazol que ella había tomado, para explicarle la “milagrosa” (tal y como ella lo describía) curación con su producto.

Guardo entre mis documentos una copia de la carta en cuestión; Dado el gran valor de la misma he decidido publicarla íntegramente. Si bien la transcripción es absolutamente literal me he tomado la licencia de publicarla sin mencionar la identidad de la paciente (la identificaré por sus iniciales) así como la del laboratorio a quién va dirigida. El nombre comercial del Omeprazol lo identificaré como ~~XXXXXX~~[®].

“ A/ A Sr. DIRECTOR

Me atrevo a dirigirme a Ud. por lo siguiente: Mi nombre es M^a R. T., tengo 50 años y estaba aquejada desde hace 27 años de poliposis nasal habiéndome intervenido 3 veces consecutivas bastante severas ya que el Dr. decía no conocer pólipos tan rebeldes. La cuestión es que a los 8 días posteriores, aproximadamente, mi nariz volvía a estar como antes de la operación.

Se trataba de un caso bastante atípico en términos médicos, pues los cirujanos que me atendían no aseguraban nada ante tales resultados, ya que se sorprendían de la rapidez en que estos pólipos se multiplicaban, de una forma desmesurada, provocando una congestión total y absoluta de la respiración.

Hace 4 meses me diagnosticaron que tenía esofagitis con reflujo: el Dr. especializado en el aparato digestivo me recetó ~~XXXXXX~~[®] una toma diaria y a los 15 días justos, mi nariz empezó a mejorar, y así hasta que llegó el momento en que los pólipos desaparecieron por completo, o bien se hicieron más pequeños, lo cual facilita una mejor respiración; tengo que decir también que antes de empezar con el tratamiento el Dr. me quería intervenir ya que consideraba que mi caso era una situación bastante urgente.

Lo cierto es que no recuerdo haber estado jamás como estoy ahora, en comparación con los malos momentos que habíamos pasado todos, incluyendo mi familia.

Hasta aquí el tema pólipos estaba solucionado, pero la sorpresa más grande para el especialista del aparato digestivo fue que aparte de la mejora de los ácidos, gracias a su medicación, lo que él ignoraba era la existencia de poliposis nasal al mismo tiempo, así que entonces me explicó los efectos indirectos de tal tratamiento en este tipo de afección nasal, ya que se trata de unas pastillas que consiguen reducir o eliminar por completo la existencia total o parcial de los pólipos (en este caso nasales).

La cuestión es que después de 27 años, sometida a tratamientos de cortisona bastante frecuentes, puedo respirar perfectamente, es decir, que lo que no ha conseguido la cortisona en este periodo de tiempo, lo ha mejorado el tratamiento de pastillas ~~XXXXXX~~®.

Sr. Director, perdone mi osadía de dirigirme a Ud. para explicarle mi caso, pero considero que si realmente han sido estas pastillas las causantes de mi mejora, es interesante poder contar con ellas, para así solucionar el tema de la poliposis.

Atentamente

Un saludo

Fdo. M^a R. T.

Barcelona, 1 de Abril de 1995

(Les facilito mi N^o Tfno: XXX.XX.XX y mi dirección: C/ XXXXXXXX por si quieren algún detalle más). “

El laboratorio en cuestión, en una carta dirigida a la paciente y firmada por el departamento médico, muy amablemente le devolvieron contestación agradeciéndole la confianza depositada en su producto y aclarándole que el Omeprazol, todavía, no se había demostrado eficaz para el tratamiento de la poliposis.

Está en mi posesión dicha carta, pero dado que lleva el membrete del laboratorio y distintos datos que harían fácil su identificación no considero oportuna su publicación, pero sí la transcripción íntegra de su contenido.

De nuevo el nombre comercial del Omeprazol viene identificado como ~~XXXXXX~~[®].

“Muy Sra nuestra:

Agradecemos su carta en donde nos relata lo acontecido con su poliposis nasal al tomar ~~XXXXXX~~[®].

Nos congratula saber que dicho fármaco le ha solucionado “de momento” su problema de pólipos.

De todas formas, ha de saber que a nivel mundial, hasta ahora, todavía no hay descrito ningún caso como el suyo.

Sin más y esperando que el ~~XXXXXX~~[®] le siga dando tan buenos resultados, reciba un cordial saludo.

Departamento Médico “

La insistencia de la paciente, la excepcionalidad del caso, el prurito científico y los a veces extraños caminos por los que avanza la ciencia nos determinó a realizar un pequeño estudio observacional, incontrolado, sin grandes pretensiones dado nuestro escepticismo científico inicial.

ESTUDIO PRELIMINAR

FASE I

.- MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un seguimiento prospectivo en un total de nueve pacientes afectados de poliposis nasal con insuficiencia nasal respiratoria. Se trataba de un estudio no controlado.

De los 9 pacientes 4 presentaban una poliposis simple, 4 presentaban el Síndrome de Widal (poliposis, intolerancia al Ácido Acetilsalicílico y asma) y un único paciente presentaba poliposis y asma sin historia de intolerancia al Ácido Acetilsalicílico.

Tabla I. Descripción pacientes estudio preliminar, fase I.

	N
Poliposis simple	4
Síndrome de Widal	4
Poliposis + asma	1

En cuanto al tratamiento prescrito, todos los enfermos presentaban una poliposis antigua, por lo que siguieron con los corticoides tópicos que ya tomaban (Budesonida intranasal 100Ug bid); les añadimos Omeprazol 20mg al día y distintas dosis de Deflazacort oral.

Las dosis de Deflazacort variaban en función de la aceptación del enfermo a que disminuyéramos más o menos una dosis ya conocida por él y conforme crecía el grado de efectividad que a nuestros ojos parecía tener el Omeprazol. De forma que en los primeros casos pautamos Deflazacort a dosis iniciales de 15mg/día (nuestra dosis habitual es 30mg/día) y en los últimos casos pautamos Deflazacort a dosis iniciales de 3mg/día.

Evaluamos a los enfermos en un control a los 15 días.

.- RESULTADOS

La evaluación de la efectividad del tratamiento se realizó con relación al grado de satisfacción del paciente y la valoración subjetiva de mejoría de la ventilación nasal, etiquetando el tratamiento recibido de éxito o fracaso según ello.

Cabe resaltar que encontramos éxitos y fracasos tanto en enfermos con dosis de Deflazacort de 15mg/día como en enfermos en tratamiento con dosis de 3mg/día.

Tabla II. Resultados estudio preliminar, fase I.

	Poliposis simple	Síndrome Widal	Poliposis + asma	Total
Éxito	2	4	0	6
Fracaso	2	0	1	3
Total	4	4	1	9

De los 9 pacientes, en el control al cabo de 15 días, 6 (66,67%) refirieron haber mejorado con el tratamiento recibido. Mejoraron 2 (50%) de los pacientes afectados de poliposis simple y los 4 pacientes (100%) afectados del Síndrome de Widal, mientras que el paciente que presentaba poliposis y asma no mejoró y tampoco lo hicieron 2 (50%) de los que presentaban una poliposis simple.

Uno de los pacientes afectados de Síndrome de Widal que había mejorado con el tratamiento de Omeprazol 20mg/día + Deflazacort a dosis iniciales de 6mg/día abandonó el tratamiento con Budesonida, por lo que a los cuatro meses acudió de nuevo al consultorio por reagudización de la insuficiencia nasal. Repetimos la misma tanda terapéutica y éste volvió a mejorar.

.- DISCUSIÓN

Sometimos 9 pacientes a un tratamiento. De estos pacientes 6 mejoraron, lo que supone un 66.67%, lo cual es una cifra relevante.

El tratamiento pautado consistía en seguir con los mismos corticoides tópicos que ya tomaban antes de pautarles el nuevo tratamiento, luego no se puede achacar a éstos la mejoría.

Les pautamos corticoides orales (Deflazacort) cuya eficacia está más que demostrada, así como su ineficacia en algunos casos. Las dosis administradas, en cualquiera de los casos fue baja, máximo 15mg/día. Algunos pacientes recibieron una dosis tan pequeña (3mg/día) que puede considerarse despreciable desde el punto de vista farmacológico. Algunos de estos pacientes también mejoraron, con lo cual no se puede achacar al corticoide oral el beneficio del tratamiento en ellos.

A todos los pacientes se les pautó por primera vez Omeprazol a dosis de 20mg/día. Si bien es cierto que los pacientes que no mejoraron también lo tomaban, se podía inferir de forma observacional que el Omeprazol era el responsable de la mejoría clínica experimentada por los pacientes si bien cabría atribuirle también, cierto grado de ineficacia.

El análisis de los resultados, tanto de este pequeño estudio como teniendo en cuenta al caso 0, nos hizo pensar que los casos en los que hay una manifiesta intolerancia al Ácido Acetilsalicílico, la respuesta al tratamiento con Omeprazol es mejor. De hecho, los tres casos en que el tratamiento fracasó este antecedente no estaba registrado.

A raíz de los resultados anteriores y de la interpretación de los mismos, decidimos diseñar un nuevo estudio prospectivo e incontrolado.

ESTUDIO PRELIMINAR

FASE II

.- MATERIAL Y MÉTODOS

Para esta fase del estudio incluimos un total de siete pacientes afectos de poliposis nasal con insuficiencia nasal respiratoria y con antecedentes de intolerancia al Ácido Acetilsalicílico (independientemente del tipo de reacción adversa). Este criterio de inclusión nace de la suposición inferida del anterior estudio de que este tipo de enfermos responden mejor al tratamiento con Omeprazol.

Así de los 7 pacientes estudiados seis de ellos presentaban intolerancia al ácido Acetilsalicílico con asma mientras que un paciente asociaba urticaria como reacción adversa.

A todos los pacientes se les pautó como tratamiento Omeprazol 20mg/día. Si el paciente (la mayoría) seguía tratamiento de base con corticoides tópicos (Budesonida 100Ug bid) se le mantenía el mismo, mientras que si el enfermo no estaba tomando nada sólo le prescribíamos Omeprazol sin corticoides tópicos o sistémicos asociados.

Evaluamos a los enfermos a los 15 días.

.- RESULTADOS

De nuevo la evaluación de la efectividad del tratamiento se realizó sobre la base del grado de satisfacción del paciente y la valoración subjetiva de mejoría de la ventilación nasal, etiquetando el tratamiento recibido de éxito o fracaso según ello.

Tabla III. Resultados estudio preliminar, fase II.

	Polp+AAS+asma	Polp + AAS+Urtic	Total
Éxito	4	1	5
Fracaso	1	0	1
Alergia	1	0	1
Total	6	1	7

AAS: intolerancia al Ácido Acetilsalicílico

De los 7 pacientes, en el control al cabo de los 15 días, 5 (71.43%) refirieron una gran mejoría clínica con el tratamiento recibido. Los 2 casos restantes, uno desarrolló alergia al Omeprazol, por lo que tuvo que abandonar el tratamiento (se trataba de un paciente con múltiples alergias a fármacos conocidas). El otro caso que no mejoró se trataba de una enferma con intolerancia al Ácido Acetilsalicílico y asma en la que el tratamiento médico no originó ninguna mejoría. Esta paciente tuvo que ser intervenida posteriormente al fracasar también el tratamiento con corticoides sistémicos.

.- DISCUSIÓN

Sometimos 7 pacientes a un tratamiento. De estos pacientes 5 mejoraron, lo que supone un 71.43% y el tratamiento se mostró ineficaz en sólo 1 paciente (14.28%), lo cual es un resultado muy satisfactorio.

A diferencia del estudio previo, en el actual 2 pacientes recibieron solo tratamiento con Omeprazol, siendo lógico imputar a éste los efectos terapéuticos experimentados por los pacientes.

Los otros 5 pacientes restantes a parte del Omeprazol seguían tratamiento con corticoides tópicos; pero dado que éstos ya los tomaban antes de introducir el Omeprazol en el tratamiento y que no variamos su pauta, es lógico pensar que no se debe a los corticoides tópicos el beneficio experimentado por los pacientes durante estos 15 días, sino a la otra sustancia farmacológicamente activa que es el Omeprazol.

El paciente cuyo tratamiento con Omeprazol fracasó, al final tuvo que ser intervenido puesto que el tratamiento con corticoides orales también se mostró insuficiente. Dado el carácter rebelde y agresivo de la poliposis en este paciente (puesto de manifiesto por la ineficacia de los corticoides orales) el fracaso del tratamiento con Omeprazol queda francamente relativizado.

Este segundo estudio nos confirmó de forma empírica, meramente observacional las dos hipótesis arrojadas al final de la fase I:

.- El Omeprazol se muestra como un fármaco útil en el tratamiento de la poliposis nasal.

.- Los pacientes con poliposis nasal e intolerancia al Ácido Acetilsalicílico responden mejor al tratamiento con Omeprazol que aquellos pacientes con poliposis nasal y sin intolerancia al Ácido Acetilsalicílico.

Para corroborar esta última hipótesis baste analizar los dos estudios previos agrupando a los enfermos con relación a si referían intolerancia al Ácido Acetilsalicílico (grupo ASA⁺) o no (grupo ASA⁻).

Tabla IV. Resultados estudio preliminar.

	ASA ⁻	ASA ⁺	Total
Éxito	2	9	11
Fracaso	3	1	4
Alergia	0	1	1
Total	5	11	16

Teniendo en cuenta los dos estudios hemos incluido un total de 16 pacientes, de los cuales 11 manifestaron antecedentes de intolerancia al Ácido Acetilsalicílico y 5 no reconocían este antecedente.

De todos los 16 pacientes, 11 mejoraron lo que representa un 68.75%.

De los 11pacientes pertenecientes al grupo AAS⁺ 9 experimentaron mejoría con el tratamiento atribuible al Omeprazol, lo que representa un 81.82%, mientras que el porcentaje de mejoría en el grupo AAS⁻ se reduce a un 40%.

Es decir, existe una diferencia importante en cuanto a la respuesta al mismo tratamiento entre un grupo y otro.

A pesar que los hechos observados parecían confirmar un efecto beneficioso del Omeprazol en los pacientes con poliposis, la falta de una explicación científica que justificara la acción del fármaco hacía tambalear nuestra firmeza.

Planteamos varias hipótesis para llenar este vacío, hipótesis que se fundamentan en la base, científicamente no demostrada, del efecto cierto del Omeprazol en la reducción de los pólipos nasales:

* Una primera hipótesis partía de la base que la acción farmacológica del Omeprazol es, exclusivamente, la inhibición de la bomba de protones. De ser así, el efecto beneficioso que ejerce sobre los pólipos nasales debía relacionarse íntimamente con las consecuencias derivadas de esta acción. El Omeprazol inhibe la secreción gástrica ácida y de esta manera impide el reflujo gastroesofágico ácido (RGE), entidad patológica para la cual es tratamiento de elección ^(105,106).

Revisando la literatura encontramos muchos artículos que atribuyen al reflujo gastroesofágico un papel etiológico en un gran número de síntomas extraesofágicos. A menudo las complicaciones extraesofágicas del reflujo no se asocian a los síntomas considerados típicos y más propios de éste, si no que se deben a un reflujo silente.

Dos mecanismos se han implicado en la producción de los síntomas extraesofágicos en pacientes con reflujo gastroesofágico. Un primer mecanismo sería que el reflujo produce un estímulo nóxico en el tercio distal del esófago con repercusiones faríngeas y bronquiales a través de un reflejo mediado por una vía aberrante o incluso de forma retrógrada a través del vago. Un segundo mecanismo es por la irritación directa del reflujo ⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾.

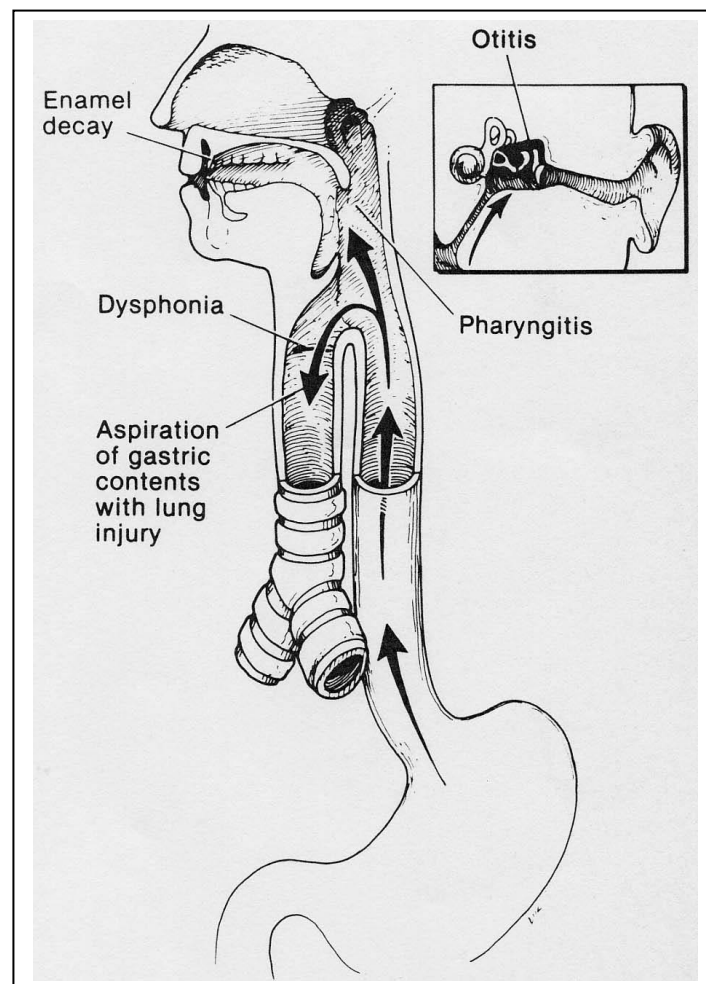
Dentro del área otorrinolaringológica el RGE se ha asociado con las siguientes patologías:

- .- Granulomas y úlceras de contacto (110,111).
- .- Globo faríngeo (112,113).
- .- Laringitis, especialmente laringitis posterior afectándose sobretodo aritenoides y mucosa interaritenoidea (114, 115).
- .- Disfagia (116, 117).
- .- Faringitis crónica (118).
- .- Tos crónica (119, 120).
- .- Estenosis laríngea (121, 122).
- .- Laringoespasma (123).
- .- Rinofaringitis y rinosinusitis (124, 125).
- .- Disconfort ótico y otalgia (126, 127).
- .- Incluso se le ha otorgado un papel etiológico en el carcinoma de laringe (128, 129). Si bien no debe olvidarse que el tabaco y el alcohol (principales factores etiológicos en el cáncer de laringe) son también factores de riesgo y predisponentes para desarrollar reflujo (130-132).

Estudios experimentales con animales demuestran que el componente del RGE más dañino es la pepsina. Se ha observado que la pepsina con ácido causa significativamente mayor lesión tisular que el ácido sólo. Otro de los factores importantísimos en la determinación del poder lesionante del RGE es el pH, cuanto más ácido mayor agresividad. Por ello Koufman propone utilizar el término de laringitis péptica que sería, desde el punto de vista fisiopatológico más apropiado que el de laringitis ácida (133-135).

El RGE no sólo se asocia a manifestaciones otorrinolaringológicas. La relación entre reflujo y asma ha sido perfectamente establecida. La prevalencia del RGE es muy alta en los pacientes asmáticos, las cifras oscilan entre el 30-89% según distintas series (136-139).

Estudios rigurosos han demostrado que tras la supresión del reflujo ácido mediante tratamiento con Omeprazol o cirugía antireflujo, la función respiratoria ha mejorado en pacientes con broncoespasmo (140, 141).



Esquema de algunas manifestaciones extraesofágicas por irritación directa del RGE (142)

En resumen, el RGE tiene un efecto conocido sobre las vías respiratorias superiores, capaz de producir broncoespasmo y distintos síntomas laríngeos; el RGE pudiera ser un factor de riesgo para el desarrollo de pólipos nasales, en el sentido que sería el responsable principal de una agresión crónica sobre la mucosa nasal que perpetúe cambios inflamatorios crónicos, que están en la base fisiopatológica de la formación de los pólipos.

El efecto del reflujo sobre el árbol bronquial explicaría también que los pólipos que deben su origen a la continua agresión de la mucosa nasal por el reflujo gastroesofágico se presenten frecuentemente asociados con asma. De forma que el conocido efecto beneficioso del Omeprazol sobre el reflujo podría ser la causa de la mejoría en los pacientes con poliposis nasal.

* Las otras hipótesis que intentan explicar porqué el Omeprazol sería efectivo en los enfermos con poliposis, no se basarían en la función propia del Omeprazol, sino en la supuesta acción que desempeña a tenor de la experiencia. En este sentido el Omeprazol, o en su defecto un metabolito suyo, debiera tener una actividad colateral al margen de inhibir la bomba de protones. Esta actividad colateral debería ser, teniendo en cuenta la actividad que debe cumplir:

-- Actividad antiinflamatoria parecida a los corticoides.

-- Que interviniera en la vía metabólica de la lipooxigenasa y la excesiva producción de leucotrienos. Ello justificaría razonablemente porqué los pacientes con intolerancia al Ácido Acetilsalicílico y asma responden mejor al tratamiento con Omeprazol ⁽¹⁴³⁾ pero entonces cabría buscar qué papel juega esta vía en la patogénesis de la poliposis nasal.

ESTUDIO PRELIMINAR

CONCLUSIONES

1.- Creemos que el Omeprazol puede tener un efecto beneficioso en la reducción de los pólipos nasales y en la mejoría de la insuficiencia nasal respiratoria en pacientes afectos de poliposis nasal, especialmente en los enfermos que presentan antecedentes de intolerancia al Ácido Acetilsalicílico.

2.- Este estudio y su conclusión está basado en observaciones empíricas, sin control, por lo que está sujeto a todas las críticas científicas inherentes a este tipo de estudios. Por ello se impone realizar un ensayo clínico randomizado, paralelo y a doble ciego con placebo a fin de validar nuestra observación empírica como hecho científico.

ENSAYO CLÍNICO

OBJETIVOS

.- Objetivo principal

1.- Determinar la eficacia del Omeprazol en la mejora de la insuficiencia nasal respiratoria en los pacientes afectos de poliposis nasal a las cuatro semanas del tratamiento.

.- Objetivos secundarios

1.- Determinar si el beneficio del Omeprazol en la mejora de la insuficiencia nasal respiratoria es superior en los pacientes con poliposis, asma y antecedentes de intolerancia al Ácido Acetilsalicílico, que en los pacientes afectos de poliposis y asma pero sin antecedentes de intolerancia al Ácido Acetilsalicílico.

2.- Determinar los efectos del Omeprazol en la mejoría del olfato en los pacientes afectos de poliposis nasal.

ENSAYO CLÍNICO

MATERIAL Y MÉTODOS

1.- Diseño global del estudio

1a.- Diseño

Ensayo clínico aleatorizado, de grupos paralelos, enmascarado a doble ciego y controlado con placebo.

1b.- Fase de desarrollo

Ensayo clínico en fase IV-II. Estudio piloto

1c.- Descripción del proceso de aleatorización

Los pacientes que en la visita 1 cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión se les asignará el siguiente número de randomización disponible. Cada sujeto será randomizado a cada uno de los grupos de tratamiento (placebo-Omeprazol) de acuerdo con una lista de randomización generada por ordenador en bloques.

1d.- Tipo de control

Dado que es el primer ensayo clínico con el Omeprazol para esta indicación se ha elegido placebo como grupo control de referencia.

1e.- Periodo de estudio

El primer paciente se incluyó en el estudio clínico en Octubre de 1996 y el último paciente terminó el tratamiento en Julio de 1997.

1f.- Tiempo de estudio de cada paciente

Después de la randomización, los pacientes continuarán con el tratamiento del estudio durante 4 semanas. Los pacientes volverán al hospital después de las 2 primeras semanas de tratamiento y a las 4 semanas de iniciar éste, en total 3 visitas clínicas.

1g.-Técnica de enmascaramiento

Los productos en estudio no podrán distinguirse externamente entre sí. Ambos se presentarán en forma de cápsulas de gelatina dura de dos piezas con cuerpo opaco rosa y tapa opaca marrón rojizo. El investigador poseerá unos sobres sellados individuales con el código de tratamiento. La asignación del tratamiento para cada paciente randomizado se identificará en la parte externa del sobre únicamente por el número de código del paciente y por el número del estudio. Estos sobres contienen la información sobre la medicación que recibe el paciente. Una copia de seguridad la guardará el farmacéutico en un lugar seguro pero accesible. Al final del estudio se inspeccionarán los sobres y se documentará la causa de cualquier sobre abierto.

2.- Selección de los pacientes

2a.- Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres mayores de 18 años.

Las mujeres deben ser postmenopáusicas, esterilizadas quirúrgicamente o utilizando medidas anticonceptivas médicamente aceptadas.

- Diagnóstico clínico de poliposis nasal de grado III-IV.

Se optó como criterio de inclusión la poliposis en estadios avanzados que provoca una obstrucción nasal importante, con el fin de obtener un criterio de beneficio franco, y éste es más fácil de valorar cuánto mayor es la severidad del síntoma.

- Antecedentes de intolerancia (reacciones idiosincrásicas) al Ácido Acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos. En ausencia de este antecedente el paciente debía estar afecto de asma intrínseco.

- Voluntad de participar en el estudio dando el consentimiento por escrito.

2b.- Criterios de exclusión:

- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Hipersensibilidad conocida al Omeprazol u otro inhibidor de la ATPasa K/H.
- Pacientes que dada su patología de base estén sometidos a tratamiento habitualmente con corticoides orales.
- Sinusitis aguda.
- Pacientes incapaces de colaborar con el desarrollo del estudio o cuyo estado mental les impida entender la naturaleza, alcance y posibles consecuencias del mismo.
- Pacientes en tratamiento con Omeprazol u otro inhibidor de la ATPasa K/H o antihistamínicos H2.
- Utilización de corticoides sistémicos por cualquier motivo dentro de los 3 meses previos a la visita 1.
- Uso de descongestionantes nasales u otra medicación que pudiese enmascarar los síntomas en la visita 1, el tiempo necesario de lavado será según criterio del investigador.
- Uso de antihistamínicos H1 durante la semana previa a la visita1; en el caso del Astemizol el periodo de lavado se amplia hasta un mes previo a la visita 1.

3.- Nº de pacientes y reclutamiento

Por tratarse de un estudio piloto en el que se desconoce la magnitud del efecto a medir se incluirán un total de 30 pacientes. De ellos 23 deben presentar como criterio de inclusión imprescindible antecedentes de intolerancia (reacciones idiosincrásicas) al Ácido Acetilsalicílico u otros antiinflamatorios y para los otros 7 pacientes éste se convierte en criterio de exclusión, siendo entonces imprescindible el antecedente de asma.

El diseño y objetivos del estudio nos plantearon el problema del reclutamiento de pacientes, ya que nuestra población pertenecía a una patología de baja incidencia: necesitábamos 30 pacientes afectados de poliposis, en estadios avanzados (grado III – IV) y de los cuales la mayoría presentarían el antecedente de intolerancia al Ácido Acetilsalicílico.

Disponíamos del pool de pacientes controlados de forma habitual en las consultas externas de nuestro servicio, ello suponía un buen número de pacientes pero con dos problemas, por un lado la periodicidad demasiado larga de los controles lo cual hacía peligrar la viabilidad del estudio y la excesiva dispersión de los pacientes propia de un servicio integrado por varios especialistas. Por ello focalizamos las visitas control a un único médico y realizamos un control mucho más estrecho de los enfermos.

Además decidimos hacer una revisión de todos los pacientes intervenidos de poliposis en nuestro servicio en los últimos 6 años, con el objetivo de recuperar algunos enfermos perdidos.

En el periodo de setiembre de 1988 a Agosto de 1995 se practicaron un total de 404 polipectomías. De ellos, 81 pacientes referían el antecedente de intolerancia al Ácido Acetilsalicílico, lo que representa un 20.05%. En estos 81 pacientes la reacción adversa al Ácido Acetilsalicílico más frecuente fue el broncoespasmo en 54 pacientes (66.67%), refiriendo los 27 pacientes restantes reacciones cutáneas. La asociación de poliposis i intolerancia al Ácido Acetilsalicílico tiene un predominio femenino, siendo en nuestra muestra el 60.50% mujeres y el 39.5% varones.

Además dispondríamos de los nuevos casos que nos remitieran des de los centros de atención primaria.

4.- Criterios de abandono

En cualquier momento los pacientes serán libres de abandonar el estudio, sin que ello represente ningún tipo de perjuicio para el paciente en el control de su enfermedad o en tratamientos posteriores que pudiera requerir. Asimismo, a juicio del investigador, la participación de un sujeto en el estudio también puede finalizar en cualquier momento.

Los pacientes incorrectamente incluidos también serán retirados del estudio.

El uso de tratamientos concomitantes prohibidos, deberá registrarse en el cuaderno de recogida de datos y será motivo de exclusión.

Los pacientes que decidan voluntariamente finalizar su participación, los que no regresen a las visitas de seguimiento o los que no cumplan con la prescripción, se considerarán como abandonos. Ésto será detalladamente documentada en el cuaderno de recogida de datos del paciente, tanto si el abandono se debe a una razón médica como a causas ajenas.

5.- Descripción del tratamiento

5a.- Regímenes de dosificación

Se administrarán dos cápsulas (placebo o 20mg de Omeprazol) al día por la mañana y por vía oral diariamente durante 28 (+/-2) días.

No está previsto modificar la dosificación del medicamento durante el ensayo. Si por motivos de seguridad (intolerancia o toxicidad) el paciente deja de recibir el tratamiento, éste se retirará del ensayo.

En la visita 3 el paciente debe retornar la medicación.

5b.- Tratamientos concomitantes permitidos y prohibidos

El investigador podrá prescribir cualquier medicación que se considere necesaria para el bienestar del paciente. En el transcurso del estudio, si el investigador lo cree oportuno y no interfiere en la medicación del estudio, el paciente podrá recibir y/o continuar otro tratamiento.

La administración de cualquier fármaco o cambio de dosis deberá indicarse en la sección correspondiente dentro del cuaderno de recogida de datos así como la razón para su administración.

No se permite la administración concomitante de corticoides sistémicos o tópicos, Ácido Acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos H1 o H2, Omeprazol u otro inhibidor de la ATPasa K/H y vasoconstrictores nasales.

Está permitido el uso de agonistas beta-2-adrenérgicos de vida corta, metilxantinas y bromuro de ipratropio.

5c.- Medicación de rescate

Dada la corta duración del estudio (4 semanas) y la relativa benignidad del proceso, no está prevista la existencia de medicación de rescate. Si el paciente decide abandonar el estudio en cualquier momento debido a la ineficacia terapéutica, el caso se recogerá como fracaso terapéutico y el paciente podrá recibir el tratamiento que el investigador considere más conveniente.

5e.- Medidas para valorar el cumplimiento terapéutico

En la primera visita, el paciente será informado sobre la importancia de cumplir con el régimen terapéutico establecido. También se le informará que el paciente retornará toda la medicación sobrante en cada visita, la cual será contada por el investigador y anotada en el cuaderno de recogida de datos aportando información sobre el cumplimiento del paciente.

En cada visita se le preguntará al paciente si ha tomado regularmente la medicación desde la última visita.

El cumplimiento de la prescripción se considerará satisfactorio si el paciente ha tomado, por lo menos, el 75% de la dosis prevista. En caso contrario el paciente se excluirá del análisis. En el caso de que el paciente se olvide tomar una dosis puede hacerlo durante el transcurso del día. No está permitido tomar dos dosis en el caso de que se hubiere olvidado la del día anterior.

6.- Variables de evaluación

6a.- Escala visual analógica

Escala visual analógica de la sintomatología subjetiva de obstrucción nasal que se registrará en cada visita. Se representa en forma de una línea continua, de trazo uniforme, sin marca alguna de 10 cm de longitud. Se explica al paciente que el extremo izquierdo representa la obstrucción nasal completa y respiración nasal nula y el extremo derecho la permeabilidad absoluta y la perfecta sensación de ventilación nasal.

Para el trato estadístico se otorgó al extremo izquierdo la puntuación de 100 y al extremo derecho 0.

6b.- Rinomanometría anterior activa informatizada

La rinomanometría es una técnica no invasiva que mide la resistencia al flujo aéreo nasal en inspiración y espiración registrando simultáneamente el flujo nasal a presiones determinadas. Se realizará a cada visita.

La rinomanometría es una técnica complementaria que nos permitirá objetivar la sensación subjetiva de mejora o empeoramiento de la obstrucción nasal del paciente, manifestada ésta en la escala visual analógica.

Todos los rinomanogramas informatizados han sido realizados por el rinomanómetro comercializado como Rhinospir-164 516-400-MUI Síbelmed®.

Explicábamos al paciente en qué consistía la prueba y en qué consistía su colaboración. Tenía que respirar de forma pausada y regular. La colocación de la mascarilla era fundamental, debía apoyar el mentón en el sitio idóneo de la mascarilla y mantenerla fuertemente aplicada contra la cara.

Tal y como aconseja el Comité para la estandarización de la rinomanometría utilizamos la mascarilla facial. Substituimos la pieza nasal por una cinta adhesiva, convenientemente recortada, adherida íntimamente a la ventana nasal asegurándonos que ésta quedaba correctamente sellada y no causaba deformación de la ventana nasal. La cinta adhesiva estaba atravesada por un pequeño tubo de polietileno para captar los cambios de presión.

La mascarilla tiene una doble pared de adhesión para asegurar un perfecto hermetismo y un amplio visor que nos permite tener un excelente control de la posición de los tubos y evitar deformidades de las ventanas nasales.

Antes de aplicar firmemente la mascarilla contra la cara, limpiamos la entrada de las ventanas nasales, el labio superior, la punta y las alas nasales con una gasa empapada con alcohol para eliminar la capa de grasa que recubre estas zonas con el fin de facilitar la fijación de la cinta adhesiva.

Iniciamos la rinomanometría estudiando las características de presión y flujo de la fosa nasal izquierda.

Una vez estudiada la fosa nasal izquierda repetimos idénticamente el proceso para el estudio de la otra fosa.

Seguimos las recomendaciones del comité en cuanto el paciente debe estar en reposo unos 30 minutos antes de iniciar la prueba rinomanométrica y mantener el local de experimentación a una temperatura y humedad relativas constantes.

6c.- Valoración del olfato

Ésta se producirá en la última visita, se hará de forma subjetiva preguntando al enfermo si tiene la sensación de haber mejorado su olfato en el transcurso del estudio, con sólo dos categorías de respuesta, sí o no. No se practicarán pruebas de olfacción.

6e.- Rinoscopia anterior

Valoración de las fosas nasales mediante rinoscopia anterior y recalificación de la poliposis por grados:

Poliposis grado I.- mucosa edematosa, con práctica ausencia de pólipos bien constituidos.

Poliposis grado II.- pólipos de pequeño tamaño confinados al meato, sin alcanzar el borde inferior del cornete.

Poliposis grado III.- pólipos de mayor tamaño que alcanzan el borde inferior del cornete e incluso llegan a rebasarlo ligeramente.

Poliposis grado IV.- pólipos de mayor tamaño que rebasan sobradamente el cornete inferior ocupando la luz de la fosa nasal propiamente.

7.- Descripción de la metodología por visita

7a.- Visita 1

- Se informará al paciente de las características propias del estudio y de sus objetivos. Si éste cumple los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión y decide acceder voluntariamente a participar, deberá firmar la hoja de consentimiento informado. Se le asignará el número inmediato siguiente al del último paciente incluido.

- Se rellenarán los datos personales en el cuaderno de recogida de datos (CRD) y se realizará una historia clínica completa así como la exploración física. Se realizará una anamnesis del tratamiento farmacológico actual, para proceder a retirar los tratamientos no permitidos. Caso de tomar alguno de éstos, se deberá citar de nuevo al paciente una vez cumplido el periodo de lavado para seguir con la visita 1.

- Se realizará una rinoscopia.

- El paciente expresará la sensación subjetiva de la obstrucción nasal en la escala visual analógica bajo la pregunta literal “qué tal respira por la nariz en la última semana”.

- Se hará la rinomanometría.

- Se anotará en el CRD sobre las expectativas del paciente de recibir uno u otro tratamiento

- Se entregará al paciente el frasco correspondiente a su número de asignación aleatoria y se le citará para la visita 2 al cabo de 14 (+/-1) días.

7b.- Visita 2

- Recuento de cápsulas sobrantes.
- Interrogatorio sobre cumplimiento de la prescripción, medicación concomitante y acontecimientos adversos. Cualquier incidencia debe registrarse en el CRD y actuar en consecuencia.
- Rinoscopia.
- Escala visual analógica de la sintomatología de obstrucción nasal.
- Rinomanometría.
- Entrega de nuevo del frasco con la medicación y cita para la visita 3 al cabo de 14 (+/-1) días.

7c.- Visita 3

- Recuento de cápsulas sobrantes.
- Interrogatorio sobre cumplimiento de la prescripción, medicación concomitante y acontecimientos adversos. Cualquier incidencia debe registrarse en el CRD y actuar en consecuencia.
- Rinoscopia.
- Escala visual analógica de la sintomatología de obstrucción nasal.
- Rinomanometría.
- Valoración del olfato.
- Valoración categórica de la eficacia del tratamiento por parte del investigador y del paciente.
- Evaluación del ciego, encuesta sobre el enmascaramiento a investigador y paciente.

Tabla V. Esquema de la metodología por visita.

	Visita 1	Visita 2	Visita3
Historia clínica	X		
Examen físico	X		
Efectos adversos		X	X
Inter. Medicación	X	X	X
Rinoscopia	X	X	X
Esc. Vis. Analg.	X	X	X
Rinomanometría	X	X	X
Evaluación olfato			X
Valorac. Eficacia			X
Evaluación ciego			X

8.- Análisis estadístico

Los datos y las características basales de los pacientes se expondrán según la estadística descriptiva habitual.

Previamente a la apertura de los códigos de randomización todas las decisiones sobre la evaluabilidad de los datos de cada individuo deben haberse realizado y documentado, no modificándose ningún valor durante la fase de análisis.

Los datos se almacenarán utilizando el paquete Oracle[®] y el análisis se realizará con el paquete estadístico SAS[®] 6.12 para windows.

ENSAYO CLÍNICO

RESULTADOS

RESULTADOS I

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Expondré el análisis descriptivo de los pacientes que intervinieron en el estudio para aquellos datos más interesantes.

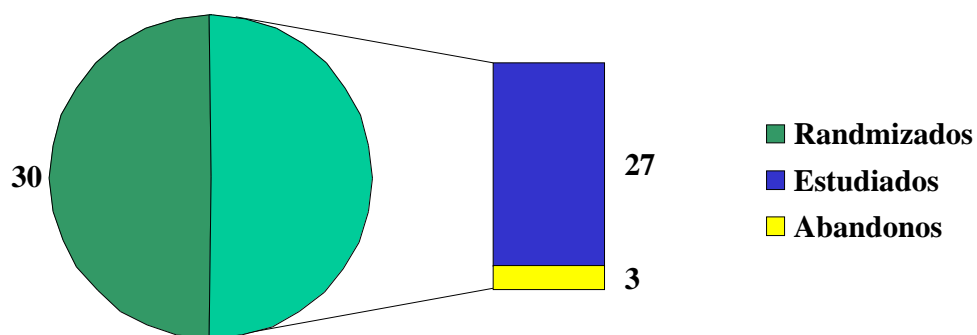
1.- En cuanto al número de pacientes reclutados, Incluimos 30 pacientes en el estudio, tal y como estaba previsto, de los 30 pacientes 3 se retiraron del estudio por los siguientes motivos:

- La paciente nº 1 abandonó por tener la sensación que las pastillas que estaba tomando no la dejaban dormir y le producían pesadillas.

- El paciente nº 13 se retiró al tercer día al no mejorar la sintomatología y sentirse incapaz de resistir hasta el fin del estudio, por lo que se le pautó corticoides orales excluyéndose en el análisis.

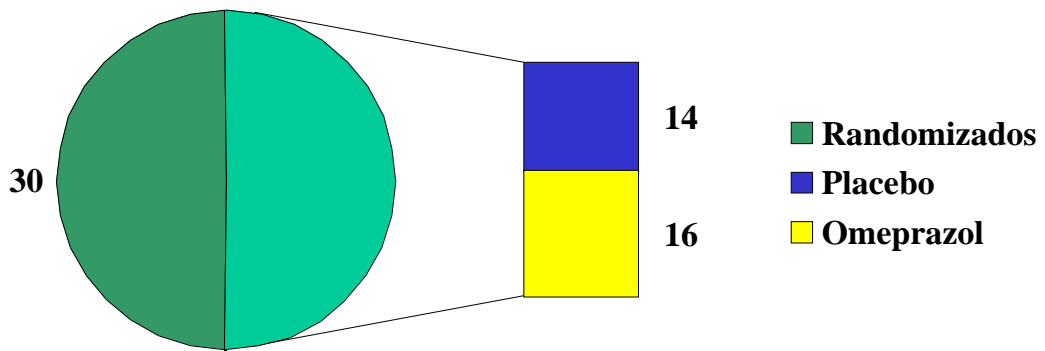
- La paciente nº 27 presentó una reagudización de su enfermedad asmática de base, motivo por el cual tuvo que ser ingresada y recibir corticoterapia. Se excluyó también del análisis final.

Figura I. Detalle de los pacientes randomizados y de los que finalizaron el estudio.



Al finalizar el estudio se abrieron los códigos de randomización y se comprobó que 14 pacientes (46.67%) habían sido asignados al grupo placebo por 16 (53.33%) al grupo Omeprazol.

Figura II. Distribución de los pacientes randomizados por grupos de tratamiento.

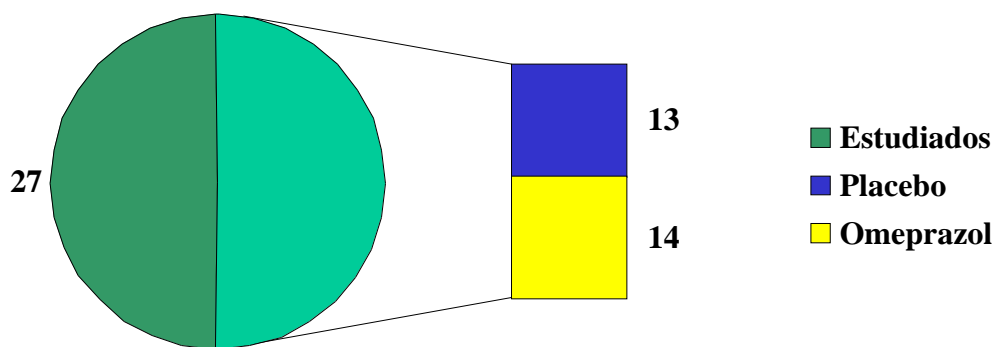


Los pacientes nº 13 y nº 27 pertenecían al grupo Omeprazol y el nº 1 pertenecía al grupo placebo; de forma que la muestra total estudiada (muestra que finalizó el estudio) fue de 27 pacientes, de los cuales 13 (48.15%) se asignaron al grupo de tratamiento con placebo y 14 (51.85%) al grupo de tratamiento con Omeprazol.

Tabla VI. Detalle de la distribución los pacientes randomizados y los que finalizaron el estudio por grupos de tratamiento.

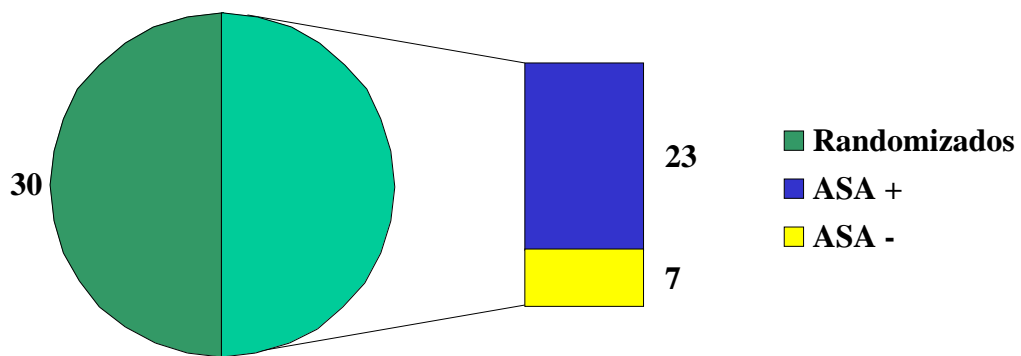
	Pacientes randomizados	
	Placebo (N)	Omeprazol (N)
Pacientes incluidos	14	16
Pacientes estudiados	13	14
Pacientes retirados	1	2

Figura III. Distribución de los pacientes que finalizaron el estudio por grupos de tratamiento.



2.- De los 30 pacientes randomizados al principio, 23 referían el antecedente de intolerancia al Ácido Acetilsalicílico, mientras que los 7 restantes no presentaban este antecedente, si bien asociaban asma como enfermedad de base. Al primer grupo nos referiremos a él como el subgrupo ASA⁺, y el segundo lo identificaremos como ASA⁻.

Figura IV. Distribución de los pacientes randomizados según el subgrupo clínico.



De los 23 pacientes del subgrupo ASA⁺, 10 se asignaron al grupo placebo y 13 al grupo Omeprazol, mientras que en el subgrupo ASA⁻ del total de 7, 4 se asignaron al grupo placebo por 3 al grupo Omeprazol.

Tabla VII. Distribución de los pacientes randomizados en cada subgrupo clínico por grupos de tratamiento.

	Pacientes randomizados		
	Placebo	Omeprazol	N
ASA ⁺	10	13	23
ASA ⁻	4	3	7
N	14	16	30

Figura V. Distribución de los pacientes randomizados del subgrupo ASA⁺ por grupos de tratamiento.

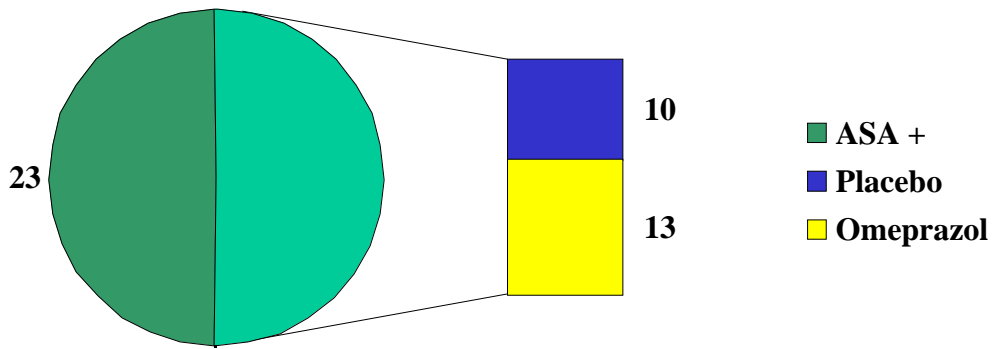
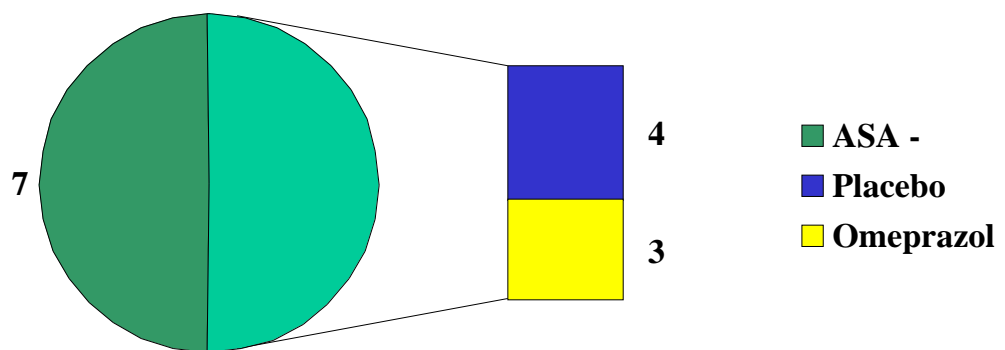
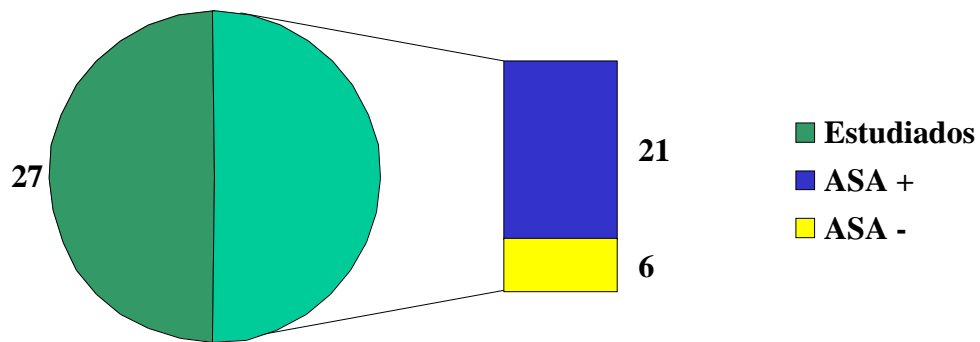


Figura VI. Distribución de los pacientes randomizados del subgrupo ASA⁻ por grupos de tratamiento.



De los 3 pacientes que se retiraron dos pertenecían al subgrupo ASA⁺, concretamente los pacientes nº 1 y nº 27 cada uno de los cuales pertenecía a un grupo distinto de tratamiento, mientras que el paciente nº 13 pertenecía al subgrupo ASA⁻ y estaba asignado al grupo Omeprazol.

Figura VII. Distribución de los pacientes que finalizaron el estudio por subgrupos clínicos.



De los 27 pacientes que finalizaron el estudio, un total de 21 pertenecían al subgrupo clínico ASA⁺ de los cuales 9 (42.85%) se asignaron al grupo placebo y 12 (57.15%) al grupo Omeprazol, este equilibrio se rompió en sentido opuesto para el otro grupo, de forma que para el grupo ASA⁻ los pacientes que recibieron placebo fueron mayoría, en concreto el 66.67% por sólo 2 pacientes que recibieron Omeprazol, que representa el 33.33%.

Tabla VIII. Detalle de la distribución de los pacientes según el subgrupo clínico.

	Pacientes que finalizaron el estudio		
	Placebo	Omeprazol	N
ASA ⁺	9	12	21
ASA ⁻	4	2	6
N	13	14	27

Figura VIII. Distribución de los pacientes que finalizaron el estudio del subgrupo ASA⁺ por grupos de tratamiento.

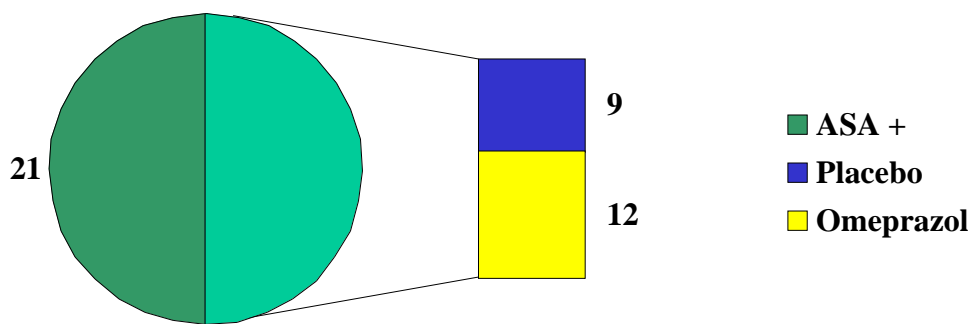
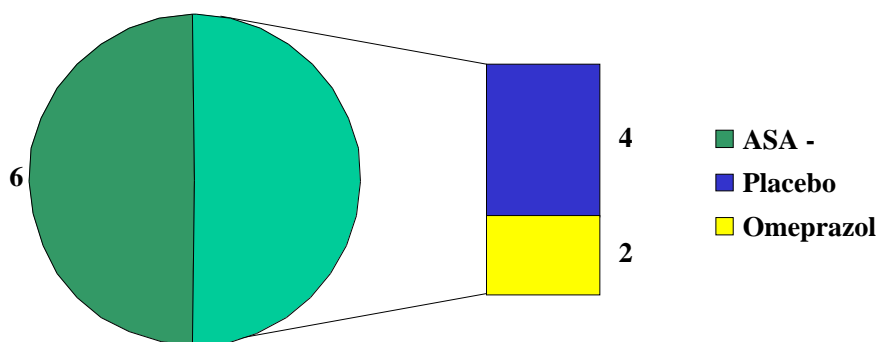


Figura IX. Distribución de los pacientes que finalizaron el estudio del subgrupo ASA⁻ por grupos de tratamiento



3.- En cuanto a la distribución por sexos de los pacientes que entraron en el ensayo clínico, de los 30 pacientes randomizados 16 (53.3%) eran varones y 14 mujeres (46.7%). Teniendo en cuenta que de los 3 pacientes que no finalizaron el estudio 2 eran mujeres, en la muestra de pacientes que finalizaron el estudio hay un discreto predominio del sexo masculino; quedando pues la muestra compuesta por 15 varones (55.55%) y 12 mujeres (44.45%). La distribución final por grupos de tratamiento y sexo se describe en la siguiente tabla.

Tabla IX. Detalle de la distribución por grupos de tratamiento y sexo.

	Placebo		Omeprazol		Total Pacientes	
	N	%	N	%	N	%
Varones	6	46.2	9	64.3	15	55.56
Mujeres	7	53.8	5	35.7	12	44.44

Se observa como la distribución de los pacientes por sexo para cada uno de los grupos de tratamiento era homogénea, aunque en el grupo del Omeprazol exista un cierto predominio masculino es estadísticamente despreciable.

4.- La enfermedad de base más frecuentemente recogida, a parte del asma, fue la hipertensión arterial y dentro de los antecedentes quirúrgicos la apendicectomía. El estudio por grupos de tratamiento de los antecedentes médicos y quirúrgicos no ofreció diferencias estadísticamente valorables entre ambos grupos.

5.- Se individualizaron las características basales de la poliposis nasal de los pacientes distinguiendo por grupos de tratamiento.

Tabla X. Características basales de la poliposis.

	Placebo		Omeprazol		Pacientes totales	
	N	%	N	%	N	%
Evolución						
< 12 meses	4	30.8	3	21.4	7	26
> 12 meses	9	69.2	11	78.6	20	74
Grado poliposis						
III	3	23	2	14.3	5	18.5
IV	10	77	12	85.7	22	81.5
Cirugía previa						
Sí	9	69.2	9	64.3	18	66.7
No	4	30.8	5	35.7	9	33.3

Entre las características de la poliposis que padecían los pacientes sujetos al estudio se observa que eran mayoría los pacientes afectados por poliposis de larga evolución, siendo el rango máximo de hasta más de 10 años. La inmensa mayoría de los pacientes incluidos en el estudio estaba afecto de una poliposis masiva, grado IV: habiendo sido sometidos la mayor parte de ellos a cirugía. El número de intervenciones medio fue de 2, con un rango máximo de hasta 8 operaciones. El tiempo mínimo transcurrido desde la última polipectomía fue de 13 meses con una media de 4 años. La distribución de las características de la poliposis no ofrecía diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento.

6.- Los resultados basales de la puntuación en la escala analógica visual por grupos de tratamiento se reflejan en la siguiente tabla.

Tabla XI. Escala analógica visual basal de los pacientes por grupos de tratamiento.

	Placebo	Omeprazol
N	13	14
Media	79.3	81.9
DE	19.5	21.4

7.- Los resultados basales de la medición del flujo inspiratorio y espiratorio mediante rinomanometría a presiones de 75 Pa y 100 Pa se plasman en la siguiente tabla.

Tabla XII. Valores basales del flujo inspiratorio y espiratorio (cm³/sec) a presiones de 75 Pa y 100 Pa medidos por rinomanometría.

		Inspiración		Espiración	
		Placebo	Omeprazol	Placebo	Omeprazol
Flujo 75 Pa	Media	50.8	58.0	50.0	64.5
	DE	76.7	143.1	71.0	157.2
Flujo 100 Pa	Media	62.7	68.6	58.8	63.9
	DE	94.3	173.6	84.8	186.5

8.- Analizamos la distribución de los pacientes incluidos en el estudio por meses. La inclusión del paciente no dependía del mes en curso, pero nos interesó estudiar si esta distribución era homogénea para evitar sesgos de interpretación.

De la misma forma analizamos la distribución de los grupos de tratamiento por meses. La adjudicación a un grupo de tratamiento u otro no dependía del mes en curso, pero nos interesó saber si esta distribución era homogénea para evitar sesgos de interpretación.

Tabla XIII. Distribución de los pacientes randomizados por meses y por grupos de tratamiento.

Periodo de estudio	Placebo	Omeprazol	N
Octubre- Noviembre	2	2	4
Noviembre- Diciembre	1	2	3
Diciembre- Enero	2	2	4
Enero- Febrero	2	1	3
Febrero- Marzo	0	1	1
Marzo- Abril	2	1	3
Abril- Mayo	3	2	5
Mayo- Junio	1	1	2
Junio- Julio	0	2	2
N	13	14	27

Como se observa en la tabla la distribución de los pacientes tanto en número como por grupos de tratamiento a lo largo de los meses que duró el ensayo clínico es homogéneo.

RESULTADOS II

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables evaluadas para comprobar el efecto del Omeprazol en el tratamiento de la poliposis nasal son:

1.- Evaluación categórica del tratamiento según la valoración subjetiva del paciente sobre su eficacia.

2.- Escala visual analógica, evaluación subjetiva del paciente sobre el grado de obstrucción nasal proyectado sobre una línea continua y uniforme.

3.- Rinomanometría, técnica no invasiva que nos permite registrar el flujo en inspiración y espiración.

4.- valoración de la olfacción, según la sensación subjetiva de haber mejorado o no su sentido del olfato.

5.- Comparación de la evaluación categórica del tratamiento entre paciente e investigador, comparación de la valoración subjetiva de la eficacia del tratamiento del paciente con la del investigador.

6.- Evaluación del doble ciego que nos permitirá comprobar la eficacia del enmascaramiento sobre investigador y paciente e inferir a partir de este resultado el efecto del Omeprazol en el tratamiento.

1.- EVALUACIÓN CATEGÓRICA DEL TRATAMIENTO

Lo primero en analizar, fue la sensación subjetiva de los pacientes de la eficacia del tratamiento al que habían sido sometidos. Esto se realizaba en la última visita, al finalizar el estudio. Se le preguntaba al paciente sobre la sensación que tenía él en cuanto a la eficacia del tratamiento recibido, en tanto hubiera mejorado su sintomatología entre el principio y el final del estudio. Se le ofrecían tres únicas categorías preestablecidas: empeoramiento de los síntomas, ninguna mejoría (igual) y mejoría.

Tabla XIV. Evaluación categórica de la eficacia del tratamiento según el paciente.

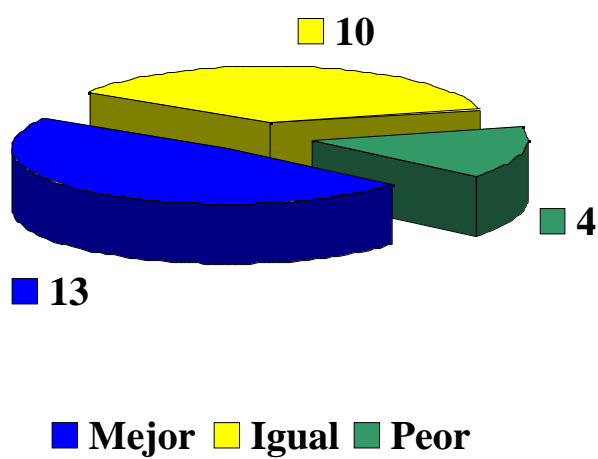
	N	%
Empeoramiento	4	14.85
Igual	10	37
Mejoría	13	48.15
Total	27	100

Como se observa en la tabla previa de los 27 pacientes que finalizaron el estudio, 13 refirieron haber mejorado los síntomas tras la finalización de éste, ello representa un 48.15%.

Un total de 10 pacientes (37%) no experimentaron ninguna mejoría ni empeoramiento, se sentían igual y sólo 4 pacientes (14.85%) referían haber empeorado a lo largo de las cuatro semanas que duró el ensayo clínico.

Estos resultados, como discutiremos posteriormente, son extraordinarios y muy alentadores.

Figura X. Evaluación categórica de la eficacia del tratamiento según el paciente.



2.- ESCALA VISUAL ANALÓGICA

2.1. Análisis de la puntuación sin distinguir por grupos de tratamiento.

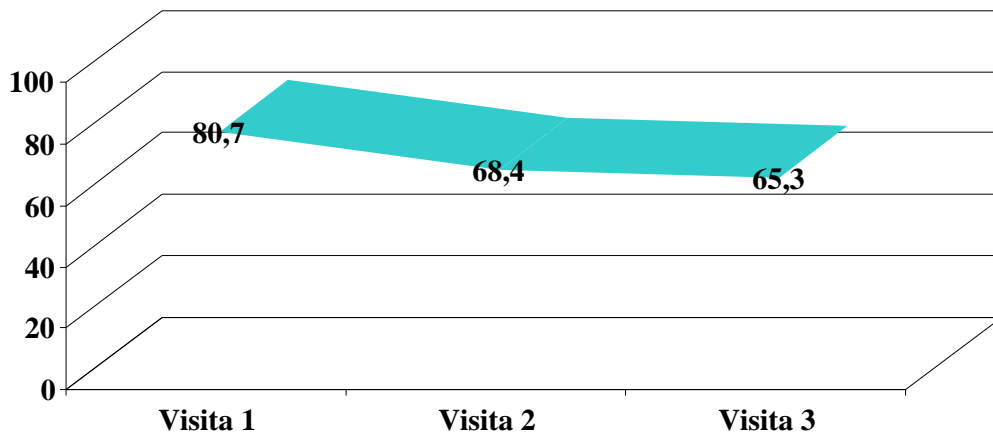
Lo primero que hicimos fue analizar las puntuaciones en la escala visual analógica del conjunto de todos los pacientes sometidos al estudio, sin distinguir entre grupos de tratamiento. Queríamos saber con ello, si los enfermos, independientemente del tratamiento recibido, habían mejorado su puntuación, y por ende la sensación subjetiva de insuficiencia respiratoria nasal, de forma estadísticamente significativa al finalizar el estudio.

Tabla XV. Escala visual analógica sin distinguir por grupos de tratamiento en cada visita control.

	Visita 1	Visita 2	Visita 3
Media	80.7	68.4	65.3
DE	20.2	27.1	31.9
Mínimo	60.0	36.0	3.0
Máximo	100	100	100

La tabla muestra la media, desviación estándar y las puntuaciones máxima y mínima registradas en la escala visual analógica de todos los pacientes (27), especificados por cada visita de control.

La mejoría expresada por los pacientes a través de la escala visual analógica se aprecia mejor en su representación gráfica.

Gráfico I. Escala analógica visual sin distinguir por grupos de tratamiento .

La mejoría expresada por los pacientes a través de la escala visual analógica sigue una progresión sostenida en el tiempo, si bien es entre la primera y segunda visita donde se aprecia una mejoría más evidente, tal y como se refleja en la siguiente tabla.

Tabla XVI. Diferencia de medias de la puntuación en la escala visual analógica entre las visitas control sin distinguir por grupos de tratamiento.

	visita 1 - visita 2	Visita 2 – visita 3
Media	12.3	3.1

Para todos los pacientes, sin distinción por grupos de tratamiento, el estudio estadístico de la media de las diferencias de la escala visual analógica entre el valor basal y el final del estudio fue 13.9 (DE 28.2). La prueba de hipótesis fue una t-student estadísticamente significativa ($t= 2.56$; $p=0.016$), es decir, la mejoría detectada al final del tratamiento es estadísticamente significativa.

El estudio de la media del cambio en la escala visual analógica, independientemente del tratamiento recibido, mediante la estimación del intervalo de confianza de la media de las diferencias, nos confirma que para el total de la muestra se observa una mejoría estadísticamente significativa.

Tabla XVII. Estimación del intervalo de confianza de la media de las diferencias de la escala visual analógica.

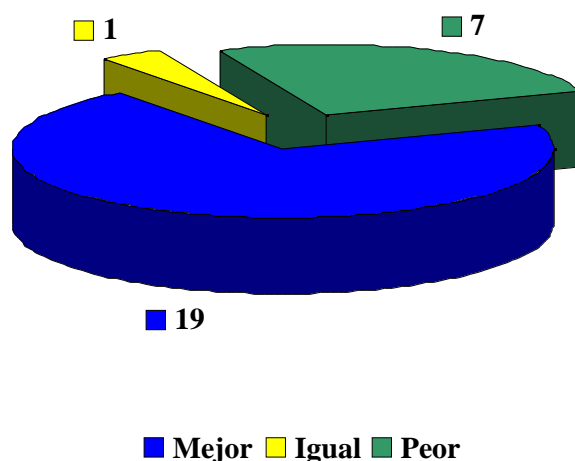
N	Media	Mínimo	Máximo	< 95%	> 95%
27	13.8889	- 35.0000	79.0000	2.7419	25.0359

Se interpreta que con una confianza del 95% podemos afirmar que la mejoría sobre la escala visual analógica es estadísticamente significativa. Obsérvese que hay pacientes que han experimentado mejorías muy y muy importantes. El caso más destacado es el de un paciente que mejoró hasta 79 puntos en la escala.

2.2. Análisis categórico de la puntuación sin distinguir por grupos de tratamiento.

En función de las diferencias obtenidas en las puntuaciones de la escala visual analógica entre la visita basal y la visita final del estudio agrupamos a los pacientes en tres únicas categorías: mejor, peor o igual.

Figura XI. Clasificación categórica de los pacientes sin distinguir grupos de tratamiento según la escala visual analógica.



Tal y como se desprende de la figura previa, de los 27 pacientes, 19 tenían una puntuación menor en la escala visual analógica al finalizar el estudio, lo que se identifica con la mejoría subjetiva del paciente. Ello en términos porcentuales viene a representar un 70.37%.

Por el contrario 7 pacientes expresaron en la escala visual analógica una puntuación superior al finalizar el tratamiento lo que se ajusta con una sensación subjetiva de empeoramiento. Ello supone un 25.93% del total de los pacientes.

En la muestra hay un único caso en que el valor de la escala visual analógica se mantuvo igual (3.7%).

2.3. Análisis cualitativo de la puntuación sin distinguir por grupos de tratamiento.

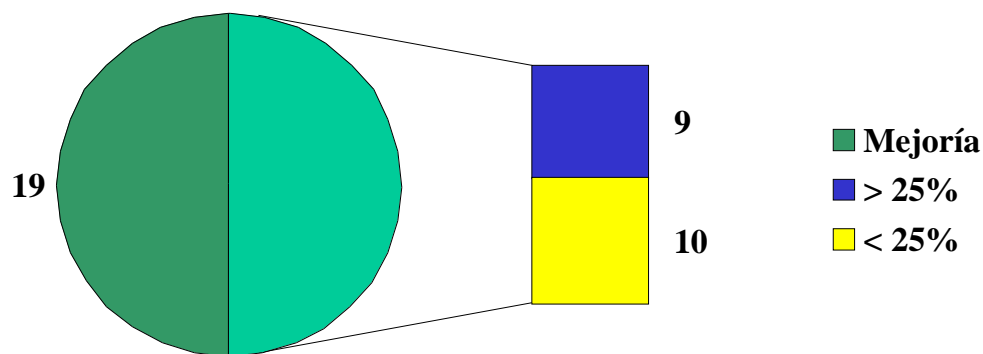
Debíamos profundizar en el estudio de este subgrupo de pacientes que en la escala visual analógica habían mejorado. Este sistema de clasificación es perverso, puesto que un milímetro de diferencia en la escala se clasifica como un cambio. Aceptábamos que una mejoría mínima puede tener escasa repercusión clínica, por ello convenimos a considerar que desde un punto de vista cualitativo una mejoría del 25% en la escala es clínicamente relevante. Procedimos a una nueva recalificación en función de este concepto de mejoría clínicamente relevante.

Tabla XVIII. Cálculo del porcentaje de mejoría entre la escala visual analógica basal y final sin distinguir grupos de tratamiento.

<i>Frecuencia</i>				
<i>Porcentaje%</i>				
<i>% fila</i>	Peor	Igual	Mejor	
<i>% columna</i>				
Igual	7	1	10	18
Peor o	25.93	3.7	37.04	66.67
Mejoría	38.89	5.55	55.56	
< 25%	100	100	52.63	
Mejoría	0	0	9	9
> 25%	0	0	33.33	33.33
	0	0	100	
	0	0	47.37	
	7	1	19	27
	25.93	3.7	70.37	100

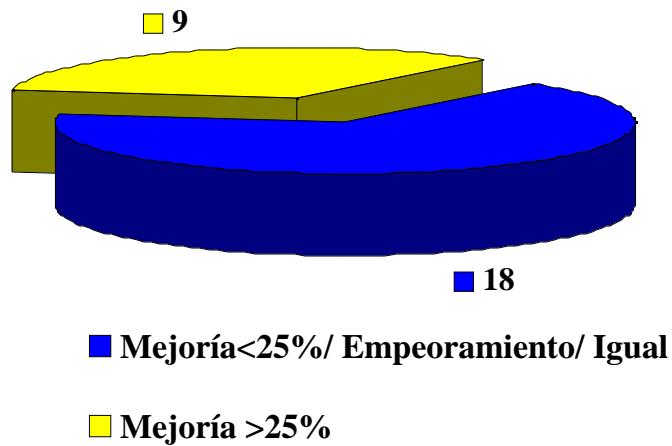
Como se lee en la tabla precedente de los 19 pacientes que a tenor de la escala visual analógica habían mejorado, en 9 casos esta mejoría fue superior al 25% lo que supone el 47.37% de los pacientes que mejoraron; mientras que los otros 10 pacientes (52.63%) a pesar de expresar en la escala visual analógica una mejoría, ésta debe considerarse clínicamente poco relevante. La tabla nos explica que de los pacientes que mejoraron en la escala, el 47.37% lo hizo de una forma clínicamente relevante, mientras que el 52.63% tuvo menor repercusión clínica.

Figura XII. Distribución cualitativa de los pacientes sin distinguir por grupos de tratamiento en función de la escala visual analógica.



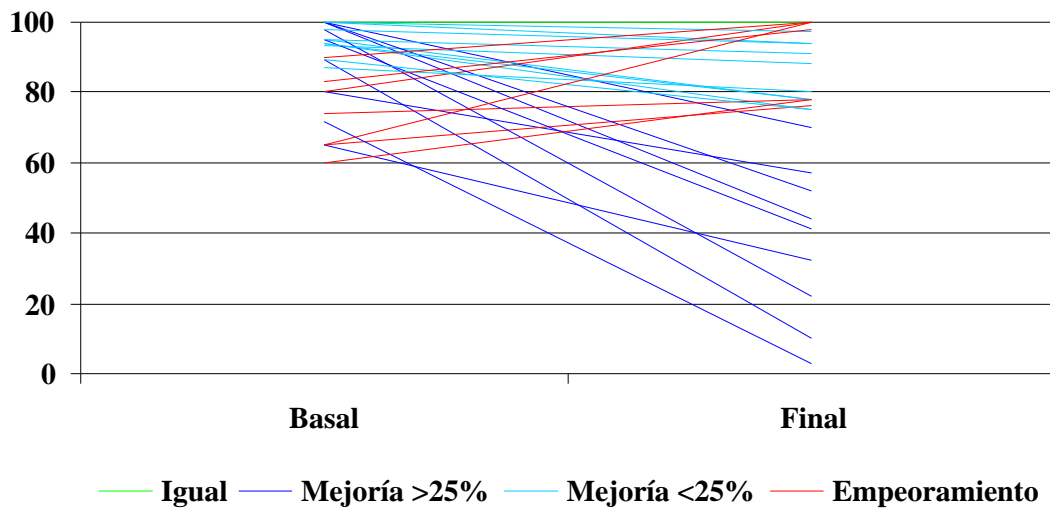
Así pues, en nuestro estudio, desde el punto de vista cualitativo el número de pacientes con una mejoría igual o superior al 25%, y por tanto clínicamente relevante, fue de 9 pacientes lo que supone un 33.33% del conjunto de los pacientes (9/27).

Figura XIII. Distribución del total de pacientes en función del concepto de mejoría clínicamente relevante.



La representación visual pormenorizada para cada uno de los pacientes de la evolución por ellos registrada en la escala visual analógica, sin distinguir por grupos de tratamiento, manifestando este nuevo concepto de clínicamente relevante se esquematiza en la siguiente gráfica.

Gráfico II. Escala visual analógica de cada uno de los pacientes sin distinguir entre grupos de tratamiento.



2.4. Análisis de la puntuación distinguiendo por grupos de tratamiento.

Realizamos el análisis de las puntuaciones en la escala visual analógica de los pacientes estudiados distinguiendo por grupos de tratamiento. Sabíamos del análisis previo 2.1, que contemplando a todos los pacientes se había experimentado una mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones de la sensación subjetiva de mejoría. Ahora necesitábamos saber si esta diferencia estadísticamente significativa encontrada entre el principio y el final del estudio era atribuible al tratamiento recibido.

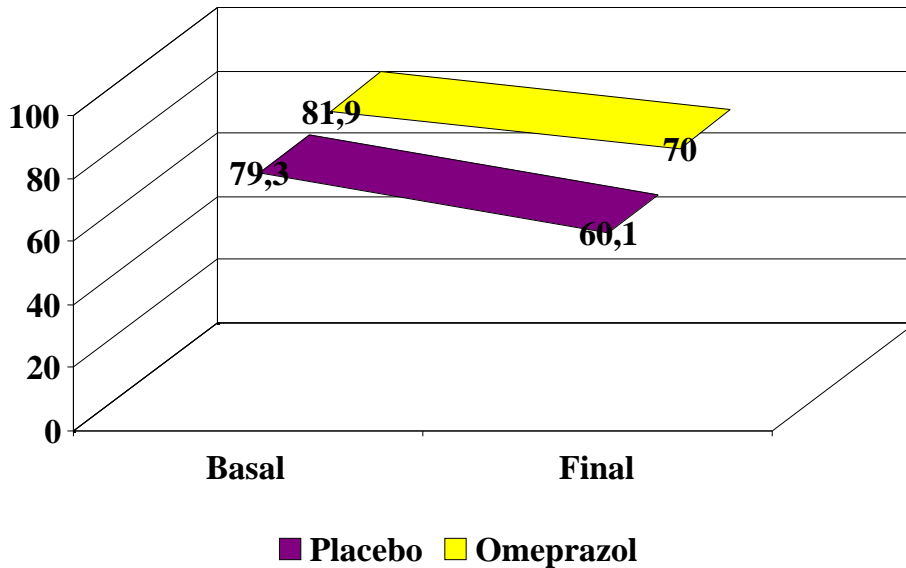
Tabla XIX. Escala visual analógica basal y al final del tratamiento por grupos de tratamiento.

	Placebo		Omeprazol	
	<i>Basal</i>	<i>Final</i>	<i>Basal</i>	<i>Final</i>
N	13	13	14	14
Media	79.3	60.1	81.9	70
DE	19.5	35.3	21.4	28.9

Como se observa en la tabla anterior en ambos grupos los pacientes experimentaron mejoría. Entre los 13 pacientes del grupo placebo que finalizaron el estudio, las diferencias entre medias era 19.2. Entre los 14 pacientes del grupo que tomaron Omeprazol las diferencias entre las medias era de 11.9.

Es decir, para ambos grupos de tratamiento se aprecia una clara tendencia a la mejoría. Esta tendencia se expresa mejor con la representación gráfica de la diferencia de medias en la siguiente gráfica.

Gráfico III. Media de la escala visual analógica basal y al final del ensayo clínico por grupos de tratamiento.



Se realizó un análisis de la covarianza con el cambio en la escala visual analógica como variante dependiente, el tratamiento como variante independiente y la puntuación basal en la escala visual analógica como covariado. El efecto tratamiento no fue estadísticamente significativo ni ajustado por el covariado ($p=0.4904$) ni sin ajustar ($p= 0.5290$).

Las medias mínimas cuadráticas del cambio (ajustadas por el modelo anterior) fueron 10.16 para Omeprazol y 17.9 para placebo.

Es decir, no existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que mejoró tomando Omeprazol y el grupo de pacientes que mejoró tomando placebo, no pudiéndose atribuir esta mejoría al tratamiento recibido.

2.5. Análisis categórico de la puntuación distinguiendo por grupos de tratamiento.

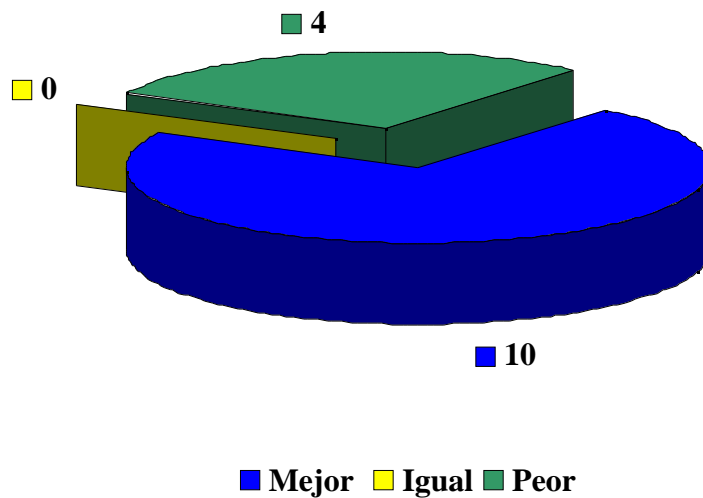
Realizamos el mismo análisis que el 2.2, es decir, en función de las diferencias en la escala visual analógica entre la visita basal y la visita final, agrupamos a los pacientes en tres categorías: mejor, peor o igual distinguiendo, esta vez, por grupos de tratamiento. Sabíamos del análisis 2.2, que de los 27 pacientes 19 (70.37%) habían experimentado una mejoría en la escala, mientras que 7 (25.93%) pacientes empeoraron. Ahora necesitábamos saber si los pacientes que mejoraron estaban siguiendo de forma significativa tratamiento con Omeprazol; permitiendo concluir su efecto beneficioso.

Tabla XX. Distribución de los pacientes según la mejoría entre la escala visual analógica basal y final distinguiendo por grupos de tratamiento.

<i>Frecuencia</i> <i>Porcentaje</i> <i>% fila</i> <i>% columna</i>	Placebo	Omeprazol	
Igual	1 3.7 100 7.69	0 0 0 0	1 3.7
Mejor	9 33.33 47.37 69.23	10 37.04 52.63 71.43	19 70.37
Peor	3 11.12 42.86 23.08	4 14.81 57.14 28.57	7 25.93
	13 48.15	14 51.85	27 100

De los 14 pacientes que siguieron tratamiento con Omeprazol 10 mejoraron. Ello representa el 37.04% de todos los pacientes que finalizaron el estudio (10/27) y el 71.43% de los pacientes que tomaron Omeprazol (10/14). Por el contrario, sólo 4 de los pacientes que tomaron Omeprazol empeoraron, es decir, registraron una puntuación en la escala visual analógica final superior a la basal. Ello representa el 14.81% de todos los pacientes que finalizaron el estudio (4/27) y el 28.57% de los pacientes que siguieron tratamiento con Omeprazol (4/14).

Figura XIV. Clasificación categórica de los pacientes del grupo Omeprazol según la escala visual analógica.

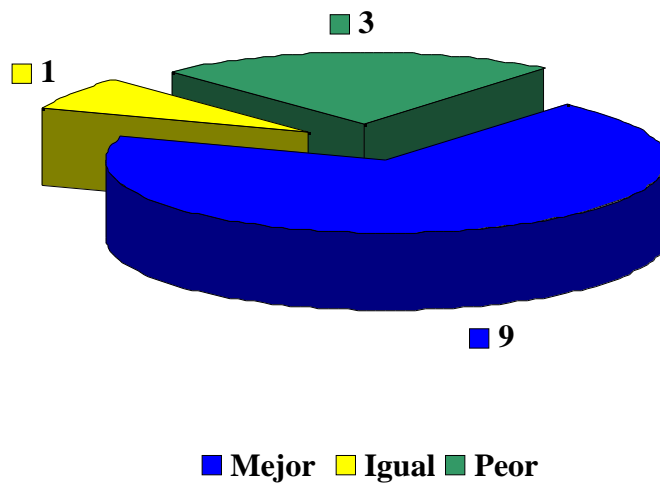


De los 13 pacientes pertenecientes al grupo placebo 9 mejoraron. Ello representa el 33.33% de todos los pacientes que finalizaron el estudio (9/27) y el 69.23% de los que recibieron placebo (9/13).

Sólo 3 pacientes de los que tomaron placebo empeoraron. Ello representa el 11.12% de todos los pacientes que finalizaron el estudio (3/27) y el 25.08% de los pacientes que siguieron tratamiento con placebo (3/13).

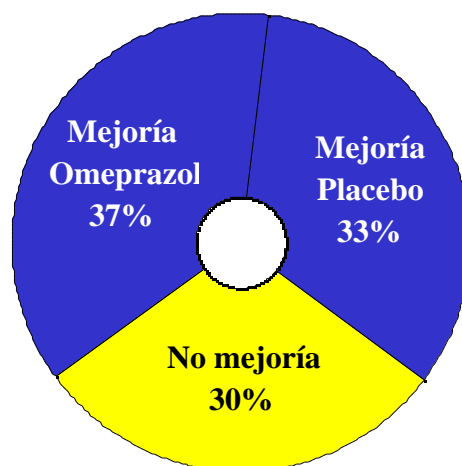
Un único paciente refirió al final del estudio una puntuación igual a la del inicio del mismo. Ello supone el 3.7% de todos los pacientes que finalizaron el estudio (1/27) y el 7.69% de los pacientes que tomaban placebo (1/13).

Figura XV. Clasificación categórica de los pacientes del grupo placebo según la escala visual analógica.



De los 27 pacientes que terminaron el estudio, 19 registraron una mejoría más o menos importante en la escala visual analógica, ello representa el 70.37%. Si analizamos la distribución de estos 19 pacientes, vemos que 10 recibieron tratamiento con Omeprazol (52.63%), mientras que los 9 restantes (47.37%) pertenecían al grupo del placebo.

Figura XVI. Distribución de los pacientes según la mejoría expresada en la escala visual analógica por grupos de tratamiento.



La prueba de hipótesis es una Chi-cuadrado estadísticamente no significativa, es decir, la mejoría o empeoramiento de los pacientes no se puede atribuir al tratamiento seguido, ello estaría acorde con los datos que se desprenden del análisis anterior 2.3.

En la figura previa queda perfectamente representado como la distribución de los grupos de tratamiento, para los pacientes que expresaron una mejoría en la escala visual analógica, es homogénea.

2.6. Análisis cualitativo de la puntuación distinguiendo por grupos de tratamiento.

Debíamos profundizar en el análisis del subgrupo de pacientes que habían mejorado. Queríamos averiguar si existían diferencias en cuanto a la calidad de la mejoría obtenida por los pacientes en función de los distintos tratamientos recibidos. Queríamos saber si los pacientes que habían seguido tratamiento con Omeprazol experimentaban mejorías más importantes que los pacientes pertenecientes al grupo placebo.

Para ello diferenciamos a los pacientes con una mejoría en la escala visual analógica clínicamente relevante (> 25%), de los pacientes con una mejoría inferior al 25%, o que hubieran empeorado o simplemente que estuvieran igual, distinguiendo por grupos de tratamiento.

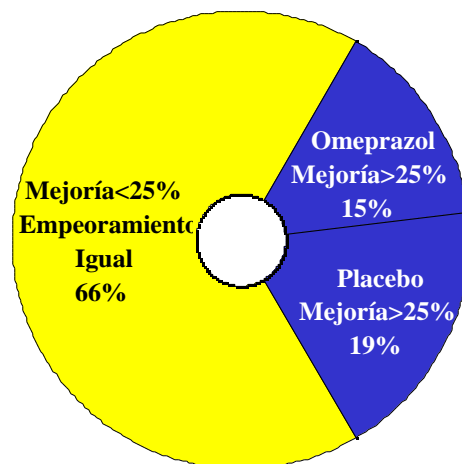
Tabla XXI. Cálculo del porcentaje de mejoría cualitativa entre la escala visual analógica basal y final por grupos de tratamiento.

<i>Frecuencia</i>			
<i>Porcentaje%</i>			
<i>% fila</i>	Placebo	Omeprazol	
<i>% columna</i>			
Igual	8	10	18
Peor o	29.63	37.04	66.67
Mejoría	44.44	55.56	
< 25%	61.54	71.43	
Mejoría	5	4	9
> 25%	18.52	14.81	33.33
	55.56	44.44	
	38.46	28.57	
	13	14	27
	48.15	51.85	100

De todos los pacientes que tomaron placebo el 38.46% (5/13) mejoraron por encima del 25%, lo que representa el 18.52% de toda la muestra (n=27). De todos los pacientes que tomaron Omeprazol el 28.57% (4/14) mejoraron por encima del 25%, lo que representa el 14.81% de toda la muestra.

De los 27 pacientes que finalizaron el ensayo clínico, 9 (33.33%) experimentaron una mejoría cualitativamente significativa, superior al 25% en la puntuación de la escala analógica visual. Al estudiar estos 9 pacientes vemos que 5 (55.56%) pertenecían al grupo placebo y 4 (44.44%) habían seguido tratamiento con Omeprazol.

Figura XVII. Distribución de los pacientes según el grado de mejoría expresado en la escala visual analógica por grupos de tratamiento.



La prueba de hipótesis para ver si existían diferencias significativas en cuanto a la mejoría cualitativa por encima del 25% en la escala analógica visual según el grupo de tratamiento al que pertenecían, es una Chi-cuadrado estadísticamente no significativa: Chi-cuadrado= 0.297; p= 0.586. Es decir, que el paciente mejorara en mayor o menor grado la sensación subjetiva de ventilación nasal, tampoco dependía del tratamiento seguido.

Gráfico IV. Escala analógica visual basal y al final del ensayo clínico de cada uno de los pacientes pertenecientes al grupo placebo.

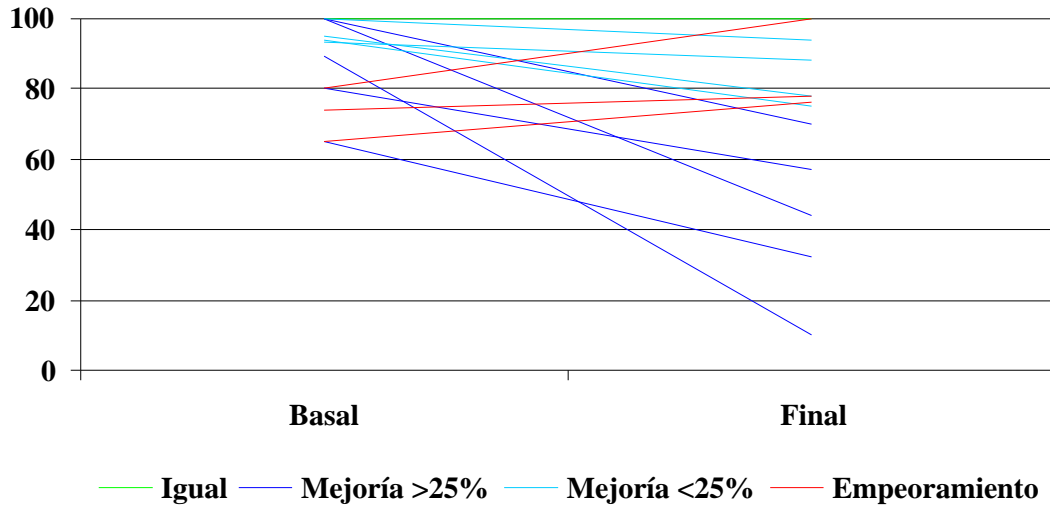
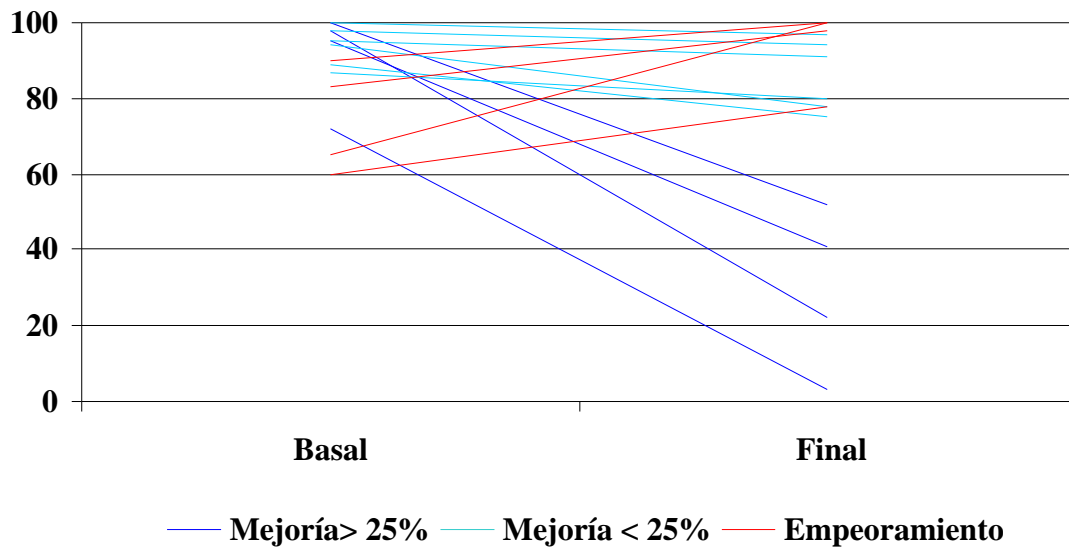


Gráfico V. Escala analógica visual basal y al final del ensayo de cada uno de los pacientes pertenecientes al grupo Omeprazol.



2.7. Análisis de la puntuación por subgrupos clínicos sin distinguir por grupos de tratamiento.

Realizamos el análisis de los resultados, para comprobar si existían diferencias significativas en cuanto a la mejoría en la puntuación de la escala visual analógica para la insuficiencia nasal respiratoria, entre los dos subgrupos clínicos incluidos en el estudio, es decir, el subgrupo mayoritario de pacientes afectos de poliposis, intolerancia al Ácido Acetilsalicílico y broncoespasmo como reacción adversa a éste (ASA⁺) y al subgrupo minoritario de pacientes con poliposis, sin intolerancia al Ácido Acetilsalicílico y asma (ASA⁻).

Queríamos confirmar de forma estadística nuestra sospecha observacional inicial, de que los pacientes del subgrupo ASA⁺ tenían una mejor respuesta que los pertenecientes al subgrupo ASA⁻; hipótesis que constituye uno de los objetivos secundarios de la tesis.

Tabla XXII. Media de la diferencia de medias en la escala visual analógica basal y final distinguiendo por subgrupos clínicos.

	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
ASA⁺	21	17.053	29.735	-15.000	79.000
ASA⁻	6	-11.250	16.700	-35.000	3.000

Existe una clara diferencia en la evolución clínica expresada a través de la escala visual analógica entre los dos subgrupos clínicos:

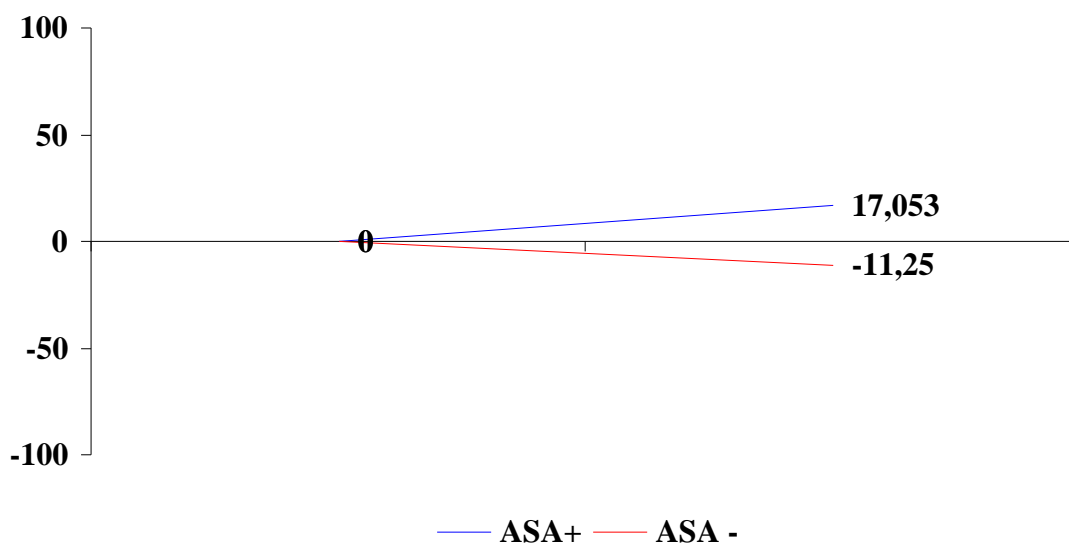
.- Los pacientes pertenecientes al subgrupo ASA⁺ experimentan una mejoría media de 17.053 puntos en la escala visual analógica.

.- El grupo de pacientes pertenecientes al subgrupo ASA⁻ empeoran una media 11.25 puntos.

Esta diferencia es estadísticamente significativa según una prueba de hipótesis de t-student ($t = -2.6248$; $p = 0.0313$). Es decir, se confirma nuestra hipótesis inicial observada en el estudio preliminar, de que los pacientes con antecedentes de intolerancia al Ácido Acetilsalicílico clínicamente experimentan una mejoría mucho más marcada que aquéllos que no refieren este antecedente.

La diferencia entre ambos grupos se aprecia muy bien en el gráfico VI.

Gráfico VI. Diferencia media de la escala visual analógica distinguiendo los dos subgrupos clínicos.



2.8. Análisis de la puntuación de los pacientes pertenecientes al subgrupo clínico ASA⁺ distinguiendo por grupos de tratamiento.

Del análisis previo se confirma nuestra observación inicial de que el grupo de pacientes con poliposis y antecedentes de intolerancia al Ácido Acetilsalicílico experimentan una mejoría más importante que los pacientes con poliposis y asma. Se nos antojaba como lógico atribuir esta diferencia de comportamiento al Omeprazol. Para certificar este punto procedimos al estudio de los pacientes del subgrupo ASA⁺, analizando las puntuaciones en la escala visual analógica distinguiendo por grupos de tratamiento.

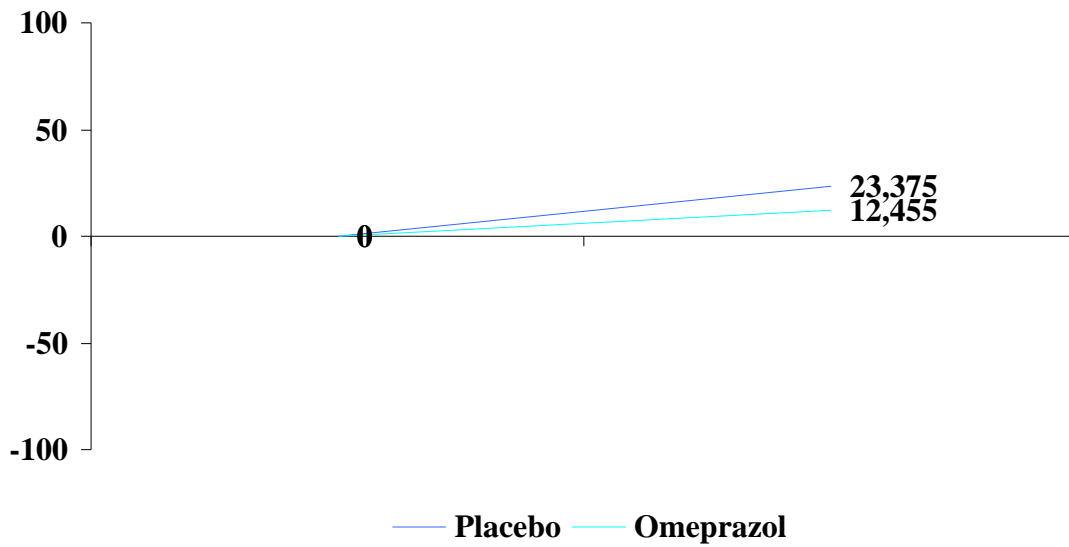
Tabla XXIII. Media de la escala visual analógica de los pacientes del subgrupo ASA⁺ por grupos de tratamiento.

	N	media	DE	Mínimo	Máximo
Placebo	9	23.375	11.960	-13.000	79.000
Omepraz.	12	12.455	8.176	-15.000	66.000

Como se desprende de los valores de la tabla previa, para ambos grupos de tratamiento se obtuvieron puntuaciones en la escala visual analógica menores al final del tratamiento, lo que se corresponde con una mejoría para ambos grupos de tratamiento. Para el grupo placebo la ganancia media fue de 23,375 y para el grupo Omeprazol de 12,455.

La prueba de hipótesis de la mejoría de las puntuaciones en la escala analógica visual en el subgrupo clínico ASA⁺ por grupos de tratamiento es una t-student estadísticamente no significativa ($t=0.7538$; $p= 0.4643$), es decir, que no existen diferencias estadísticamente significativas para la mejoría en la escala analógica visual entre los pacientes que, perteneciendo al mismo subgrupo clínico, habían seguido tratamiento con Omeprazol o placebo.

Gráfico VII. Media de la escala analógica visual de los pacientes del subgrupo ASA⁺ por grupos de tratamiento.



El análisis 2.7 por grupos de tratamiento demostraba de forma estadística e irrefutable que, si bien existía una diferencia significativa en cuanto a la mejora subjetiva de los pacientes de la insuficiencia nasal en función de si padecían intolerancia al Ácido Acetilsalicílico o no, esta diferencia no se debe, no se puede atribuir al tratamiento recibido.

2.9. Análisis de la puntuación en función de la supuesta pertenencia, por parte del paciente, a uno u otro grupo de tratamiento.

Relacionamos las diferencias en la puntuación entre la escala visual analógica basal y final con la suposición del paciente sobre a cual de los grupos de tratamiento se le asignaría, es decir, con relación a las expectativas creadas por el paciente a priori, de pertenecer a uno u otro grupo.

Tabla XXIV. Cambio en la escala visual analógica según grupo de tratamiento y según el tratamiento supuesto por el paciente.

	Placebo		Omeprazol	
	Placebo	Omeprazol	Placebo	Omeprazol
N	7	6	10	4
Media	1.4286	36.3333	-3.3000	45.000
DE	13.0366	31.5890	15.4132	22.8181
Mínimo	-13.000	0.0	-35.000	15.000
Máximo	27.000	79.000	22.000	66.000

Los pacientes que pertenecían al grupo placebo y tenían la sensación de estar tomando placebo (7), mejoraron una media en la escala analógica visual de 1.43, empeorando hasta 13 puntos y mejorando hasta 27. Si por el contrario a pesar de pertenecer al grupo placebo los pacientes tenían la sensación de estar tomando Omeprazol, mejoraron una media de 36.3 puntos en la escala. Estos pacientes registraron mejorías muy importantes de hasta 79 puntos.

La suposición por parte del paciente de qué tipo de medicación tomaba también jugó un papel fundamental en los pacientes que estaban tomando Omeprazol. Los pacientes que pertenecían al grupo del Omeprazol y tenían la sensación de tomar placebo (10) empeoraron una media de 3.3 puntos, empeorando hasta 35 puntos y mejorando en algunos casos hasta 22 puntos, mientras que los pacientes que pertenecían al grupo Omeprazol y tenían la sensación de estar tomando el Omeprazol (4), mejoraron una media de 45 puntos con mejorías importantes de hasta 66 puntos.

La prueba de hipótesis del cambio en la escala visual analógica según grupo de tratamiento y según el tratamiento supuesto por el paciente a priori fue una t-student significativa ($t= 4.4186$; $p= 0.0009$), es decir, que la suposición por parte del enfermo de estar tomando una u otra medicación tiene un efecto estadísticamente significativo sobre el resultado del tratamiento.

2.10. Análisis de los pacientes que mejoraron con relación al periodo de inclusión en el ensayo clínico.

Una de las variables que nos planteamos que podía tener una cierta incidencia en el comportamiento de los pacientes durante el tiempo del ensayo era el periodo del año en el que hubieran sido incluidos. El periodo del año podía influir por un doble motivo.

Por un lado el paciente podía tener un componente de rinitis alérgica estacional, si el paciente empezaba el estudio en un momento álgido de la alergia y finalizaba éste cuando la sintomatología alérgica había disminuido podía tergiversar los resultados, en el sentido que la mejoría no se debería a una disminución de la poliposis sino a la resolución del proceso alérgico. Para evitar este sesgo teníamos la historia clínica, pero dado que en algunos pacientes podía no quedar clara, pensamos que analizar los periodos de inclusión de los pacientes y relacionarlos con el comportamiento, nos ayudaría a eliminar la etiología alérgica como justificación de la evolución de los pacientes.

Por otro lado nos interesó tener en cuenta el periodo de inclusión de los pacientes porque la insuficiencia nasal respiratoria se tolera subjetivamente de forma distinta según la temperatura ambiente, en el sentido que en estaciones de frío existe una mayor tolerancia que con el calor.

En la siguiente tabla se aprecia la distribución de los pacientes que expresaron una mejoría por encima del 25% en la escala visual analógica y el periodo en que fueron incluidos.

Tabla XXV. Distribución de los pacientes que mejoraron por encima del 25% en la escala visual analógica según el periodo de inclusión.

	Pacientes incluidos	Pacientes mejoría >25%
Octubre - Noviembre	4	2
Noviembre - Diciembre	3	1
Diciembre - Enero	4	1
Enero - Febrero	3	1
Febrero - Marzo	1	0
Marzo - Abril	3	1
Abril- Mayo	5	1
Mayo - Junio	2	2
Junio - Julio	2	0
N	27	9

Como se aprecia en la tabla, la distribución de los pacientes que mejoraron por encima del 25% en la escala visual analógica es homogénea a lo largo de todo el estudio.

3.- RINOMANOMETRÍA

De los datos obtenidos por el rinomanómetro Rhinospir-164 la variable clínicamente más relevante fue el flujo. Los valores estudiados fueron la suma del flujo de ambas fosas nasales en inspiración y espiración correspondientes a las presiones de 75 y 100 Pascales (Pa). Con presiones superiores el número de valores perdidos se incrementaba considerablemente haciendo poco preciso el estudio estadístico, motivo por el cual los hemos rechazado.

3.1. Análisis del flujo inspiratorio y espiratorio sin distinguir por grupos de tratamiento.

En primer lugar analizamos la suma del flujo inspiratorio y la suma del flujo espiratorio de ambas fosas nasales del conjunto de todos los pacientes sometidos al estudio, sin distinguir entre grupos de tratamiento. Queríamos comprobar si los pacientes, independientemente del tratamiento recibido, habían mejorado el flujo, de forma estadísticamente significativa, tanto en inspiración como espiración al finalizar el estudio.

Tabla XXVI. Media de la suma del flujo inspiratorio (cm^3/sec) a 75 Pa sin distinguir por grupos de tratamiento en cada visita control.

	Visita 1	visita 2	Visita 3
Media	54.8	80.1	90.3
DE	116.3	147.7	144.5

Tabla XXVII. Media de la suma del flujo inspiratorio (cm^3/sec) a 100 Pa sin distinguir por grupos de tratamiento en cada visita control.

	Visita 1	visita 2	Visita 3
Media	66.0	94.9	107.6
DE	141.4	174.3	169.9

Tabla XXVIII. Media de la suma del flujo espiratorio (cm^3/sec) a 75 Pa sin distinguir por grupos de tratamiento en cada visita control.

	visita 1	visita 2	Visita 3
Media	58.0	72.3	85.5
DE	124.5	138.6	137.3

Tabla XXIX. Media de la suma del flujo espiratorio (cm^3/sec) a 100 Pa sin distinguir por grupos de tratamiento en cada visita control.

	visita 1	Visita 2	Visita 3
Media	61.6	83.6	96.7
DE	147.6	166.6	158.4

Las tablas precedentes resumen los valores medios de la suma del flujo inspiratorio y espiratorio de ambas fosas nasales a presiones de 75 y 100 Pa registrados por el rinomanómetro, sin distinguir por grupos de tratamiento, para cada una de las visitas.

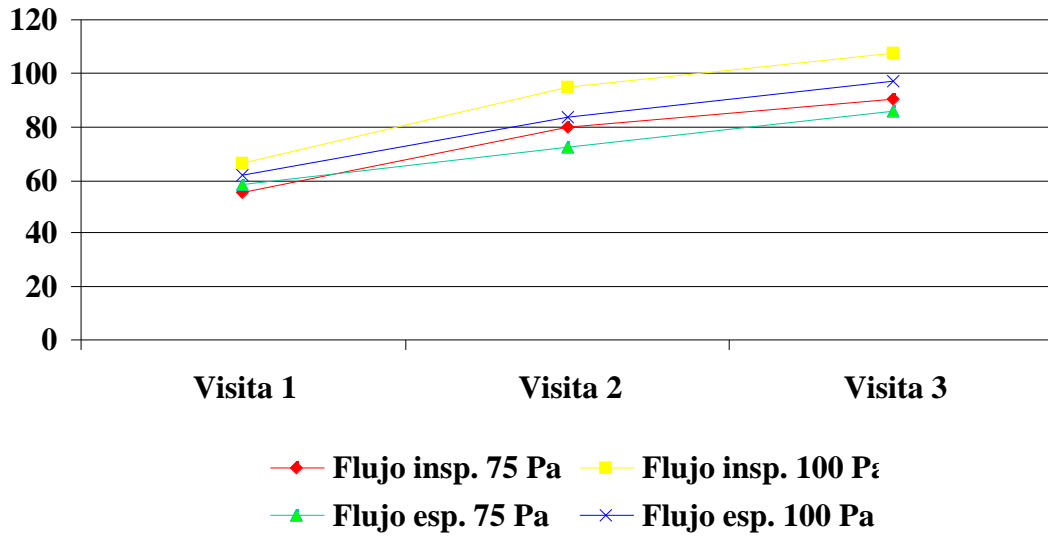
Al comparar los valores al inicio del estudio y al final, observamos una tendencia a la mejoría del flujo inspiratorio y espiratorio a 75 y 100Pa de presión; si realizamos la diferencia de medias entre las visitas, el balance siempre es de mejoría del flujo.

La mejoría sigue una progresión sostenida en el tiempo, si bien es entre la primera y la segunda visita donde se aprecia una mejoría más importante, ello se aprecia en la tabla XXX.

Tabla XXX. Diferencia de medias de la suma de flujos (cm³/sec) en inspiración y espiración entre las visitas control sin distinguir por grupos de tratamiento.

	visita 1 - visita 2	Visita 2 – visita 3
Inspiración 75 Pa	-25.3	-10.2
Inspiración 100 Pa	-28.9	-12.7
Espiración 75 Pa	-14.3	-13.2
Espiración 100 Pa	-22	-13.1

Gráfico VIII. Representación de las curvas de la media de la suma de flujo inspiratorio e inspiratorio (cm^3/sec) a 75 y 100 Pa.



Realizamos el estudio estadístico de estos valores rinomanométricos de flujo a partir de la estimación del intervalo de confianza de la diferencia de medias.

Tabla XXXI. Estimación del intervalo de confianza de la diferencia de medias de la suma del flujo inspiratorio (cm^3/sec) a 75 Pa.

Media	Mínimo	Máximo	< 95%	> 95%
-20.500	-357.000	236.000	-72.674	31.674

Tabla XXXII. Estimación del intervalo de confianza de la diferencia de medias de la suma del flujo espiratorio (cm^3/sec) a 75 Pa.

Media	Mínimo	Máximo	< 95%	> 95%
-19.305	-304.000	286.000	-69.614	31.005

En el estudio estadístico sobre la estimación del intervalo de confianza de la diferencia de medias, no se observaron diferencias significativas en las variables de la rinomanometría. Es decir, que aunque se aprecie una tendencia a la mejoría de los flujos inspiratorios y espiratorios al final del estudio con relación al principio, esta mejoría no es estadísticamente significativa.

Nótese que la variable rinomanométrica flujo, tiene una dispersión muy grande, con lo cual podemos decir que es una medida poco precisa y poco útil desde el punto de vista estadístico.

El análisis de los rangos de los valores entre los que oscila la suma de flujos registrados a lo largo del estudio, es absolutamente sorprendente. Algunos pacientes para las distintas presiones, consiguieron flujos inspiratorios y espiratorios muy altos, con cifras compatibles con una fosa con una permeabilidad prácticamente dentro de la normalidad, algún paciente llegó a registrar flujos de hasta $700\text{cm}^3/\text{sec}$.

Tabla XXXIII. Rango de la suma de los flujos (cm^3/sec) espiratorios y espiratorios.

	RANGO	
	Mínimo	Máximo
Inspiración 75 Pa	0.0	596.0
Inspiración 100 Pa	0.0	717.0
Espiración 75 Pa	0.0	566.0
Espiración 100 Pa	0.0	692.0

Estos resultados, están acordes con la espectacular mejoría que algunos pacientes expresaron en la escala visual analógica. Si bien para la escala la diferencia fue estadísticamente significativa, para la suma de los flujos no lo ha sido. Ello se debe a la gran fluctuación y dispersión de la variable.

3.2. Análisis del flujo inspiratorio y espiratorio distinguiendo por grupos de tratamiento.

Analizamos la suma de los flujos en inspiración y espiración registrados por el rinomanómetro distinguiendo por grupos de tratamiento para verificar si hay diferencias significativas entre ellos.

Tabla XXXIV. Media de la suma del flujo inspiratorio (cm³/sec) a 75 Pa distinguiendo por grupos de tratamiento.

	Placebo		Omeprazol	
	Basal	Final	Basal	Final
Media	50.8	81.3	58.0	97.1
DE	76.7	154.4	143.1	143.3

Gráfico IX. Representación del flujo inspiratorio (cm³/sec) a 75 Pa distinguiendo por grupos de tratamiento.

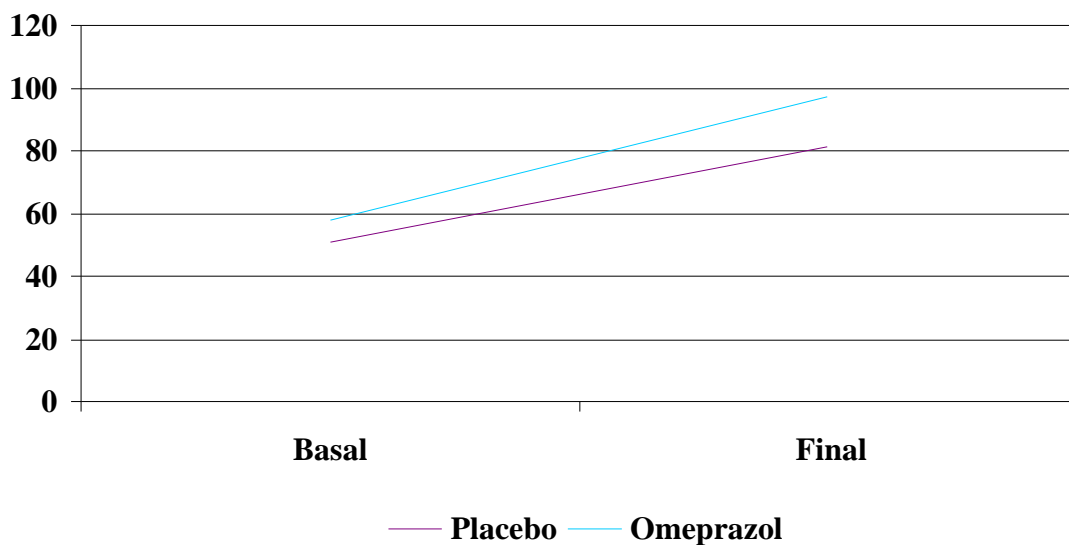


Tabla XXXV. Media de la suma del flujo inspiratorio (cm³/sec) a 100 Pa distinguiendo por grupos de tratamiento.

	Placebo		Omeprazol	
	Basal	Final	Basal	Final
Media	62.7	94.1	68.6	117.8
DE	94.3	176.2	173.6	172.1

Gráfico X. Representación del flujo inspiratorio (cm³/sec) a 100 Pa distinguiendo por grupos de tratamiento.

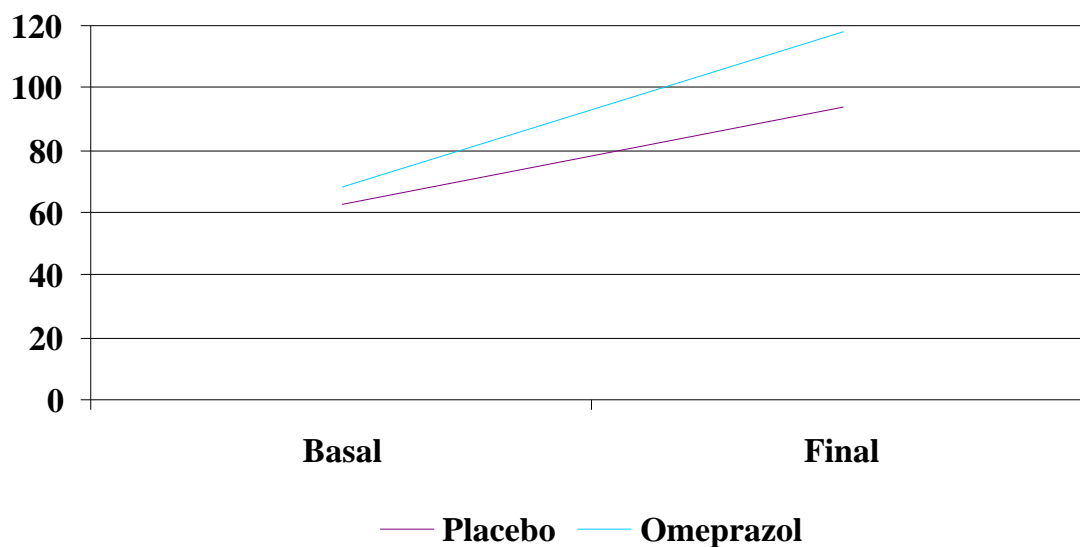


Tabla XXXVI. Media de la suma del flujo espiratorio (cm³/sec) a 75 Pa distinguiendo por grupos de tratamiento.

	Placebo		Omeprazol	
	Basal	Final	Basal	Final
Media	50.0	97.7	64.5	76.2
DE	71.0	153.0	157.2	129.5

Gráfico XI. Representación del flujo espiratorio (cm³/sec) a 75 Pa distinguiendo por grupos de tratamiento.

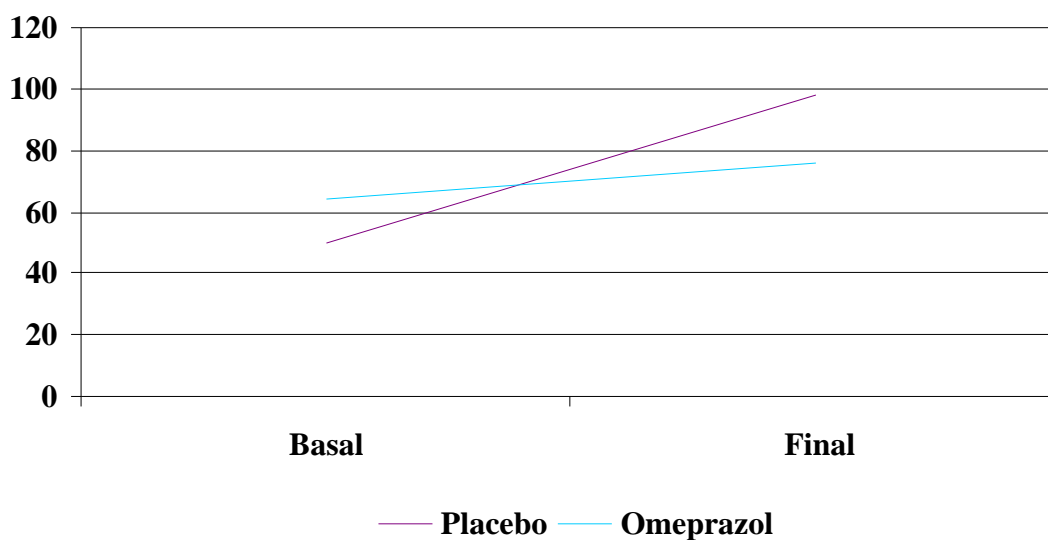
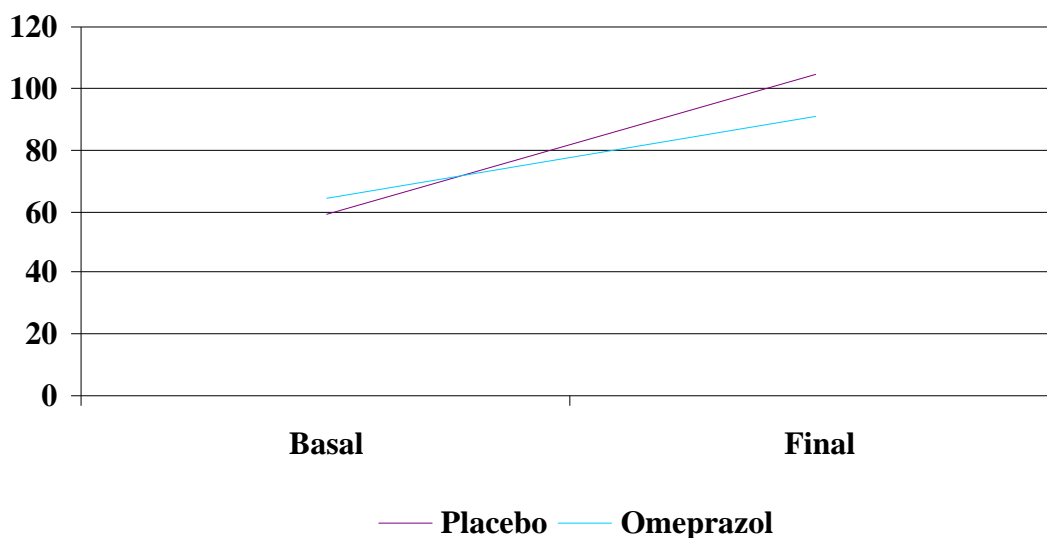


Tabla XXXVII. Media de la suma del flujo espiratorio (cm³/sec) a 100 Pa distinguiendo por grupos de tratamiento.

	Placebo		Omeprazol	
	Basal	Final	Basal	Final
Media	58.8	104.2	63.9	90.8
DE	84.8	173.9	186.5	152.5

Gráfico XII. Representación del flujo espiratorio (cm³/sec) a 100 Pa distinguiendo por grupos de tratamiento.



Se observa como para ambos grupos de tratamiento la tendencia del flujo tanto inspiratorio como espiratorio es positiva, es decir, es superior la suma de flujo al final del estudio que al inicio de éste para los dos grupos de tratamiento. Observemos como ambos grupos siguen tendencias más o menos paralelas. Se aprecia que en el flujo inspiratorio parece ser superior la ganancia en el grupo Omeprazol, mientras que esta tendencia se invierte en los flujos espiratorios.

En el estudio estadístico de la estimación del intervalo de confianza de la diferencia de medias, no se observaron diferencias significativas en las variables de la rinomanometría por grupos de tratamiento, es decir, en la tendencia a la mejoría del flujo que se registra en los dos grupos de tratamiento no hay diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Nótese igualmente que la dispersión es muy grande.

Tabla XXXVIII. Estimación del intervalo de confianza de la diferencia de medias de la suma del flujo inspiratorio (cm³/sec) a 75 Pa por grupos de tratamiento.

	Media	Mínimo	Máximo	< 95%	> 95%
Placebo	-16.555	-295.000	111.000	-102.553	69.442
Omeprz.	-23.231	-357.000	236.000	-99.354	52.893

Tabla XXXIX. Estimación del intervalo de confianza de la diferencia de medias de la suma del flujo espiratorio (cm³/sec) a 75 Pa por grupos de tratamiento.

	Media	Mínimo	Máximo	< 95%	> 95%
Placebo	-39.300	-304.000	99.000	-127.817	49.217
Omeprz.	-3.923	-253.000	286.000	-72.136	64.290

3.3. Análisis del flujo inspiratorio y espiratorio por subgrupos clínicos sin distinguir por grupos de tratamiento.

Analizamos los datos rinomanométricos de flujo en inspiración y espiración a presiones de 75 Pa distinguiendo por grupos clínicos, es decir, en función de si presentaban intolerancia al Ácido Acetilsalicílico (ASA⁺) o no (ASA⁻) con el fin de corroborar de forma estadística nuestra sospecha observacional inicial de que el primer subgrupo de pacientes tenían una mejor respuesta que el segundo.

Tabla XL. Media de la suma de flujo en inspiración (cm³/sec) a 75 Pa distinguiendo entre los dos subgrupos clínicos.

	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
ASA ⁺	21	31.875	133.564	-357.0	236.0
ASA ⁻	6	-38.000	63.663	-6.0	111.0

Tabla XLI. Media de la suma de flujo en espiración (cm³/sec) a 75 Pa distinguiendo entre los dos grupos clínicos.

	N	media	DE	Mínimo	Máximo
ASA ⁺	21	26.530	134.532	-304.0	286.0
ASA ⁻	6	-11.333	44.546	-32.0	57.0

Gráfico XIII. Representación de la media de la suma del flujo en inspiración a 75 Pa distinguiendo entre los dos subgrupos clínicos

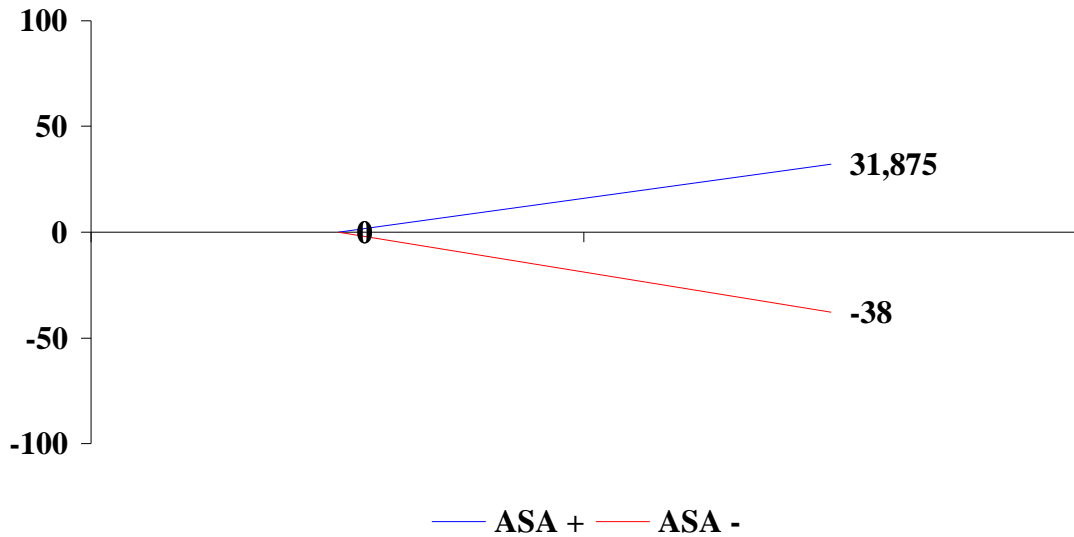
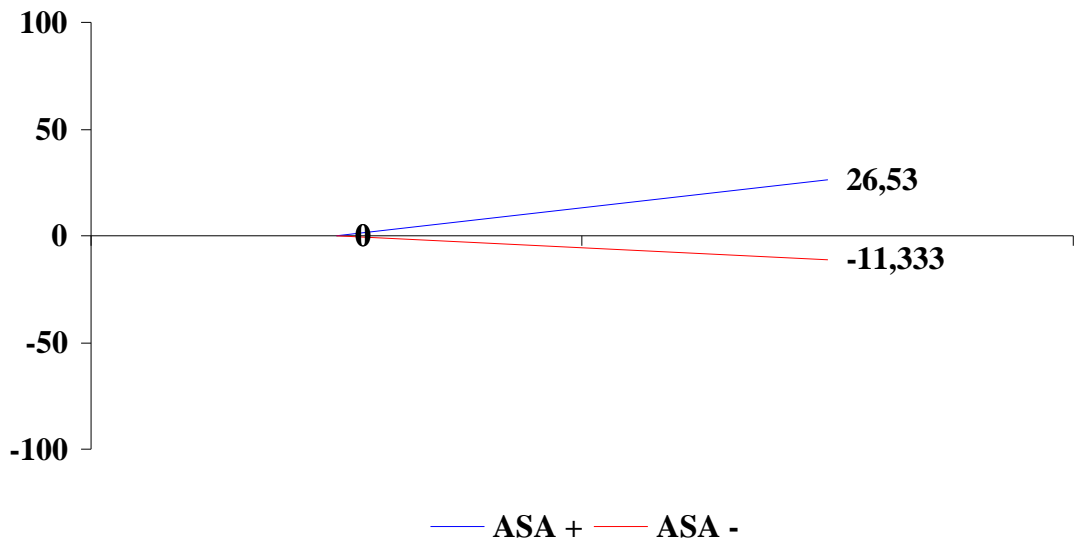


Gráfico XIV. Representación de la media de la suma del flujo en espiración a 75 Pa distinguiendo entre los dos subgrupos clínicos.



Como se desprende de las tablas precedentes, tanto en inspiración como en espiración se observa una tendencia a la mejoría del flujo en el subgrupo ASA⁺, de forma que la media de los flujos es al final del tratamiento mayor que al inicio del estudio. Al contrario pasa si analizamos el subgrupo ASA⁻, donde la media del flujo nasal experimenta un descenso con relación al inicio del tratamiento. Ello se correlaciona adecuadamente con lo observada también en el análisis de la escala visual analógica.

Al someter esta diferencia a una prueba de hipótesis del tipo t-student, no se observan diferencias estadísticamente significativas, siendo el resultado para los valores inspiratorios de $t= 1.4071$; $p= 0.2083$ y para los valores espiratorios de $t= 0.9113$; $p= 0.3830$.

De nuevo cabe apuntar la gran dispersión de los datos, lo que los convierte en una variable poco precisa y poco útil desde el punto de vista estadístico.

3.4. Análisis de correlación entre las variables: escala visual analógica – flujo inspiratorio – flujo espiratorio.

Dado que la variabilidad de los datos de la rinomanometría es muy alta no nos permitió trabajar estadísticamente con ellos. Sí que nos interesó estudiar la correlación de los datos rinomanométricos con la escala visual analógica. Así para cada una de las visitas definimos 3 variables de eficacia: la escala visual analógica , la suma de los flujos en inspiración y su suma en espiración a 75 Pa. El análisis de correlación se realiza mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r).

Tabla XLII. Análisis de correlación visita 1.

R			Escal. Visual
P	Finsp75	Fesp75	Analog.
Finsp75	1.000 0.0	0.9852 0.0001	0.6915 0.0001
Fesp75	0.9852 0.0001	1.000 0.0	0.7049 0.0001
Escal. Visual Analog.	0.6915 0.0001	0.7049 0.0001	1.0000 0.0

Tabla XLIII. Análisis de correlación visita 3.

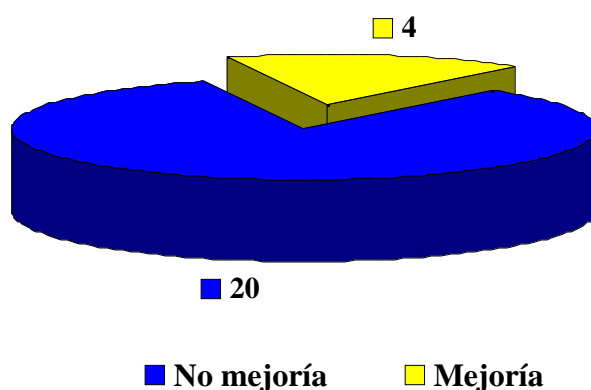
R P	Finsp75	Fesp75	Escal. Visual Analog.
Finsp75	1.000 0.0	0.9916 0.0001	0.7211 0.0002
Fesp75	0.9916 0.0001	1.000 0.0	0.7291 0.0001
Escal. Visual Analog.	0.7211 0.0002	0.7291 0.0001	1.0000 0.0

4.- EVALUACIÓN DEL SENTIDO DEL OLFATO

La evaluación del sentido del olfato constituía uno de los objetivos secundarios. Del total de los 27 enfermos, esta información se perdió en 3 pacientes, 2 del grupo placebo y 1 del grupo Omeprazol.

Así pues de los 24 pacientes recogidos 4 refirieron mejorar el sentido del olfato, lo que representa un 16.67%.

Figura XVIII. Distribución de los pacientes según mejoría de la olfacción



En la distribución por grupos de tratamiento 2 pertenecían al grupo Omeprazol y 2 al grupo placebo.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento: Chi-cuadrado 0.024; $p= 0.88$.

Tabla XLIV. Distribución de los pacientes en función de la mejoría del olfato distinguiendo por grupos de tratamiento.

	Placebo		Omeprazol	
	N	%	N	%
No	9	81.82	11	84.62
Si	2	18.18	2	15.38

5.- COMPARACIÓN DE LA EVALUACIÓN CATEGÓRICA DEL TRATAMIENTO ENTRE PACIENTE E INVESTIGADOR

Al final del estudio, en la visita 3, pedíamos la opinión del paciente y del investigador sobre la eficacia del tratamiento recibido. Como ya he explicado anteriormente, ofrecíamos tres únicas categorías: empeoramiento, ninguna mejoría (igual) y mejoría. Hemos comparado la valoración subjetiva de ambos.

Tabla XLV. Valoración categórica de la eficacia del tratamiento según paciente e investigador.

		INVESTIGADOR			
Frecuencia	Porcentaje	Peor	igual	Mejor	total
% fila	% columna				
Peor	2	2	0	4	
	7.4	7.4	0	14.85	
	50.0	50.0	0		
	66.7	15.4	0		
Igual	1	9	0	10	
	3.7	33.3	0	37	
	10.0	90.0	0		
	33.3	69.2	0		
Mejor	0	2	11	13	
	0	7.4	40.8	48.15	
	0	15.4	84.6		
	0	15.4	100.0		
Total	3	13	11	27	
	11.05	48.15	40.8	100	

De la tabla precedente se desprende una buena concordancia entre la valoración que hace el paciente del tratamiento y la que hace el investigador.

Un 48.15% de los pacientes refirieron una mejoría al finalizar el ensayo clínico, lo que supone 13 de los 27 pacientes; mientras que para el investigador el total de pacientes que mejoraron fue de 11, lo que supone un 40.8% del total de los pacientes.

La diferencia entre ambas apreciaciones, estriba en dos pacientes que a juicio del investigador no habían experimentado ningún cambio, mientras que ellos tenían la sensación de haber mejorado tras el ensayo clínico.

6.- EVALUACIÓN DEL DOBLE CIEGO

Tabla XLVI. Impresión del tratamiento asignado según el investigador.

Opinión	Placebo		Omeprazol	
	N	%	N	%
Placebo	8	61.5	8	57.1
Omeprazol	5	38.5	6	42.9

Según el investigador de los pacientes que seguían tratamiento con placebo lo adivinó en 8 pacientes (61.5%), mientras que en 5 pacientes (38.5%) se equivocó, pensando que estaban tomando Omeprazol cuando realmente seguían tratamiento con placebo. Por el contrario, de los que estaban tomando Omeprazol en 8 casos (57.1%) se pensó que era placebo y lo adivinó en otros 6 pacientes (42.9%) que sí seguían tratamiento con Omeprazol. Es decir, según el investigador 16 pacientes seguían tratamiento con placebo (59.2%) y 11 con Omeprazol (40.8%).

Tabla XLVII. Impresión del tratamiento asignado según el paciente.

Opinión	Placebo		Omeprazol	
	N	%	N	%
Placebo	6	46.2	8	57.1
Omeprazol	7	53.8	6	42.9

Cuando el paciente estaba tomando placebo en 6 casos (46.2%) tuvo esa misma sensación, mientras que en 7 casos (53.8%) realmente creyó tomar Omeprazol. Por el contrario, cuando estaba tomando Omeprazol creyeron 8 pacientes (57.1%) que estaban tomando placebo y 6 pacientes (42.9%) acertaron que realmente estaban tomando Omeprazol. Es decir, según el paciente 14 pacientes seguían tratamiento con placebo (51.85%) y 13 con Omeprazol (48.15%).

En ambos casos, tanto para el investigador como para el paciente, la prueba de hipótesis fue una Chi-cuadrado no significativa, es decir, que el ciego se cumplió perfectamente para ambos casos.

ENSAYO CLÍNICO

DISCUSIÓN

1.- EVALUACIÓN CATEGÓRICA DEL TRATAMIENTO

La evaluación categórica del tratamiento al que habían sido sometidos los 27 pacientes, realizada al final del estudio, arrojó unas cifras que superaban con creces las expectativas creadas sobre la posible eficacia del Omeprazol en los casos de poliposis: 13 pacientes refirieron mejoría (48.15%), 10 (37%) afirmaron no haber experimentado ningún cambio, mientras que sólo 4 (14.85%) manifestaron un empeoramiento de los síntomas.

El porcentaje de mejoría (48.15%) es sensiblemente inferior al porcentaje de mejoría detectado en el estudio observacional preliminar que rondaba el 70%. Pero en el ensayo clínico contábamos con un grupo control placebo que constituía el 48.15% del total de la muestra.

De los resultados de la evaluación de eficacia de los pacientes al finalizar el estudio y del argumento previo se desprende fácilmente que si de un grupo de 27 pacientes en que 13 siguen tratamiento con placebo y 14 con Omeprazol; y al finalizar el tratamiento 13 pacientes refieren haber mejorado, cabe pensar, es lógico deducir que de los 14 pacientes que tomaron Omeprazol 13 habían mejorado, lo que supone el 92% (13/14) de los pacientes. Esta cifra rebasa ostensiblemente el porcentaje de mejoría detectada en el estudio preliminar observacional.

Estos datos justifican por sí mismos la realización del ensayo clínico y corroboran y certifican la observación de los investigadores.

2.- ESCALA VISUAL ANALÓGICA

La escala visual analógica es una variable estadísticamente idónea para trabajar con ella. Permite cuantificar la sensación subjetiva de los pacientes y darle un trato estadístico.

2.1. Análisis de la puntuación sin distinguir por grupos de tratamiento.

El análisis de las puntuaciones en la escala visual analógica del conjunto de todos los pacientes sin distinguir grupos de tratamiento mostró una mejoría global para todos ellos estadísticamente significativa. Es decir, la puntuación media en la escala visual analógica fue menor al final del tratamiento que al principio, lo que se corresponde con una mejoría de la sensación subjetiva de la ventilación nasal.

Podemos afirmar que los pacientes sometidos al ensayo clínico han mejorado de una forma estadísticamente significativa su sintomatología. Ello se ajusta y es coherente con el análisis previo de la evaluación categórica del tratamiento según el paciente.

Es lógico pensar, que esta mejoría estadísticamente significativa sea atribuida a la sustancia farmacológicamente activa, el Omeprazol. Si bien no se puede afirmar puesto que este análisis no distingue entre grupos de tratamiento.

Como se observa en la tabla XVI la mejoría expresada por los pacientes a través de las puntuaciones en la escala visual analógica sigue una progresión sostenida en el tiempo, si bien es entre la primera y segunda visita donde los pacientes experimentan una mejoría más marcada.

Ello se ajusta a nuestra observación del estudio preliminar, en donde ya apreciamos que la mejoría de los pacientes se producía en las primeras dos semanas.

Hay pacientes que han expresado mejorías absolutamente excepcionales, con ganancias en la escala visual analógica de un máximo de hasta 79 puntos, representando una mejoría cercana al 90%, es decir, casi la resolución completa del cuadro. Varios pacientes experimentaron mejorías por encima del 50%.

Estas cifras muestran bien a las claras nuestra sana intención al proponer el ensayo clínico, y nuestro buen juicio para valorar los acontecimientos que ocurren en el día a día de nuestra especialidad.

2.2. Análisis categórico de la puntuación sin distinguir por grupos de tratamiento.

Sabíamos que los pacientes habían mejorado de forma significativa después del tratamiento, ahora necesitábamos saber cuántos enfermos habían mejorado. Para ello agrupamos los pacientes en tres categorías (mejor, peor, igual) en función de las puntuaciones en la escala visual analógica al final del tratamiento.

De los 27 pacientes, 19 tenían una puntuación menor, es decir, se clasificaron como mejoría. Démonos cuenta que estos resultados no coinciden con la evaluación categórica del tratamiento según el paciente. Si preguntamos a los pacientes si han mejorado después del tratamiento, 13 responden que sí; mientras que si hacemos la misma valoración a tenor de las puntuaciones en la escala visual analógica son 19 los pacientes que han mejorado.

De los 27 pacientes, 7 tenían una puntuación menor, es decir, se clasificaron como empeoramiento. Ahora bien, cuando al paciente se le pregunta sobre la evaluación del tratamiento sólo 4 refieren haber empeorado.

De los 27 pacientes, sólo 1 tenía la misma puntuación en la escala visual analógica al principio y final del tratamiento, es decir se clasificó como igual. En la evaluación categórica del tratamiento según el paciente 10 enfermos refirieron estar igual antes que después del tratamiento.

La discordancia entre los resultados del número de pacientes clasificados en cada una de las tres categorías según la escala visual analógica o según la valoración del propio paciente, se debe a que la escala sobredimensiona pequeños cambios, en el sentido que mínimos cambios en la escala no tienen repercusión clínica, ni en un sentido ni en otro.

2.3. Análisis cualitativo de la puntuación sin distinguir por grupos de tratamiento.

Presumíamos que si bien la escala visual analógica era una variable perfecta para el estudio estadístico, seguramente habría divergencias con la realidad clínica; tal y como se comprobó en el punto anterior.

Asumimos que una mejoría mínima en la escala visual analógica puede tener escasa repercusión clínica. Por ello definimos un valor arbitrario, a partir del cual la mejoría en la escala se reflejara en la clínica del paciente. Convenimos a considerar que desde un punto de vista cualitativo una mejoría por encima del 25% en la puntuación de la escala, al final del tratamiento, es clínicamente relevante.

Con el fin de establecer cuántos pacientes habían experimentado una mejoría clínicamente relevante, clasificamos a los pacientes en dos categorías:

- Pacientes con una mejoría en la puntuación de la escala analógica visual superior al 25%.
- Pacientes con puntuaciones al final del tratamiento superiores (empeoramiento), iguales o inferiores al 25% (mejoría clínicamente no relevante).

El resultado de esta nueva clasificación cualitativa de los pacientes en función de la escala analógica visual, es que de los 27 pacientes, 9 (33.33%) experimentaron una mejoría clínicamente relevante.

Recordemos que los pacientes que referían haber mejorado cuando se realizó la evaluación categórica del tratamiento eran 13, o sea, más pacientes que los que nosotros habíamos clasificado como pacientes con ganancias clínicamente relevantes. Ello se debe a que el valor arbitral escogido para determinar si la mejoría en la puntuación de la escala era o no clínicamente relevante es demasiado exigente.

Cambios menores al 25% en la escala visual analógica repercuten en la clínica del paciente. Podíamos buscar el corte a partir del cuál, los cambios en la escala tienen repercusión clínica, pero no nos interesó. No nos interesó porque nuestro proyecto era ambicioso, queríamos averiguar si el Omeprazol realmente tenía un efecto beneficioso claro en estos pacientes, con lo cual establecimos un criterio de mejoría amplio.

En resumen, del resultado de los primeros análisis se desprende que de una forma estadísticamente significativa los pacientes sometidos al ensayo clínico después de finalizar el tratamiento han mejorado.

De los 27 pacientes incluidos en el estudio 13 (48.15%) refirieron haber mejorado al finalizar éste:

- 9 pacientes (33.33%) han experimentado una mejoría clínicamente relevante (por encima del 25%). Alguno de ellos con ganancias de hasta el 80-90%, que supone la casi resolución de la clínica.

- 4 pacientes (14.82%) han experimentado una discreta mejoría con escasa repercusión clínica (por debajo del 25%).

2.4. Análisis de la puntuación distinguiendo por grupos de tratamiento.

Sabíamos que estudiando los pacientes en global habían experimentado una mejoría estadísticamente significativa según se reflejaba en la escala visual analógica al finalizar el estudio. Ahora necesitábamos saber si esta mejoría era atribuible al tratamiento recibido. Para ello analizamos a los pacientes distinguiendo por grupos de tratamiento.

El análisis arrojó cifras decepcionantes, en el sentido que se comprobó que ambos grupos de pacientes habían experimentado mejoría, tanto los que habían seguido tratamiento con placebo, como aquéllos que recibieron Omeprazol. Para ambos grupos, la puntuación media final en la escala visual analógica es menor que la puntuación basal.

El estudio estadístico no mostró diferencias significativas en el comportamiento entre ambos grupos, concluyendo que el efecto tratamiento no fue estadísticamente significativo.

2.5. Análisis categórico de la puntuación distinguiendo por grupos de tratamiento.

El estudio de los pacientes clasificados en tres categorías (peor, igual o mejor) por grupos de tratamiento, ofreció unos resultados parecidos a los del análisis previo.

Al analizar el grupo de pacientes que a tenor de la puntuación en la escala visual analógica habían manifestado una mejoría, se observa como la distribución por grupos de tratamiento es muy similar; de los 19 pacientes que mejoraron 10 pertenecían al grupo Omeprazol y 9 habían recibido placebo. En iguales términos tenemos que referirnos cuando analizamos el grupo de pacientes que experimentaron un empeoramiento.

La prueba de hipótesis fue una Chi-cuadrado estadísticamente no significativa.

2.6. Análisis cualitativo de la puntuación distinguiendo por grupos de tratamiento.

La realidad estadística era irrefutable, los pacientes no mejoraron en función del tratamiento recibido. Pero hasta ahora era un análisis cuantitativo, es decir, estábamos valorando el número de pacientes que habían manifestado a partir de sus puntuaciones en la escala una mejoría, fuera cual fuese. Era posible que sí existieran diferencias desde el punto de vista cualitativo, es decir, que el número de pacientes que mejoró tomando Omeprazol fuera similar al número de pacientes que mejoró recibiendo placebo, pero que los pacientes que habían sido tratados con Omeprazol hubieran experimentado una mejoría más importante que los pacientes pertenecientes al grupo placebo. Por ello analizamos el grupo de pacientes con una mejoría en la escala analógica visual por encima del 25% y con una repercusión clínica relevante.

De los 9 pacientes con una mejoría por encima del 25%, 5 pertenecían al grupo placebo y 4 habían seguido tratamiento con Omeprazol. La prueba de hipótesis es una Chi-cuadrado estadísticamente no significativa. Es decir, que un paciente haya experimentado una mejoría por encima del 25% no se puede atribuir al tratamiento recibido.

Así pues, tenemos una población en que un 33,33% de la misma experimenta una mejoría clínicamente relevante, y esta mejoría no depende del tratamiento recibido; los pacientes mejoraron lo mismo si habían recibido tratamiento con Omeprazol que si habían seguido tratamiento con placebo. La variable tratamiento se ha demostrado no significativa.

2.7. Análisis de la puntuación por subgrupos clínicos sin distinguir por grupos de tratamiento.

Uno de los objetivos secundarios del ensayo clínico era comprobar de forma científica nuestra sospecha inicial fundada en la observación realizada en el estudio preliminar; en el sentido que los pacientes con antecedentes de intolerancia al Ácido Acetilsalicílico (broncoespasmo como reacción adversa) y poliposis responden mejor al tratamiento con Omeprazol que los pacientes con antecedentes de asma, sin intolerancia al Ácido Acetilsalicílico y poliposis. A estos dos subgrupos clínicos les denominamos ASA⁺ y ASA⁻ respectivamente.

Realizamos la media de ganancia en la escala visual analógica entre el principio del tratamiento y el final para cada uno de los dos subgrupos. Se apreciaba una clara diferencia; mientras que para el subgrupo ASA⁺ los pacientes experimentaron una mejoría media de 17.053 puntos, el subgrupo ASA⁻ experimentó un empeoramiento medio de 11.250 puntos.

Los rangos de la puntuación en la escala para los dos subgrupos, son también francamente significativos; mientras que en el subgrupo ASA⁺ hubo enfermos que mejoraron hasta 79 puntos, en el subgrupo ASA⁻ el paciente que más mejoró sólo lo hizo en 3 puntos. Parecido pasa al analizar las puntuaciones mínimas, en donde para el subgrupo ASA⁺ el empeoramiento máximo fue de 15 puntos, mientras que en el subgrupo ASA⁻ hubo pacientes con un empeoramiento más importante de hasta 35 puntos.

Las cifras muestra de forma vehemente que hay un comportamiento distinto de los pacientes, en función del subgrupo clínico al que pertenezcan. Esta diferencia de comportamiento es estadísticamente significativa según una prueba de hipótesis t-student. Se confirma pues, nuestra hipótesis inicial observada en el estudio preliminar, en el sentido que los pacientes con intolerancia al Ácido Acetilsalicílico responden mejor que aquéllos que no refieren este antecedente. Aún no estamos en condiciones de afirmar que este mejor comportamiento se deba al tratamiento.

2.8. Análisis de la puntuación de los pacientes pertenecientes al subgrupo clínico ASA⁺ distinguiendo por grupos de tratamiento.

Estadísticamente hemos comprobado que los pacientes del subgrupo ASA⁺ han respondido mucho mejor que el subgrupo ASA⁻, con ganancias en las puntuaciones de la escala visual analógica muy significativas. En principio cabe atribuir esta diferencia al tratamiento recibido, si bien los análisis previos habían demostrado fehacientemente que el tratamiento no constituía una variable que justificara esta diferencia. Pensamos que quizá los análisis previos estaban sesgados y no apreciamos diferencias significativas en la mejoría de la puntuación de la escala visual analógica distinguiendo por grupos de tratamiento, puesto que en el análisis habíamos englobado a los 27 enfermos sin distinguir por subgrupos clínicos.

El análisis de la puntuación de los pacientes pertenecientes al subgrupo clínico ASA⁺ distinguiendo por grupos de tratamiento de nuevo demuestra de forma estadística, que el tratamiento no es la variable que justifica la diferencia de comportamiento entre los dos subgrupos clínicos.

La ganancia registrada para ambos grupos de tratamiento en este tipo de pacientes es muy similar, tanto desde el punto de vista de la ganancia media como de los picos máximos de mejoría conseguidos. Incluso la mejoría es discretamente más acusada en los pacientes del grupo placebo.

La prueba estadística t-student, demuestra que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes del mismo subgrupo clínico para el tratamiento seguido.

Queda pues confirmado, tal y como sospechamos en el estudio preliminar, que los pacientes con antecedentes de intolerancia al Ácido Acetilsalicílico sometidos a estudio, experimentan una mejoría clínica superior a los pacientes que con la misma patología no refieren el antecedente de intolerancia al Ácido Acetilsalicílico. Ahora bien, esta diferencia de comportamiento no se puede atribuir al tratamiento recibido.

Las limitaciones en el diseño del ensayo clínico no nos permite profundizar en nuevas hipótesis que expliquen la diferencia de comportamiento entre ambos subgrupos clínicos.

2.9. Análisis de la puntuación en función de la supuesta pertenencia, por parte del paciente, a uno u otro grupo de tratamiento.

A los pacientes, antes de entrar en el ensayo clínico, les explicábamos con detalle en qué consistía. Entendieron perfectamente que podían recibir una medicación (placebo) farmacológicamente inactiva y que por tanto no tendría ninguna incidencia en su enfermedad, o bien si la suerte estaba de su lado, recibirían una medicación (Omeprazol) que era nueva y potencialmente efectiva. En la visita 1, antes de tomar la medicación que por randomización les había correspondido, les preguntábamos a qué grupo creían que se les habría asignado.

Al finalizar el estudio, relacionamos las puntuaciones en la escala visual analógica de los pacientes con la primera impresión que tuvieron ellos de la supuesta pertenencia a uno u otro grupo de tratamiento.

Este fue un análisis muy esclarecedor de lo que había sucedido. La suposición por parte del paciente de qué tipo de medicación tomaba, ha resultado a la postre fundamental para la eficacia del tratamiento seguido.

Los pacientes que perteneciendo al grupo placebo tenían la sensación de estar tomando placebo mejoraron mucho menos que aquéllos que perteneciendo al mismo grupo de tratamiento, tenían la sensación de estar tomando Omeprazol.

Lo mismo ocurrió en los pacientes del grupo Omeprazol. Los pacientes de este grupo que tenían la sensación de estar tomando placebo mejoraron mucho menos que aquéllos que creían estar recibiendo Omeprazol.

La prueba de hipótesis del cambio en la escala visual analógica según grupo de tratamiento y según el tratamiento supuesto por el paciente fue significativa, es decir, que la suposición por parte del paciente del tipo de medicación que estaba recibiendo tiene un efecto estadísticamente significativo sobre el resultado del tratamiento.

De los 27 pacientes que participaron en el estudio, 17 tuvieron la impresión inicial de que se les había asignado al grupo placebo, mientras que 10 creyeron pertenecer al grupo Omeprazol.

10 pacientes pensaron que la fortuna estaba de su lado y recibirían la medicación que, en principio, les curaría. Y de hecho así fue. Independientemente de la medicación real recibida (placebo o Omeprazol) estos pacientes mejoraron. La ganancia media en la escala visual analógica para estos pacientes fue alrededor de los 40 puntos, con extremos espectaculares de 79 y 66 puntos para el grupo placebo y Omeprazol respectivamente. Ninguno de estos 10 pacientes empeoró.

Absolutamente al contrario sucedió con los 17 pacientes que de entrada creyeron en su mala suerte. Los 17 pacientes que creyeron que la fortuna no les sonreiría y se les administraría la medicación que no tenía ningún efecto y que por tanto su enfermedad seguiría su curso, ciertamente fue así. La media en la escala visual analógica en este grupo de pacientes fue negativa, es decir, empeoramiento. En los extremos se aprecian ganancias máximas de 27 y 22 puntos para el grupo placebo y Omeprazol respectivamente y pérdidas de hasta 35 puntos.

Las expectativas de pertenecer a uno u otro grupo de tratamiento (independientemente del tratamiento real recibido) es la única variable, estadísticamente significativa, encontrado en nuestro estudio que justifique la diferencia de comportamiento entre los pacientes.

Siguiendo el mismo hilo argumental, es probable que la mejor respuesta de los pacientes pertenecientes al grupo ASA⁺ se deba precisamente por tratarse de pacientes con peor pronóstico, con una evolución más larga y tórpida de la enfermedad, con varios fracasos terapéuticos y a menudo frecuentes recidivas, lo cual define un grupo de pacientes más susceptibles al efecto placebo, más susceptibles a la autosugestión.

Es imposible con el estudio actual afirmar de forma contrastada esta idea. Aunque los antecedentes de polipectomía y tiempo de evolución de la enfermedad están recogidos en la base de datos, no nos pareció riguroso su análisis, por superficial e insuficiente, de forma que cualquier conclusión que pudiéramos extraer no sería del todo cierta al no contemplar todas las posibilidades. Un estudio de esas características debería gozar de un diseño propio con elementos específicos.

A pesar de este hallazgo muy significativo, no todos los pacientes se ajustan a él. Si 10 son los pacientes que creyeron en un principio recibir Omeprazol, y al final del estudio fueron 13 los pacientes que tenían la sensación de haber mejorado, ello quiere decir que 3 pacientes que supusieron, en un primer momento, pertenecer al grupo placebo también mejoraron. Y de hecho serían 4 estos pacientes, puesto que uno de los pacientes que pensó que pertenecía al grupo Omeprazol no manifestó ningún cambio en la escala visual analógica. De forma que continuamos sin una explicación que justifique la mejoría de casi un tercio de los pacientes (4/13). Estos 4 pacientes, a pesar que en un primer momento pensaron que se les adjudicaría una medicación sin efecto alguno, al final del estudio y dado la mejoría experimentada a lo largo del mismo, aceptaron que se equivocaron en sus expectativas iniciales y que realmente se les había asignado al grupo farmacológicamente activo del Omeprazol, como se desprende en el análisis de la evaluación del doble ciego que hicimos posteriormente. Buscar la explicación que justifique la mejoría de estos pacientes se escapa de nuevo de las limitaciones del estudio; una de las posibilidades más verosímiles es que sufrieran el conocido como “efecto Hawthorne” del que hablaremos posteriormente.

2.10. Análisis de los pacientes que mejoraron con relación al periodo de estudio.

Si analizamos la distribución de los pacientes, que a tenor de la escala analógica visual mejoraron por encima del 25%, en función de los meses que entraron en el estudio y recibieron la medicación, observamos que siguen una distribución homogénea. El estudio estadístico muestra una distribución al azar sin agrupaciones estadísticamente significativas alrededor de un periodo o mes concreto.

Este análisis se practicó para confirmar que la mejoría de los pacientes no guardara relación con el mes o periodo estacional en que se incluyera; en el sentido que no hubiera un componente estacional, en relación con procesos alérgicos.

Este análisis nos ayuda a prevenir uno de los errores de interpretación más frecuentes en el campo de la evaluación clínico-terapéutica, derivado de un fenómeno inherente a las enfermedades crónicas que cursan con ataques o brotes irregulares y tienen un comportamiento ondulante, que se conoce como regresión a la media. Este concepto hace referencia a que si se administra un fármaco ineficaz a un paciente que acude al médico en pleno brote agudo de su enfermedad, cabe la posibilidad que por el curso natural de la misma, en la siguiente visita se encuentre mucho mejor, y que el enfermo y el facultativo achaquen este hecho al tratamiento (102,144).

3.- RINOMANOMETRÍA

La rinomanometría nos da información sobre el flujo en inspiración y espiración, así como de las resistencias, para las distintas presiones. Obviamente, flujo y resistencia (como ya se ha explicado) están íntimamente relacionados, así pues y dado que la variable clínicamente más relevante es el flujo, nos hemos limitado a su análisis.

Como ya se explicaba en los resultados de la rinomanometría, hemos analizado sólo los flujos inspiratorios y espiratorios a las presiones de 75 Pa y 100 Pa. Nos hemos permitido esta licencia dado que a presiones superiores había un gran número de pacientes en que era imposible el registro del flujo, haciendo poco preciso y desvirtuando el análisis.

3.1. Análisis del flujo inspiratorio y espiratorio sin distinguir por grupos de tratamiento.

Sabíamos del estudio previo 2.1 que el conjunto de pacientes sin distinguir por grupos de tratamiento habían mejorado de forma estadísticamente significativa a tenor de las puntuaciones en la escala visual analógica. Ahora queríamos corroborar esta afirmación con otra medida como es la mejoría de la suma de los flujos en inspiración y espiración entre el inicio y el final del tratamiento.

Tal y como se desprende de las tablas XXVI - XXIX la media de la suma de los flujos inspiratorios y espiratorios a presiones de 75 Pa y 100 Pa muestra una tendencia a la mejoría entre el inicio y el final del tratamiento, acorde con lo demostrado en el análisis 2.1. De forma que la media de la suma de los flujos inspiratorios y espiratorios a presiones de 75 Pa y 100 Pa es superior al final del tratamiento.

Al igual que sucedía en la puntuación en la escala visual analógica, apreciamos en la tabla XXX que la mejoría es más pronunciada en las primeras dos semanas, entre la primera y segunda visita, que en la segunda parte del mes.

El análisis de la suma del flujo nasal inspiratorio y espiratorio hasta el momento, concuerda perfectamente con el análisis sobre los mismos conceptos practicados en la escala visual analógica.

Sin embargo, cuando realizamos el estudio estadístico de estos resultados rinomanométricos por la estimación del intervalo de confianza de la diferencia de medias, las diferencias halladas entre el principio y el final del estudio para el conjunto de los pacientes, sin distinguir por grupos de tratamiento, no son estadísticamente significativas.

Los valores de flujos obtenidos en la rinomanometría son extremadamente dispersos, con flujos que tienden a 0 hasta flujos de 700 cm^3 por segundo.

Esta gran dispersión convierte a esta variable en una variable poco útil para el trato estadístico.

Sorprende el flujo tan bueno que llegan a conseguir determinados pacientes. Flujos que prácticamente tienden a la normalidad. Estos resultados se ajustan a los resultados del análisis de la puntuación en la escala visual analógica, en donde algunos pacientes reflejaban mejorías muy importantes, cercanas al 90%.

Pero lo cierto es que del análisis de la suma de los flujos aún no sabemos si existen diferencias entre los grupos de tratamiento

3.2. Análisis del flujo inspiratorio y espiratorio distinguiendo por grupos de tratamiento.

Analizamos el flujo inspiratorio y espiratorio de los pacientes distinguiendo por grupos de tratamiento para ver si había diferencias entre ellos, tal y como hicimos con la escala visual analógica.

Al igual que sucedió en el análisis 2.4 para las puntuaciones en la escala visual analógica, distinguiendo por grupos de tratamiento, se observa una mejoría de los flujos inspiratorios y espiratorios tanto a presiones de 75 Pa como a 100 Pa para los dos grupos. Tanto los pacientes que recibieron Omeprazol como los pertenecientes al grupo placebo experimentan una mejoría en la suma de los flujos inspiratorios y espiratorios en ambas presiones.

La única diferencia de comportamiento es que el grupo Omeprazol experimenta una mejoría sobretodo en el flujo inspiratorio, mientras que para el flujo espiratorio es el grupo placebo quien registra mejorías más marcadas. La diferencia no tiene significado estadístico.

El estudio estadístico no mostró diferencias estadísticamente significativas en la mejoría de la suma de los flujos entre grupos de tratamiento. De nuevo se aprecia una gran dispersión en la variable estudiada.

3.3. Análisis del flujo inspiratorio y espiratorio por subgrupos clínicos sin distinguir por grupos de tratamiento.

El análisis del comportamiento de los pacientes por subgrupos clínicos a tenor de la escala visual analógica 2.7 demostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos. Realizamos la misma valoración a partir de la suma de los flujos en inspiración y espiración.

En las tablas XL y XLI se puede apreciar el distinto comportamiento de ambos subgrupos. Mientras que para el subgrupo ASA⁺ el flujo en inspiración como en espiración a 75 Pa tiende a la mejoría, al revés pasa para el subgrupo ASA⁻, en donde tanto el flujo inspiratorio como espiratorio tiende al empeoramiento.

Si bien la media del flujo no muestra grandes diferencias entre ambos subgrupos a pesar de demostrar la distinta tendencia, baste observar que en el subgrupo clínico ASA⁺ hay pacientes con mejorías en el flujo total inspiratorio a 75 Pa de hasta 357 cm³/sec, mientras que en el subgrupo ASA⁻ a estas mismas presiones sólo se recogen ganancias máximas de 6cm³/sec. Similares cifras ocurren al analizar el flujo total máximo ganado en la espiración.

Estos resultados coinciden con los hallados en el análisis 2.7; sólo que el estudio estadístico t-student entre ambos subgrupos clínicos no fue significativo, a pesar que las cifras son suficientemente relevantes. De nuevo cabe imputar a las características de la variable la no demostración estadística de la diferencia entre subgrupos clínicos.

3.4. Análisis de correlación entre las variables escala visual analógica - flujo inspiratorio - flujo espiratorio.

Fue menester, dado las divergencias entre los resultados del estudio estadístico entre estas tres variables, averiguar si las diferencias se debían a la gran dispersión de los valores rinomanométricos, que convertían a esta variable en una variable de difícil tratamiento estadístico, o bien las diferencias se debían a una mala correlación entre las tres variables.

Para ello practicamos el análisis de correlación mediante el coeficiente de correlación de Pearson. El resultado no ofrece dudas, se puede concluir que las tres son medidas fiables que se correlacionan adecuadamente

4.- EVALUACIÓN DEL SENTIDO DEL OLFATO

Los pacientes incluidos en el ensayo clínico, estaban afectados de poliposis grados III-IV y presentaban todos ellos anosmia. Uno de los objetivos secundarios era averiguar si el Omeprazol era también capaz de mejorar el olfato en los pacientes. No sometimos para tal efecto a los pacientes a pruebas de olfacción, simplemente al finalizar el estudio les preguntábamos si creían haber mejorado la olfacción, con dos únicas posibilidades, sí o no.

A todos los enfermos se les debía evaluar el olfato, pero en 3 pacientes, por error en la recogida de datos, no se encontró esta información. De estos 3 pacientes 2 pertenecían al grupo placebo y 1 había recibido Omeprazol, de forma que tenemos los resultados sobre un total de 24 pacientes, de los cuales 11 pertenecían al grupo placebo y 13 al grupo Omeprazol.

De los 24 pacientes, 4 refirieron haber mejorado el olfato al finalizar el tratamiento, ello representa casi el 17%. Si bien este es un porcentaje bajo, también es cierto que la recuperación del olfato en pacientes afectados de poliposis es difícil, incluso siguiendo tratamiento con corticoides orales o la cirugía. Por ello este 17% supone un relativo buen resultado.

Al analizar la distribución por grupos de tratamiento en estos 4 pacientes que mejoraron el olfato, vemos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. De los 4 pacientes que mejoraron, 2 habían recibido Omeprazol y 2 pertenecían al grupo placebo.

La mejora del olfato constituye un problema en la poliposis. A pesar de ello, en nuestro estudio, el casi 17% de los pacientes en la evaluación subjetiva refirieron haberlo mejorado, sin que ello sea atribuible al tratamiento recibido. Este dato ahonda más en nuestro desconcierto para hallar la variable que justifique esta mejoría.

5.- COMPARACIÓN DE LA EVALUACIÓN CATEGÓRICA DEL TRATAMIENTO ENTRE PACIENTE E INVESTIGADOR

Al finalizar el estudio, en la visita 3, pedíamos la evaluación categórica del tratamiento al paciente en tres categorías y hacíamos lo mismo con el investigador. En este punto comparamos las diferentes evaluaciones.

En la tabla XLV se aprecia una buena concordancia entre la evaluación que hace el paciente sobre la eficacia del tratamiento y la del investigador. Un 48.15% de los pacientes refirieron haber mejorado (13/27); mientras que para el investigador el total de pacientes que mejoraron fue del 40.8% (11/27).

La diferencia entre la evaluación del paciente y la del investigador, a pesar de no ser estadísticamente significativa, apuntaría la menor susceptibilidad del investigador a la sobreevaluación, puesto que dos de los pacientes que aseguraban haber mejorado, a juicio del investigador no habían experimentado ningún cambio.

6.- EVALUACIÓN DEL DOBLE CIEGO

La evaluación final del ciego es una forma indirecta de valorar la eficacia del tratamiento, en este caso Omeprazol, frente a placebo. Consiste en preguntar al paciente y al investigador al finalizar el estudio, su percepción personal sobre el grupo al cuál han sido asignados, o sea, sobre qué tratamiento creen haber recibido. Obviamente el paciente responderá en función de su evolución, si ha mejorado dirá que fue asignado al grupo del Omeprazol y si sigue igual o ha empeorado tendrá la certeza de haber pertenecido al grupo placebo. Por iguales parámetros se registrará el investigador. Luego analizamos los aciertos, cuanto más se acerquen al 50% de aciertos querrá decir que el efecto del tratamiento en estudio se asemeja al placebo. Cuanto más disten del 50%, para acercarse al 100% de aciertos, querrá indicar el efecto claramente beneficioso del tratamiento

Según el análisis practicado sobre la valoración de los pacientes, 13 tenían la certeza de haber seguido tratamiento con Omeprazol (se ajusta con el número de pacientes que referían haber mejorado) y 14 creían haber pertenecido al grupo placebo. El porcentaje de aciertos para ambos grupos de tratamiento es alrededor del 50%. Lo cual corrobora lo ya anteriormente comentado.

La valoración final del paciente sobre la medicación que cree haber recibido y por tanto el grupo al cual cree haber pertenecido difieren de las expectativas creadas a priori sobre el grupo al cual se le asignaría. Esta diferencia y su significado ha sido comentado anteriormente en profundidad.

Según el análisis practicado sobre la valoración del investigador, 16 pacientes pertenecían al grupo placebo y 11 habían tomado Omeprazol. El porcentaje de aciertos también se sitúa alrededor del 50%.

En ambos casos, tanto para el investigador como para el paciente, el doble ciego se cumplió debido a un buen diseño de investigación (enmascaramiento, randomización etc.) y a que el efecto del tratamiento estudiado es similar al del placebo.

7.- COMENTARIO

Al valorar y analizar el ensayo clínico, debemos tener muy presente que éste se diseñó como un estudio piloto. Estudio piloto es aquél que se realiza como paso previo a otros más amplios, con el fin de conocer datos que permitan un diseño más adecuado y establecer la viabilidad del mismo.

Nosotros planteamos el ensayo clínico como el primer eslabón de una amplia i exhaustiva línea de investigación, pero ello pasaba ineludiblemente primero por la demostración científica, sin enmascaramientos, sin sombras, sin lagunas ni medias tintas, de que el Omeprazol tenía un claro efecto beneficioso en la reducción de los pólipos nasales.

El ensayo clínico, víctimas del convencimiento de la certeza de nuestras observaciones previas, se diseñó contemplando fundamentalmente una única variable como responsable del comportamiento de los pacientes y esta variable (tratamiento) se ha demostrado no significativa.

Las limitaciones que nosotros mismos impusimos al estudio en aras de un propósito muy específico, no permitieron a posteriori formular y/o comprobar otras hipótesis, de forma que no podemos justificar, razonar o dar cumplida explicación de los hechos demostrados.

La única variable que hemos conseguido extraer del estudio es que la suposición por parte de los pacientes del tratamiento que recibirían, había jugado un papel fundamental, aunque no exclusivo.

Queda bien establecido el efecto beneficioso experimentado por un buen número de pacientes. Estos resultados reclaman nuevos estudios capaces de descubrir el mecanismo íntimo que explique porqué estos pacientes han mejorado, porqué lo han hecho en diferentes grados o simplemente porqué otros no lo han hecho. Nuevos estudios que requerirán de datos más exhaustivos, de ítems que profundicen en el perfil psicológico de los pacientes, de otras hipótesis e incluso de grupos control diferentes.

Hubiera sido interesante contar con un soporte visual de la poliposis que nos permitiera valorar los cambios de tamaño de los pólipos, caso de producirse.

La rinoscopia se ha mostrado insuficiente, ya que la imagen mental de la rinoscopia de un paciente es difícilmente comparable con la imagen que uno aprecia del mismo paciente tras 2 semanas, habiendo explorado mientras a decenas de enfermos.

La posibilidad de hacer fotografías de la fosa nasal mediante endoscopio nos pareció de poco valor, dada la imposibilidad de ofrecer exactamente la misma visión de la foto y la subjetividad en la interpretación de las mismas.

Seguramente hubiera sido idóneo practicar una tomografía computerizada en cada una de las visitas control, pero a causa de la presión asistencial y la infraestructura de la que disponíamos fue imposible.

Para suplir el déficit de soporte visual, introdujimos la prueba de la rinomanometría, que nos aportaría valores objetivos y reproducibles de la permeabilidad nasal, medida indirecta del estado de los pólipos. Esta variable desde el punto de vista estadístico ha resultado poco útil, dada la gran dispersión que no permitió su trato estadístico. Pero desde el punto de vista clínico ha sido de gran ayuda, puesto se correlaciona perfectamente con la sensación de mejoría o no del paciente.

ENSAYO CLÍNICO

PLACEBO

El efecto placebo es una de las principales causas de la introducción y del mantenimiento de las falsas terapias en medicina.

El término “placebo” deriva del latín y significa literalmente “complaceré”. En términos generales se define el efecto placebo como cualquier efecto atribuible a una píldora, líquido o procedimiento, pero no a sus propiedades farmacodinámicas específicas ⁽¹⁴⁵⁾.

La magnitud terapéutica del efecto placebo es variable según las circunstancias, pero las cifras que se barajan como porcentaje de efectividad media, es alrededor del 35%. Esta cifra se desprende del metaanálisis de distintos estudios que engloba a un total de 1082 pacientes ⁽¹⁴⁶⁾.

La constancia del efecto placebo, en un alto número de pacientes y en un sinfín de condiciones distintas (tos, dolor, angina de pecho, ansiedad...) sugiere un mecanismo fundamental de funcionamiento común. La búsqueda de este mecanismo ha generado múltiples hipótesis, algunas evidencias y pocas conclusiones.

Son múltiples los estudios en el campo de la psicología para identificar unos rasgos psicológicos y unas características de personalidad que permitan determinar los pacientes susceptibles al efecto placebo. Todo indica, que cualquier persona, dependiendo de las circunstancias, puede ser susceptible al efecto placebo; parece aceptado que cuanto mayor es el estrés al que está sometido el sujeto en estudio, mayor es el efecto placebo ⁽¹⁴⁶⁾.

Uno de los factores que aparece estrechamente ligado al efecto placebo es el llamado efecto Hawthorne ⁽¹⁴⁷⁾, refiriéndonos con este efecto a la mejoría que se observa en los pacientes como consecuencia de la mayor atención que reciben al participar en un estudio.

En este sentido es obligatorio introducir el término descrito por Shapiro ⁽¹⁴⁸⁾ de “latroplacebogenicia” en referencia a la incidencia sobre los resultados de un estudio con placebo con relación a la personalidad y credibilidad del investigador, así como su actitud y entusiasmo.

Algunas investigaciones apuntan que el efecto placebo también actuaría alterando factores somáticos, como por ejemplo, los niveles de endorfinas del sistema nervioso central ⁽¹⁴⁹⁾, la reactividad bronquial ⁽¹⁰²⁾, o la secreción de ácido gástrico ⁽¹⁵⁰⁾.

También se ha señalado que el placebo puede alterar valores de laboratorio como el recuento leucocitario o el colesterol ^(146,151,152).

El efecto placebo no siempre es beneficioso, sino que también puede dar lugar a reacciones adversas, utilizándose entonces el término “nocebo”. Los efectos descritos más frecuentes son somnolencia, fatiga, dificultad de concentración, náuseas, cefalea y sequedad faríngea.

En nuestro estudio tenemos un claro ejemplo de efecto placebo nocivo, en el sentido que la toma del placebo le ocasionó a la paciente pesadillas, motivo por el cual abandonó el estudio.

ENSAYO CLÍNICO

RESUMEN DE LOS RESULTADOS

De los 27 pacientes que finalizaron el estudio, casi el 50% refirieron haber mejorado la insuficiencia nasal respiratoria (13/27).

De estos 13 pacientes, la mayoría (9/13) experimentaron una mejoría importante (por encima del 25%), que para el total de la muestra supone el 33.33% (9/27). Mientras que la mejoría de los otros 4 pacientes la consideramos clínicamente poco relevante.

Se verifica una diferencia estadísticamente significativa entre el comportamiento experimentado por los pacientes pertenecientes al subgrupo clínico ASA⁺ en comparación con los pacientes del subgrupo ASA⁻. El subgrupo ASA⁺ tuvo mejor respuesta que el subgrupo ASA⁻.

Además el 17% de los pacientes (4/24) mejoraron incluso su sentido del olfato.

No se han demostrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento.

El efecto beneficioso del Omeprazol en los pacientes afectados de poliposis es similar al del placebo. No se puede atribuir al Omeprazol el número de pacientes que mejoraron, ni una mayor intensidad en la respuesta al tratamiento, ni las diferencias detectadas entre ambos subgrupos clínicos.

Los cambios detectados entre el principio y el fin del ensayo clínico son estadísticamente significativos. Ello quiere decir, que los cambios observados en el estudio preliminar son científicamente ciertos. No son imaginarios ni interpretativos ni sesgados.

Una vez descartado el Omeprazol como responsable de la mejoría clínica de los pacientes, el ensayo clínico sólo estaba pensado para valorar otras dos variables. Una variable fue el periodo de inclusión de los pacientes al ensayo clínico, a la que tampoco se le puede atribuir ningún valor. Sólo la suposición inicial por parte del paciente de pertenecer a uno u otro grupo de tratamiento ha mostrado un efecto estadísticamente significativo sobre la eficacia del mismo; aunque no en todos los casos.

ENSAYO CLÍNICO

CONCLUSIONES

1.- El ensayo clínico, a pesar de rechazar la hipótesis de trabajo, ha confirmado de forma estadísticamente significativa las observaciones empíricas realizadas a priori:

- La mejoría clínica de un número relevante de pacientes afectados de poliposis nasal.

- La mejoría experimentada por los pacientes se produce de forma rápida (fundamentalmente en las primeras dos semanas), y en algunos casos con respuestas muy importantes con tendencia a la resolución.

- El ensayo clínico ha corroborado que los pacientes afectados de poliposis nasal, asma y antecedentes de intolerancia al Ácido Acetilsalicílico experimentan una mejoría más importante que los pacientes sin este antecedente.

2.- La mejoría experimentada por los pacientes incluidos en el ensayo clínico no se puede atribuir al Omeprazol.

El efecto beneficioso del Omeprazol como tratamiento de la poliposis nasal, es estadísticamente similar al del placebo, tanto desde el punto de vista del número de pacientes que mejoran como del grado de mejoría que éstos experimentaron.

3.- La diferencia de comportamiento registrada entre el grupo de pacientes afectados de poliposis, asma y antecedentes de intolerancia al Ácido Acetilsalicílico y el grupo de pacientes con poliposis, asma y sin intolerancia al Ácido Acetilsalicílico no se puede atribuir al Omeprazol.

4.- La mejoría experimentada por los pacientes incluidos en el ensayo clínico no se puede atribuir al mes en que fue incluido, descartándose el componente estacional.

5.- Las expectativas y la suposición, a priori, por parte del enfermo de pertenecer al grupo placebo o al grupo Omeprazol tiene un efecto estadísticamente significativo sobre la eficacia del tratamiento.

6.- La suposición por parte del enfermo de pertenecer a uno u otro grupo de tratamiento no justifica la mejoría de todos los pacientes.

7.- Dadas las características del diseño del ensayo clínico, no es posible definir una variable que justifique la mejoría de todos y cada uno de los pacientes que mejoraron.

8.- Dos grandes conclusiones se desprenden del conjunto de la tesis:

A.- La observación, la hipótesis empírica debe continuar siendo una buena estrategia para avanzar en el conocimiento científico de la medicina.

B.- El ensayo clínico, el método científico, es el único medio válido para sentenciar verdades científicas.

EPÍLOGO

Siempre el saber médico ha tenido una de sus fuentes en ese modo de adquirir conocimientos valiosos y conquistar prácticas útiles a que solemos dar el nombre de “empirismo”; esto es, en el hallazgo fortuito o planeado de realidades nuevas, aspectos nuevos de realidades ya conocidas o nuevos comportamientos.

Nosotros hemos bebido de esa misma fuente de la que bebieron los grandes clásicos de la medicina, y nos embarcamos en el pequeño sueño de sentirnos a las puertas de algo grande.

El mérito de esta obra, no está en construir una metodología que nos permitiera validar nuestra observación en hecho científico, puesto que hemos sido educados en el rigor científico. El mérito no está en haber sido capaces de escribir esta tesis, puesto que se nos han facilitado los medios y la técnica necesaria y no ha faltado la colaboración.

El mérito está en mantener intacta nuestra capacidad para ilusionarnos en un proyecto aparentemente estéril. En creer que aún no está todo descubierto y que son muchos los misterios por resolver. En eludir la tediosa rutina sustituyéndola por iniciativas que entusiasmen. El mérito está en no caer en la desazón y la monotonía del día a día y seguir pensando que nuestra profesión, sigue siendo la profesión más hermosa del mundo.

Espero que con el presente trabajo haya cumplido el doble objetivo personal que me había marcado. Por un lado realizar un trabajo científicamente correcto, con una metodología intachable. Y por otro lado transmitir la pasión volcada en el mismo.

APÉNDICE

DECLARACIÓN DE HELSINKI

Guía de recomendaciones médicas para la investigación biomédica en humanos.

Aprobada por la 18th World Medical Assembly
Helsinki, Finlandia, Junio de 1964.

Corregida por la 29th World Medical Assembly
Tokio, Japón, Octubre de 1975

Corregida por la 35th World Medical Assembly
Venecia, Italia, Octubre de 1983

y

Corregida por la 41th World Medical Assembly
Hong Kong, Septiembre de 1989.

INTRODUCCIÓN

Es misión del médico salvaguardar la salud de la población. Su saber y su conciencia están dedicados a cumplir esta misión.

La declaración de Ginebra de la World Medical Association obliga al médico con las palabras “La salud de mi paciente será mi primera consideración” y el International Code of Medical Ethics declara que “El médico sólo actuará en interés del paciente cuando prodigue atención médica que pudiera tener efecto debilitante en la condición física y mental del paciente”.

El propósito de la investigación médica que implique a humanos deberá ser la mejora de los procedimientos de diagnóstico, terapéuticos y profilácticos, así como la comprensión de la etiología y patogénesis de la enfermedad.

En la actual práctica médica, la mayoría de procedimientos diagnósticos, terapéuticos o profilácticos implican riesgos. Esto atañe especialmente a la investigación biomédica.

El proceso médico se basa en la investigación, que en última circunstancia debe apoyarse en parte en la experimentación en humanos.

En el campo de la investigación biomédica debe reconocerse una diferencia fundamental entre la investigación médica en que la finalidad es esencialmente diagnóstica o terapéutica y aquella cuyo objetivo esencial es puramente científico y no implica un valor diagnóstico o terapéutico directo para la persona sometida al estudio.

Debe ejercerse una especial precaución en la realización de la investigación que pudiera afectar al medio ambiente y debe respetarse el bienestar de los animales utilizados en la investigación.

Dado que es esencial que el resultado de los experimentos de laboratorio se puedan aplicar a los seres humanos para un mayor conocimiento científico y para aliviar los sufrimientos de la humanidad, la World Medical Association ha preparado las siguientes recomendaciones que guiarán a los médicos en la investigación biomédica en humanos. Se debe hacer hincapié en que los estándares que se destacan son sólo una guía para los médicos de todo el mundo. Los médicos no son inmunes a las responsabilidades criminales, civiles y éticas determinadas por las leyes de los respectivos países.

PRINCIPIOS BÁSICOS

1. La investigación biomédica en humanos deberá ajustarse a los principios científicos generalmente aceptados y debería estar basada en la experimentación animal y de laboratorio realizada de forma adecuada y en el conocimiento completo de la literatura científica.

2. El diseño y la realización de cada procedimiento experimental en humanos deberán estar formulados de forma clara en un Protocolo a tal fin, el cual deberá transmitirse a un comité independiente del investigador y del promotor especialmente reunido para su consideración, comentario y asesoramiento, siempre que este comité independiente esté de acuerdo con las leyes y reglamentaciones del país en el que se desarrolle la investigación.

3. La investigación biomédica en humanos deberá estar conducida únicamente por personas científicamente cualificadas y bajo la supervisión de un médico con elevado criterio clínico. La responsabilidad del sujeto motivo de estudio deberá recaer en la persona médicamente cualificada y nunca en el propio sujeto de la investigación, aún cuando éste haya dado su consentimiento.

4. La investigación biomédica en humanos no puede realizarse legítimamente a menos que la importancia del objetivo esté en relación con el riesgo intrínseco que comporta para el sujeto.

5. Todo el proyecto de investigación biomédica en humanos deberá ir precedido de una valoración precisa de los riesgos predecibles en comparación con los beneficios deseados para el sujeto u otros. La preocupación por los intereses del sujeto deberá prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

6. El derecho del individuo investigado a salvaguardar su identidad deberá respetarse siempre. Deberán tomarse todas las medidas y precauciones para respetar la intimidad del individuo y para minimizar el impacto del estudio en la integridad física y mental del mismo y en su personalidad.

7. Los médicos deberán abstenerse de poner en práctica proyectos de investigación en humanos a menos que consideren de forma satisfactoria que los riesgos implicados se suponen predecibles. Los médicos deberán interrumpir cualquier investigación si los riesgos con que se encuentran superan los beneficios potenciales.

8. En la publicación de los resultados de su investigación, el médico está obligado a garantizar la precisión de los resultados. Los informes de las investigaciones que no cumplan los principios expuestos en esta declaración no deberán ser aceptados para su publicación.

9. En la investigación en humanos, cada sujeto potencial deberá ser informado adecuadamente de las finalidades, métodos, beneficios anticipados y riesgos potenciales del estudio y de las molestias que pudiera acarrear. Se les deberá informar que pueden abstenerse de participar en el estudio y de que son libres de retirarse de su participación en cualquier momento. El médico deberá obtener el consentimiento libre del sujeto, preferiblemente por escrito.

10. Cuando se obtenga el informe de consentimiento para el proyecto de investigación, el médico deberá ser particularmente precavido si el paciente está en relación dependiente con él o si da consentimiento mediante coacción. En este caso el informe de consentimiento deberá obtenerlo un médico que no esté implicado en la investigación y que sea completamente independiente de esta relación oficial.

11. En caso de incompetencia legal, el informe de consentimiento deberá obtenerse del tutor legal, según la legislación del país. Cuando la incapacidad física o mental hace imposible obtener el informe del consentimiento, o cuando el sujeto sea un menor, el permiso de los familiares responsables sustituye al sujeto según la legislación del país.

12. El Protocolo de investigación deberá contener siempre la declaración de las consideraciones éticas implicadas y debería indicar que se cumplen los principios enunciados en la presente declaración.

INVESTIGACIÓN MÉDICA COMBINADA CON LA ATENCIÓN PROFESIONAL

(Investigación biomédica clínica)

1. En el tratamiento de la persona enferma, el médico debe ser libre para utilizar una nueva medida diagnóstica y terapéutica, si a su juicio ofrece una esperanza de salvar la vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento.
2. Los beneficios, riesgos y molestias potenciales de un nuevo método deberán sopesarse a las ventajas de los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos vigentes.
3. En cada estudio médico, a cada paciente, incluidos los del grupo control si los hubiera, se le deberá asegurar el mejor método diagnóstico y terapéutico conocido.
4. La negativa del paciente a participar en el estudio nunca deberá interferir en la relación médico-paciente.
5. Si el médico no considera esencial obtener el informe de consentimiento, deberán relacionarse las razones específicas de este propósito en el protocolo experimental para transmitirlo al comité independiente.
6. El médico puede combinar la investigación médica con el cuidado profesional, siendo el objetivo la adquisición de un nuevo conocimiento médico, sólo en la medida en la que aquélla esté justificada por su potencial valor diagnóstico o terapéutico para el paciente.

INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA NO TERAPÉUTICA EN HUMANOS

(Investigación biomédica no clínica)

1. En la aplicación puramente científica de la investigación médica realizada en humanos, es tarea del médico proteger la vida y la salud de la persona en la que se esté realizando la investigación biomédica.
2. Los sujetos deberán ser voluntarios, tanto las personas sanas como en el caso de pacientes en los que el diseño experimental no esté relacionado con su enfermedad.
3. El investigador o equipo de investigadores deberá interrumpir la investigación si, a su juicio, la continuación pudiera ser perjudicial para el individuo.
4. En la investigación en el hombre, el interés por la ciencia o la sociedad nunca deberá tener preferencia sobre las consideraciones relacionadas con el bienestar individual del sujeto.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- G. Terrier.: I Diagnosis: Anatomy of the nasal organ. En: Rhinosinusal Endoscopy. Diagnosis and Surgery. Ed: Osnago (Italy), 1991.
- 2.- Lang J.: Bases anatómicas de las fosas nasales y senos paranasales. Microscópica. En: Cirugía endoscópica nasosinusal. Ponencia oficial de la XXXI Reunión Anual de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico- Facial. Au: Ademá JM., Masegur H., Bernal M., Sprekelsen C. Ed: Garsi S.A., 1994.
- 3.- Junqueira LC., Carneiro J.: 4. Tejidos Epiteliales . En: Histología Básica, Ed:Salvat S.A. 3ª ed, 1987.
- 4.- Wheater PR., Burkitt HG., Daniels VG.: 11. Aparato respiratorio. En: Histología Funcional, Ed: Jims, 1984.
- 5.- Wheater PR., Burkitt HG., Daniels VG.: 7. Los tejidos nerviosos. En: Histología Funcional, Ed: Jims, 1984.
- 6.- Izquierdo MA., Gellida J. Conill L.: Anatomía de los senos paranasales. Capítulo II (2º). En: Cirugía de los senos paranasales. Ponencia oficial del X Congreso de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico- Facial. Au: Mañós M., 1978.
- 7.- Fabra J.M.: 58. Fisiología de la respiración nasal. En: Otorrinolaringología. Ed: Doyma S.A., 1991.
- 8.- Proctor DF.: The upper airways I. Nasal physiology and defense of the lungs. Am Rev resp dis 115:97, 1977.
- 9.- Wageman NKW.: Anatomía, fisiología y exploración de las fosas nasales y los senos paranasales en: Tratado de ORL. Tomo I. Ed: científico-médica, 1969.

- 10.- Fabra JM: Rinomanometria anterior activa informatitzada: criteris de normalitat i fiabilitat de la prova. Tesis Doctoral, 1990.
- 11.- Montserrat J.M. Rinomanometría clínica. Tesis doctoral. Barcelona, 1974.
- 12.- Ogura JM.; Togawa K.; Kammkoehler R.; Nelson JR.; Kawasaki M. Nasal obstruction and the mechanics of breathing. Arch Oto Laryngol 83:135, 1966.
- 13.- Ogura JM.; Harvey JE.: Nasal pulmonary mechanics experimental evidence of the influence of the upper airway upon the lower. Acta Oto Laryngol 71:123, 1971.
- 14.- West JB.: 3. Difusión: como atraviesa el gas las paredes alveolares. En: Fisiología respiratoria, 3ª edición, editorial Médica Panamericana, 1990.
- 15.- Kern EB.: The cycle nose. Rhinology 19:59, 1981.
- 16.- Principato JJ., Ozenberger JM.: Cyclical changes in nasal resistance. Arch Otolaryngol 91:71, 1970.
- 17.- Heetderks DL.: Observations on the reaction of normal nasal mucous membrane. Ann J Med Sci 174:231, 1929.
- 18.- Drettner B.: Vascular reactions of the human mucosa on exposure to cold. Acta Oto-Laryngol 166 (suppl) 1:109, 1961.
- 19.- Drettner B., Deuschl H. El dipropionato de beclometasona por vía intranasal en la poliposis nasal. En Asma y Rinitis. Au: Mygind N., Clark JJH. Edit Panamericana., 1983.

- 20.- Bruce B., Bingham B., Hawke M., Stammberger H.: A colour atlas of otorhinolaryngology vol 2. Ed: Mayo, S.A.,1995.
- 21.- Kern RA., Schenck H.: Allergy a constant factor in the etiology of the so-called mucous nasal polyps. J Allergy 4:485, 1933.
- 22.- Donovan V.: Inmunoglobulins in nasal polyps fluid. Int Arch Allergic 37:154, 1970.
- 23.- Caplin Y., Haynes JT., Spahn J.: Are nasal polyps an allergic phenomenon?. Ann Alergy 29:631, 1971.
- 24.- Settipane GA., Chafee FH.: Nasal polyps in asthma and rinitis. J Allergy Clin Inmunol 59:17, 1977.
- 25.- DrakeLee AB.: Nasal polyps. In: Rhinitis: mechanisms and management. ed: London: Royal Society of Medicine, 1989.
- 26.- Keith PK., Conway M., Evans S. et a.l: Nasal polyps: Effects of seasonal allergen exposure. J Allergy Clin Immunol, 1994.
- 27.- Weille FL.: Further experiments in the viral theory of nasal polyp etiology. Ann Allergy 24:549, 1966.
- 28.- Cody DT., Neel III HB., Ferreiro JA., Roberts GD.: Allergic fungal sinusitis: The Mayo clinic experience Laryngoscope 104:1074, 1994.
- 29.- Manning SC., Vuitch F., Weinberg AG., Brown OE.: Allergic Aspergillosis: A newly recognized form of sinusitis in the pediatric population. Laryngoscope 99:681, 1989.

30.- Katzenstein AL., Sale SR., Greenberger PA.: Allergic Aspergillus sinusitis: A newly recognized form of sinusitis. J Allergy Clin Immunol 72:89, 1983.

31.- Waxman JE., Spector GJ., Sale SR., Katzenstein AL.: Allergic Aspergillus sinusitis: Concepts in diagnosis and treatment of a new clinical entity. Laryngoscope 97:261, 1987.

32.- Schubert MS., Goetz DW.: Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. I. Demographics and diagnosis. J Allergy Clin Immunol 102:387, 1998.

33.- Ponikau JU., Sherris DA., Kern EB.: Chronic rhinosinusitis: An immune response to fungi. XVIII Congress of European Rhinologic Society. Book of Abstracts: 418, 2000.

34.- Billroth T. Über den Bau der Schleimpolypen. Georg Reimer. Berlin, 1855. Referenciado en 37.

35.- Hopmann A. Über nasenpolypen. Mschr. Ohrenheilk, 19: 161, 1885. Referenciado en 37.

36.- Mckenzie M. Die krankheiten des halses und der nase. A. Hirschwald. Berlin, 1884. Referenciado en 37.

37.- Toss M., Mogensen Chr. Pathogenesis of nasal polyps. Rhinology XV:87, 1977.

38.- Krajina Z. A contribution to the aethiopathogenesis of the nasal polyps. Pract Oto-rhino-laryng 25: 241-246, 1963. Referenciado en 37.

- 39.- Hajek M. Über die pathologischen veränderungen der siebbein-knochen in gefolge der entzündlichen schleimhauthypertrophie und der nasenpolypen. Arch Larung Rhinol. 4: 277, 1896. Referenciado en 37.
- 40.- Eggston AA., Wolff D. Histopathology of the ear, nose and throat. Williams and Wilkins, Baltimore, 1947. Referenciado en 37.
- 41.- Burian K. Über die Restitutionsfähigkeit des Flimerepithels der Nase nach totaler Zerstörung des Epithels. Laryng Rynol Otol 39: 387, 1960. Referenciado en 37.
- 42.- Cauna N., Hinderer KH., Manzetti GW., Swanson EW. Fine structure of nasal polyps. Ann Otol 81:41, 1972.
- 43.- Takasaka T., Kaku Y., Hozawa K.: Mast cell degranulation in nasal polyps. Acta Otolaryngol (Stockh) 430 (Suppl):39, 1986.
- 44.- Marek L., Kowalski MD.: The nose and the Aspirin-sensitive asthma. Dysregulation of apoptosis in nasal polyps of ASA-sensitive patients. XVIII Congress of European Rhinologic Society. Book of Abstracts: 266, 2000.
- 45.- Wagenmann M.: Cytokines and mediators in nasal polyposis. XVIII Congress of European Rhinologic Society. Book of Abstracts: 563, 2000.
- 46.- Widal F., Abrami P., Lermoyez J: Anaphilaxie et idiosyncrasie. Press Medicale 30: 189-193, 1922, seleccionado y traducido como First complete description of the aspirin idiosyncrasy-asthma-nasal polyposis syndrome (plus urticaria) publicado en J Asthma 24 (5):277, 1987.
- 47.- Samter M., Beers RF Jr.: Concerning the nature of intolerance to aspirin. J Allergy 40 (5):281, 1967.

- 48.- Chafee FH., Settipane GA.: Aspirin intolerance I: frequency in an allergic population. *J Allergy Clin Immunol* 53:193, 1974.
- 49.- Settipane GA., Chafee FH., Klein DE.: : Aspirin intolerance II: A prospective study in an atopic and normal population. *J Allergy Clin Immunol* 53:200, 1974.
- 50.- Larsen K., Tos M.: Clinical course of patients with primary nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 114:556, 1994.
- 51.- Serrano E. Pessey EE., Lacomme Y.: Traitement médical de la polypose naso-sinusienne. *Revue Laryngo* 110 (1):81, 1989.
- 52.- Fombour JP., Ebbo D., Lecomte F., et al.: Résultats préliminaires de 132 ethmoïdectomies par voie endonasale. *Ann Oto Laryng* 110:29, 1993.
- 53.- Hartwig S., Lindén M., Laurent C., Vargö AK., Lindqvist N.: Budesonide nasal spray as prophylactic after polypectomy. *J Laryngol Otol* 102:148, 1988.
- 54.- Farr RS.: Presidential message: the need to reevaluate acetylsalicylic acid. *J Allergy* 45:921, 1970.
- 55.- Samter M., Beers RF.: Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 68:975, 1968.
- 56.- Yurchak AM., Wicher K., Arbesman GE. Immunologic studies on aspirin. *J Allergy* 46:245, 1970.
- 57.- Szczeklik A., Nizankowska E., Nizankowski R.: Bronchial reactivity to prostaglandins and histamine in different types of asthma. *Respiration* 34:323, 1977.

- 58.- Peynègre R., Coste A.: Polypose nasosinusienne. Ed: Techniques. Encycl Méd Chir (Paris-France). Otorhinolaringologie, 20-395-A-10; 1994.
- 59.- J de Gracia., Carné X., Morell F, Laporte JR.: Asma por ácido acetilsalicílico, otros antiinflamatorios no esteroideos y tartrazina. Arch Bronconeumol 21:140, 1986.
- 60.- Kaplan I., Risavi R., Bumber Z., Katic V., Janjanin S.: Arachidonic acid metabolites and sinus polypsis: possible prognostic value. XVIII Congress of European Rhinologic Society. Book of Abstracts: 251, 2000.
- 61.- Schmid M., Göde U., Schäfer D., Wigand ME.: Arachidonic acid metabolism in nasal tissue and peripheral blood cells in aspirin intolerant asthmatics. Acta Otolaryngol (Stockh) 119 (2): 2770, 1999.
- 62.- Leukotrienes as targets for the treatment of asthma and other diseases: Current basic and clinical researches. Am J Resp Crit Care Med 161(Suppl):1, 2000.
- 63.- A double-blind labeled study of dexamethasone nasal aerosol vs. placebo in the treatment of nasal polyposis. The Drug Comittee of the Research Council of the American Academy of Allergy. J Allergy 41(1):10.
- 64.- Mygind N., Prytz S., Sorensen H., Pedersen CB.: Long-term treatment of nasal polyps with beclomethasone dipriopionate aerosol. Acta Otolaryngol 82:252, 1976.
- 65.- Ruhno J., Anderson B., Denburg J. et al.: A double-blind comparison of intranasal budesonide with placebo for nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol 86(6):946, 1990.

- 66.- Holmberg K., Juliusson S., Balder B., et al.: Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 78:270, 1997.
- 67.- Domínguez AR.: Poliposis nasosinusal. *Ciencia Médica IV* (8): 21, 1987.
- 68.- Taylor LR.: ACTH and nasal polypi. *J Laryng* 87:103, 1973.
- 69.- Parnes SM., Chuma AV.: Acute effects of antileukotrienes on sinusoidal polyposis and sinusitis. *Ear Nose Throat J* 79(1):18, 2000.
- 70.- G. Terrier.: II Surgery: The nasal cavity: 144. En: *Rhinosinusal Endoscopy. Diagnosis and Surgery*. Ed: Osnago (Italy); 1991.
- 71.- G. Terrier.: II Surgery: The ethmoid sinus: 191. En: *Rhinosinusal Endoscopy. Diagnosis and Surgery*. Ed: Osnago (Italy); 1991.
- 72.- Simon D., Fombeur JP., Ebbo D., et al.: L'éthmoïdectomie endonasale dans la polypose naso-sinussienne. Résultats à propos de 110 patients opérés. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 112:359, 1995.
- 73.- Lidholdt T. Position Statemen on Nasal Polyposis. *Rhinology* 32:126, 1994.
- 74.- Glatzel J.L.: La perméabilité des fosses nasales. "Mtschr. f. Ohrenkk". Berlin, 1904. Referenciado en 10.
- 75.- Courtade, A: Obstruction nasale. Etude clinique et physiologique. *Arch Int Laryngol* 320: 884, 1903. Referenciado en 10.
- 76.- Proetz A: Air currents in the upper respiratory tract and their clinical importance. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 60(2):438, 1951.

- 77.- Williams H.L.: The history of rhinometry in North America. *Int Rhinol* 6:34, 1968.
- 78.- Kayser R.: Die exacte messung der luftdurchgängigkeit der nase. *Arch Laryngol* 3: 101, 1895. Referenciado en 10.
- 79.- Tatum AC.: The effects of deficient and excessive pulmonary ventilation on nasal volume. *Am J Physiol* 65:229, 1923.
- 80.- Stoksted P.: Measurements of resistance in the nose during respiration at rest. *Acta Oto-Laryngol* 43 (Suppl) 109:143, 1953.
- 81.- Stoksted P.: Rhinometric measurements for determination of nasal cycle. *Acta Oto-Laryngol* 43 (Suppl) 109:159, 1953.
- 82.- Stoksted P. Nielsen L.: Rhinomanometric measurements of the nasal passage. *Ann Oto-Rhinol-Laryngol* 66 (1):187, 1957.
- 83.- Tonndorf J.: A note on the measurement of nasal-flow resistance. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 67:948, 1958.
- 84.- Capella G., Montserrat JM., Iglesias J.: Rinomanometría electrónica. *Acta ORL Iber-Amer XVIII* 1:45, 1967.
- 85.- Clement PAR, Dishoeck EAH., Stoop AP: Some physical data about passive anterior rhinomanometry. *Rhinology* 16:149, 1978.
- 86.- Clement PAR: Committee report on standardization of rhinomanometry. *Rhinology* 22:151, 1984.
- 87.- Frumento AS.: 9. Elementos de hidrodinámica. En: *Biofísica*, tercera edición. Ed: Mosby /Doyma Libros S.A, 1995.

88.- González J.: 3. Física de fluidos. En: Introducción a la física y biofísica. Ed: Alhambra, 1974.

89.- Seers FW., Zemansky MW.: 14. Hidrodinámica y viscosidad. En: Física. Ed: Aguilar S.A, 1971.

90.- Kane JW., Steinheim MM.: 14. Mecánica de fluidos. En: Física. Ed: Reverté S:A., 1987.

91.- Kane JW., Steinheim MM.: 15. Flujo de fluido viscoso. En: Física. Ed: Reverté S:A., 1987.

92.- Tonndorf J.: A note on the measurements of nasal flow resistance. Ann Oto-Rhin-Laryngol 67:984, 1958.

93.- Solomon WR.: Considerations in the measurements of nasal potency. Ann Oto-Rhin-Laryngol 74:978, 1965.

94.- Spoor H.: Aerodynamics. Int Rhinol 1:19, 1963.

95.- Uddströmer M.: Nasal respiration. Acta Oto-Laryngol (Suppl) 42 (1):146, 1940.

96.- Uddströmer M.: L'importance des cornets pour la resistance dans le nez normal. Acta Oto-Laryngol 42 (28):364, 1940.

97.- Dishoeck HAE.: Inspiratory nasal resistance. Acta Oto-Laryngol 30: 431, 1942.

98.- Michelle I., Wilde and Donna Mc Tavish.: Omeprazole: An Update. Drugs 48 (1):91, 1994.

- 99.- Flórez J., Armijo J.A., Mediavilla A.: 35. Farmacología de la secreción del aparato digestivo: 459. En: Farmacología humana (I), ed: Eunsa, 1989.
- 100.- Sackett DL., Hayes RB., Guyatt GH., Tugwell P.: Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine, 2ª ed. Boston, Little Brown and company, 1991.
- 101.- Amberson JB., McMahon BT., Pinner M.: Clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis. Am Rev Tuberc 24: 401, 1931.
- 102.- Bakke OV., Carné X., García F.: Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica. Ed Doyma SA, Barcelona; 1994.
- 103.- Laín Entralgo P.: Historia de la Medicina. Ed: Salvat; 1990.
- 104.- Rawlins MD.: Development of a rational practice of therapeutics. Br Med J 301:729, 1990.
- 105.- Scarpignato C.: Pharmacological bases of the medical treatment of gastroesophageal reflux disease. Dig Dis 6:117, 1988.
- 106.- Klinkerberg-Knol EC., Jansen JM., Festen HPM., et al.: Double blind multicentre comparison of omeprazole and ranitidina in the treatment of reflux oesophagitis. Lancet 1:349, 1987.
- 107.- Cherry J.: Pharyngeal localization of symptoms of gastroesophageal reflux. Ann Otol Rhinol Laryngol 79:912, 1970.
- 108.- Contencin P., Narcy P.: Gastropharyngeal reflux in infants and children: a pharyngeal pH monitoring study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 118:1028, 1992.

- 109.- Mansfield LE., Stein MR.: Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann Allergy* 41:224, 1978.
- 110.- Cherry J., Margulies SI.: Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope* 78:1937, 1968.
- 111.- Ward PH., Zwitman D., Hanson D., et al.: Contact ulcers and granulomas of the larynx: New insights into their etiology as a basis for more rational treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 88:262, 1980.
- 112.- Delahunty JE., Ardran G.: Globus Hystericus- A manifestation of reflux oesophagitis?. *J Laryngol Otol* 84:1049, 1970.
- 113.- Freeland AP., Ardran G., Emrys-Roberts E.: Globus hystericus and reflux oesophagitis. *J Laryngol Otol* 88:1025, 1974.
- 114.- Delahunty JE.: Acid laryngitis. *J Laryngol Otol* 86:335, 1972.
- 115.- Kamel PL., Hanson D., Kahrilas PJ.: Omeprazole for the treatment of posterior laryngitis. *Am J Med* 96:321, 1994.
- 116.- Henderson RD., Woolf C., Marrayatt G.: Pharyngoesophageal dysphagia and gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 86:1531, 1976.
- 117.- Baron TH., Richter JE., Singh S., Tennyson GS., Andres JM.: Unusual presentation of mucosal hypersensitivity secondary to gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 88:289, 1993.
- 118.- Ward PH., Berci G.: Observations on the pathogenesis of chronic non-specific pharyngitis and laryngitis. *Laryngoscope* 92:1377, 1982.

- 119.- Pratter MR., Bartter T., Akers S., DuBois J.: An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Int Med* 119:977, 1993.
- 120.- Fitzgerald JM., Allen CJ., Craven MA., et al.: Chronic cough and gastroesophageal reflux. *Can Med Assoc J* 140:520, 1989.
- 121.- Little FB., Koufman JA., Kohut RI, et al.: Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann otol Rhinol Laryngol* 94:516, 1985.
- 122.- Halstead LA.: Gastroesophageal reflux: A critical factor in pediatric subglottic stenosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 120:683, 1999.
- 123.- - Bain WM., Harrington JW., Thomas LE., Schaefer S.D.: Head and Neck manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 93:175, 1983.
- 124.- Contencin P., Marcy P.: Nasopharyngeal pH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis. *Int J Pediatr Otolaryngol* 22:249, 1991.
- 125.- Bothwell MR., Parsons DS., Talbot A., Barbero GJ., Wilder B.: Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 121:255, 1999.
- 126.- Malherbe WD.: Otagia with esophageal hiatus hernia. *Lancet* 1:1368, 1958.
- 127.- Hallewell JD., Cole TB.: Isolated head and neck symptoms due to hiatus hernia. *Arch Otolaryngol* 92:499, 1970.
- 128.- Morrison MD.: Is chronic gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carcinoma?. *Otolaryngol Head Neck Surg* 99:370, 1988.

129.- Ward PH., Hanson DG.: Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx. *Laryngoscope* 98:1195, 1988.

130.- Vitale GC., Cheadle WG., Patel B et al.: The effect of alcohol on nocturnal gastroesophageal reflux. *JAMA* 258:2077, 1987.

131.- Stanciu C., Bennett JR.: Smoking and gastroesophageal reflux. *Br Med J* 3:793, 1972.

132.- Dennish GW., Castell DO.: Inhibitory effect of smoking on the lower esophageal sphincter. *N Eng Med J* 284:1136, 1971.

133.- Lillemoe KD., Johnson LF., Harmon JW.: Role of the components of the gastroduodenal contents in experimental acid esophagitis. *Surgery* 92:276, 1982.

134.- Johnson LF., Harmon JW.: Experimental esophagitis in a rabbit model. Clinical relevance. *J Clin Gastroenterol* 8(Suppl 1):26, 1986.

135.- Koufman JA.: The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 101(Suppl 53):1, 1991.

136.- Mays EE.: Intrinsic asthma in adults. Association with gastroesophageal reflux. *JAMA* 236:2626, 1976.

137.- Ducolone A., Vandevenne A., Jouin H., et al.: Gastroesophageal reflux in patients with asthma and chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 135:327, 1987.

- 138.- Mitsuhashi M., Tomomasa T., Tokuyama K., et al.: The evaluation of gastroesophageal reflux symptoms in patients with bronchial asthma. *Ann Allergy* 54:317, 1985.
- 139.- Goldman J., Benett JR.: Gastro-oesophageal reflux and respiratory disorders in adults. *Lancet* 2:493, 1988.
- 140.- Meier JH., McNally PR., Punja M., et al.: Does omeprazole (Prilosec) improve respiratory function in asthmatics with gastroesophageal reflux?. *Dig Dis Sci* 39:2127, 1994.
- 141.- Harper PC., Bergner A., Kaye MD.: Antireflux treatment for asthma. Improvement in patients with associated gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 147:56, 1987.
- 142.- Deschner WK., Benjamin SB.: Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastro-enterol* 84 (1):1, 1989.
- 143.- Szczeklik A., Gryglewski.: Asthma and anti-inflammatory drugs. Mechanisms and clinical patterns. *Drugs* 25: 533, 1983.
- 144.- Davis CE. The effect of regression to the mean in epidemiological and clinical studies. *Am J Epidemiol* 104: 493, 1976.
- 145.- Wolf S.: Pharmacology of placebos. *Pharmacol Rev* 11:689, 1959.
- 146.- Beecher HK.: The powerful placebo. *JAMA* 176:1102, 1961.
- 147.- Fletcher RH., Fletcher SW., Wagner EH.: *Epidemiología clínica*. Ed: Consultas SA, Barcelona; 1989.

- 148.- Shapiro A.K.: Iatroplacebogenics. *Int J Pharmacop* 2:215, 1969.
- 149.- Levine JD., Gordon NC., Fields HL.: The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 2:654, 1978.
- 150.- Abbot FK., Mack M., Wolf S.: The action on Banthine the stomach and duodenum of man with observations on the effects placebo. *Gastroenterology* 20:249, 1952.
- 151.- The coronary drug project research group. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality. *N Engl J Med* 303:1038, 1980.
- 152.- Wolf S.: Affects of suggestion and conditioning on the action of chemical agents in human subjects-the pharmacology of placebos. *J Clin Invest* 29:100, 1950.