

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA TIJUANA
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD



TESIS

“Presencia de levaduras en la citología nasal en estudiantes de medicina de Valle de las Palmas con rinosinusitis crónica”

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRIA EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

Erik Narváez Hernández

PRESIDENTE

M.S.P. Nydia Alejandra Castillo Martínez

SINODAL

Dr. Gilberto Quiñones Palacios

SINODAL

Dra. Ana Gabriela Carrillo Vázquez

SINODAL

M.C. Ofelia Candolfi Arballo

Tijuana, Baja California

Septiembre de 2019

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA TIJUANA

COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias de la Salud

Por medio del presente me permito informar que el trabajo de tesis: **PRESENCIA DE LEVADURAS EN LA CITOLOGÍA NASAL EN ESTUDIANTES DE MEDICINA DE VALLE DE LAS PALMAS CON RINOSINUSITIS CRÓNICA**, que para obtener el Grado de Maestría en Ciencias de la Salud.

Fue propuesto por el **C. ERIK NARVÁEZ HERNÁNDEZ.**

Después de ser revisado y habiendo cumplido con todos los requisitos establecidos, se decide aprobarlo para su impresión.

Por lo que la sustentante puede continuar con el proceso del examen de grado.

ATENTAMENTE

Tijuana, Baja California a; 4 de septiembre de 2019



DRA. ANA GABRIELA CARRILLO VÁRGUEZ
Sinodal

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA TIJUANA

COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias de la Salud

Por medio del presente me permito informar que el trabajo de tesis: **PRESENCIA DE LEVADURAS EN LA CITOLOGÍA NASAL EN ESTUDIANTES DE MEDICINA DE VALLE DE LAS PALMAS CON RINOSINUSITIS CRÓNICA**, que para obtener el Grado de Maestría en Ciencias de la Salud.

Fue propuesto por el **C. ERIK NARVÁEZ HERNÁNDEZ.**

Después de ser revisado y habiendo cumplido con todos los requisitos establecidos, se decide aprobarlo para su impresión.

Por lo que la sustentante puede continuar con el proceso del examen de grado.

A T E N T A M E N T E

Tijuana, Baja California a; 4 de septiembre de 2019


M.C. OFELIA CANDOLFI ARBALLO
Sinodal

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA TIJUANA

COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias de la Salud

Por medio del presente me permito informar que el trabajo de tesis: **PRESENCIA DE LEVADURAS EN LA CITOLOGÍA NASAL EN ESTUDIANTES DE MEDICINA DE VALLE DE LAS PALMAS CON RINOSINUSITIS CRÓNICA**, que para obtener el Grado de Maestría en Ciencias de la Salud.

Fue propuesto por el **C. ERIK NARVÁEZ HERNÁNDEZ.**

Después de ser revisado y habiendo cumplido con todos los requisitos establecidos, se decide aprobarlo para su impresión.

Por lo que la sustentante puede continuar con el proceso del examen de grado.

A T E N T A M E N T E

Tijuana, Baja California a; 4 de septiembre de 2019

DR. GILBERTO QUINONEZ PALACIO

Sinodal

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA TIJUANA

COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias de la Salud

Por medio del presente me permito informar que el trabajo de tesis: **PRESENCIA DE LEVADURAS EN LA CITOLOGÍA NASAL EN ESTUDIANTES DE MEDICINA DE VALLE DE LAS PALMAS CON RINOSINUSITIS CRÓNICA**, que para obtener el Grado de Maestría en Ciencias de la Salud.

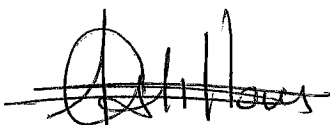
Fue propuesto por el C. ERIK NARVÁEZ HERNÁNDEZ.

Después de ser revisado y habiendo cumplido con todos los requisitos establecidos, se decide aprobarlo para su impresión.

Por lo que la sustentante puede continuar con el proceso del examen de grado.

ATENTAMENTE

Tijuana, Baja California a; 4 de septiembre de 2019



MSP. NYDIA ALEJANDRA CASTILLO MARTÍNEZ
Presidente

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA TIJUANA

COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias de la Salud

Por medio del presente me permito informar que el trabajo de tesis: **PRESENCIA DE LEVADURAS EN LA CITOLOGÍA NASAL EN ESTUDIANTES DE MEDICINA DE VALLE DE LAS PALMAS CON RINOSINUSITIS CRÓNICA**, que para obtener el Grado de Maestría en Ciencias de la Salud.

Fue propuesto por el **C. ERIK NARVÁEZ HERNÁNDEZ.**

Después de ser revisado y habiendo cumplido con todos los requisitos establecidos, se decide aprobarlo para su impresión.

Por lo que la sustentante puede continuar con el proceso del examen de grado.

A T E N T A M E N T E

Tijuana, Baja California a; 4 de septiembre de 2019

Sinodal

INDICE

Resumen.....	4
Introducción.....	5
Antecedentes.....	8
Fisiología nasal.....	9
Epitelio respiratorio.....	11
Microbiota de la vía respiratoria.....	13
Micosis de la vía respiratoria.....	15
La citología nasal.....	16
Justificación.....	17
Planteamiento del problema.....	17
Objetivo.....	17
Objetivos específicos.....	18
Diseño metodológico.....	18
Metodología.....	18
Periodo del estudio.....	18
Instrumento.....	18
Criterios de inclusión y exclusión.....	19
Variables.....	19
Muestra.....	19
Etapas del estudio.....	20

Resultados.....	21
Discusión.....	22
Conclusiones.....	25
Referencias.....	26

RESUMEN

INTRODUCCION: La rinosinusitis crónica (RSC) es definida como una enfermedad caracterizada por la inflamación de la mucosa rinosinusal con una duración superior a 3 meses. **OBJETIVOS:** Identificar la presencia de levaduras en la citología nasal de pacientes con rinosinusitis crónica y compararlos con un grupo asintomático. **METODOLOGIA:** Se realizó un estudio prospectivo, transversal y observacional en la Unidad Valle de las Palmas de la Universidad Autónoma de Baja California de abril del 2012 a mayo del 2014, se realizaron citologías nasales a 30 alumnos de la carrera de medicina diagnosticados con rinitis crónica y se compararon los resultados con un grupo control de alumnos asintomáticos del mismo número. **RESULTADOS:** Se observaron levaduras en 11 (36.6%) de los participantes con rinitis crónica, de estos, todos los que presentaron levaduras presentaron a su vez eosinofilia en la citología. En el grupo de control no se observaron levaduras en ningún participante. La relación entre la presencia de levaduras en las citologías nasales y el diagnóstico de rinitis crónica fue significativa ($p=0.001$). También se observó que en el 100% (11) de los casos con rinitis crónica que tuvieron presencia de levaduras en la citología nasal presentaron síntomas considerados severos, en comparación con el grupo de rinitis crónica sin presencia de levaduras que presentaron síntomas considerados leves en el 84% (16) de los casos y solo 15.7% (3) con síntomas severos. **CONCLUSIONES:** Existe una relación directa entre la presencia de síntomas nasales y la presencia de levaduras en la citología nasal en los estudiantes afectados.

INTRODUCCIÓN

La rinosinusitis crónica (RSC) es reconocida como una de las patologías crónicas con mayor prevalencia en la actualidad. Se estima que 15,5% de la población en Estados Unidos de América padece de RSC, definida como inflamación sinusal de duración superior a 3 meses¹. En su evaluación y manejo participan diferentes niveles de atención y especialistas, dentro de los que destacan: médicos generales, pediatras, neumólogos, alergólogos e inmunólogos. Sin embargo, existe disparidad en los criterios diagnósticos a utilizar y respecto de los tratamientos que han demostrado ser de utilidad en estos pacientes. Por tal motivo el médico otorrinolaringólogo debe recibir, con frecuencia, casos refractarios a tratamiento. La Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, define a la rinosinusitis como la inflamación de la cavidad nasal y senos paranasales. Ésta se caracteriza por la presencia de 2 o más síntomas, entre los que necesariamente debe estar el bloqueo, obstrucción o congestión nasal y la secreción nasal anterior o posterior; acompañado de dolor o presión facial, con la pérdida del olfato². Además de la evaluación clínica, el diagnóstico puede ser realizado mediante endoscopia nasal, que proporciona hallazgos sugerentes de rinosinusitis, como presencia de pólipos, descarga mucopurulenta desde el meato medio, y edema u obstrucción primaria de la mucosa. Por otro lado, al evaluar mediante tomografía computarizada (TC) es posible encontrar alteraciones que también se incluyen en el diagnóstico, tales como un engrosamiento mayor a 3mm en la mucosa del complejo osteomeatalo senos paranasales³.

La etiología de la RSC es variada y pueden combinarse múltiples factores ambientales, fisiológicos, anatómicos y microbiológicos⁴. Anteriormente se creía que existía un fenómeno infeccioso subyacente que determinaba, entre otros mecanismos, obstrucción del ostium de drenaje y persistencia de agentes infecciosos, sin embargo, en los últimos años ha reconocido que el componente inflamatorio tiene un papel importante, generado por varios factores en forma simultánea o independiente⁵.

Se han desarrollado parámetros clínicos para determinar la presencia de sinusitis, tales como presencia de obstrucción nasal, hiposmia, cefalea, rinorrea posterior, halitosis, plenitud ótica y tos crónica. La dificultad para el diagnóstico se debe a etiología biológica, ya que la fosa nasal cuenta con una abundante microbiota y por lo tanto es complejo establecer la causalidad para un agente en particular, a menos que sea poco habitual⁶.

La diversidad microbiana es normal en el tracto respiratorio, ya que es un órgano que está en contacto con el medio ambiente y funciona como un filtro de las impurezas del aire inhalado, por lo tanto se reconoce la presencia de diversas bacterias gram positivas, saprofitas del epitelio respiratorio⁷. Otro factor importante para la colonización microbiana es la forma de la fosa nasal y el moco, que por su consistencia espesa y permite la adherencia de diversas bacterias y a su vez es un eficaz medio de defensa mecánico.

Las especies de hongos levaduriformes del género *Candida* son colonizadores de la cavidad oral, pero existe controversia de su presencia en resto de la vía respiratoria superior⁸, algunos estudios consideran que colonizado el tracto respiratorio superior de los seres humanos de forma inmediata después del nacimiento, sin embargo en estos estudios no se relaciona la presencia de levaduras con algún padecimiento crónico o agudo de la nariz y senos paranasales⁹. La candidiasis es la infección por *Candida* sp. y se manifiesta durante la inmunosupresión severa, en donde se puede presentar esofagitis o neumonía y ser letal.

En el caso de las levaduras, son muy pocos los estudios que intentan relacionar su presencia y la enfermedad en la nariz y senos paranasales, solo mencionados como hallazgos incidentales¹⁰. Es importante estudiar la relación de las levaduras saprófitas e indicadoras de una patología, así como su relación con el epitelio respiratorio, la función en el sistema inmune, más aún su comportamiento in vivo en las patologías crónicas de la nariz y senos paranasales.

Las micosis en la vía respiratoria se dividen anatómicamente en 2 grupos: micosis de vía respiratoria superior y micosis de vía respiratoria inferior. Los agentes etiológicos más comunes de la vía respiratoria superior son *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* y *Mucor* sp.

Aspergillus es un género con más de 200 especies, es filamentoso y un saprofito oportunista. La infección se caracteriza por la formación de masas (*fungus ball* por su término en inglés) de consistencia pastosa, color verdoso café, con aspecto de crema de maní. La presencia de *Aspergillus* se ha relacionado con abundante eosinofilia, sugiriendo un cuadro clínico de aspergilosis, además de un cuadro alérgico estimulado por este hongo¹¹. *Mucor* es un género de hongos de la familia Mucoraceae, orden Mucorales, la infección por éste grupo de hongos es llamada mucormicosis, forman delicados filamentos tubulares blancos y esporangios negros esféricos. Las infecciones por *Mucor* son consideradas de alta mortalidad, hasta en un 50% de los casos, aun recibiendo tratamiento médico adecuado. La mucormicosis se presenta en pacientes inmunosuprimidos, invade los tejidos profundos y el torrente sanguíneo causando la muerte hasta en 72 hrs¹².

En nuestro ambiente un paciente puede estar expuesto a diversos alérgenos y estimular un cambio en la citología del moco nasal, así como el comportamiento microbiológico del mismo y es por eso importante su estudio considerando que la citología nasal es un estudio económico y sencillo que puede proporcionar una importante información que previamente no se ha estudiado.

La citología nasal es un estudio que se ha utilizado durante 40 años para observar la celularidad presente en el moco nasal y orienta si el problema es de tipo infeccioso, alérgico o su combinación. Es un procedimiento sencillo, que no requiere entrenamiento intensivo, además económico. Solo requiere un frotis de células de la mucosa del cornete inferior que se observa en un microscopio óptico con capacidad de 100 aumentos (100X). Para la interpretación de resultados se consideran los siguientes parámetros: la presencia de eosinofilia no deberá ser superior al 25%, sugestivo de rinitis alérgica. La presencia de linfocitos y bacterias puede indicarnos una rinitis infecciosa de tipo bacteriana pero no hay un parámetro establecido para determinar un rango normal¹³.

Con la finalidad de realizar estudios epidemiológicos se han elaborado protocolos para el cultivo de punción de senos paranasales, pero requieren obtener una adecuada toma con la visualización de la cavidad, el método es un procedimiento invasivo y debe realizarse en un quirófano, bajo anestesia y por lo tanto no resulta práctico en la consulta diaria¹⁴.

ANTECEDENTES

La vía respiratoria superior está integrada por la nariz y boca, faringe hasta llegar a la laringe, normalmente se debe respirar por la nariz con el objetivo de filtrar, calentar y humedecer adecuadamente el aire inspirado. El área externa de la nariz está formada por una porción ósea y otra cartilaginosa, la primera está formada por los huesos propios de la nariz, la rama ascendente del maxilar y el proceso nasal de hueso frontal. La porción cartilaginosa está compuesta por los cartílagos nasales superiores, inferiores y el septum (tabique cartilaginoso), por encima de ellos se encuentran los músculos propios de la nariz que consisten en un sistema de músculos elevadores y depresores de las alas nasales¹⁵.

La fosa nasal se encuentra tapizada por mucosas, tejido que tiene la función de mantenerse húmedo para evitar la deshidratación y la creación de fisuras por la sequedad del aire inspirado. La fosa nasal está dividida por un tabique nasal, el cual está formado por una porción ósea y otra cartilaginosa, dentro de la fosa se describen unas salientes óseas cubiertas por mucosa, los cornetes nasales, se encuentran en las paredes laterales externas de la fosa nasal, son en general, 3 de cada lado aunque pueden existir supernumerarios; la fosa nasal termina en una estrechez conocida como coanas, ésta se comunica con la nasofaringe que es la continuación de la vía aérea, a partir de ahí el aire ingresará a la laringe para continuar hacia la vía respiratoria inferior (bronquios, bronquiolos, bronquiolos terminales y alveolos).

Los senos paranasales son cavidades que se ubican en el cráneo, se encuentran por lo general en pares, pero pueden existir variantes respecto a su número y tamaño.

Los senos frontales se encuentran en la parte anterior inferior del hueso frontal, los senos maxilares se encuentran dentro del hueso maxilar de cada lado. Los senos etmoidales son un conjunto de celdillas óseas en promedio de 15 por lado y se encuentran inferior a los senos frontales y entre las orbitas contribuyendo a formar el hueso conocido como etmoides, el último es conocido como los senos esfenoidales y son una neumatización del hueso del mismo nombre, situado justo en la base de cráneo anterior a la glándula pituitaria. Los senos maxilares, etmoidal (en su parte anterior) y frontales drenan en un espacio conocido como el meato medio a un drenaje natural localizado por dentro del cornete medio. Los senos esfenoidales y etmoidales (en su parte superior) drenan en el meato superior (espacio por dentro del cornete superior), el conducto naso-lagrimal drena por dentro del cornete inferior conocido como meato inferior. Para un adecuado funcionamiento de la dinámica nasal es importante que los senos paranasales y sus drenajes estén permeables y la fosa nasal esté libre de obstrucciones, una inflamación de la mucosa nasal puede ser suficiente para alterar la ventilación y el flujo natural del aire¹⁶.

Fisiología nasal

El aire es inspirado por una acción que inicia desde los pulmones y su caja torácica, por medio de la presión negativa producida en el espacio pleural, así como la contracción de los músculos accesorios de la caja torácica y el diafragma se da inicio a la inspiración. Esto llevará a la inhalación del aire que entrará a las fosas nasales, el aire chocará con la mucosa de la fosa nasal y los cornetes nasales, el flujo sanguíneo que nutre la mucosa y cornetes permite que el aire inspirado se caliente a una temperatura cercana a la corporal de 37 grados Celsius, el aire inspirado caliente también se puede regular por el mismo mecanismo descendiendo a la temperatura corporal. La otra parte de la inspiración consiste en el mecanismo de la filtración nasal, el aire al chocar con los cornetes permite que las impurezas del aire como el polvo se quede atrapado en estas estructuras y evita su paso hacia la laringe, esto lo va a favorecer solamente las salientes

anatómicas antes mencionadas sino también el moco producido localmente que permite la adherencia de esas sustancias a esta superficie mucosa.

El moco nasal es producido por el epitelio respiratorio por medio de glándulas secretoras localizadas en la fosa nasal y senos paranasales, el 95% está constituido por agua, el resto son electrolitos como sodio y potasio, esta no solo sirve para adherir impurezas a la mucosa nasal, también tiene un importante función inmunológica ya que contiene inmunoglobulina A (IgA), que limita los procesos infecciosos y se adhiere a los microorganismos patógenos para que las células del sistema inmune puedan destruirlas. Se produce un aproximado de 1.5L de moco nasal al día, los procesos inflamatorios locales tales como gripes comunes y procesos alérgicos, pueden estimular una mayor producción de moco con el objetivo de tener una mayor barrera protectora y limitar el daño posible a la vía respiratoria superior, además funcionan como una capa auto-adherente de bacterias y virus. La falta de una hidratación adecuada, el calor extremo y algunos medicamentos pueden disminuir la secreción de moco y no permitir su acción benéfica de manera adecuada en las mucosas nasales. El moco que se produce es movilizado por cilios, propios de epitelio respiratorio, que funcionan de forma similar a una escoba, empujando la producción de moco. En el caso de los senos paranasales, los cilios movilizan el moco hacia los drenajes naturales por lo tanto no depende necesariamente de la fuerza de la gravedad para llevar a cabo este mecanismo, por lo cual es más eficiente. El moco producido en conjunto con el calor generado, secundario al flujo sanguíneo de las mucosas favorece la humedad del aire inspirado a un 80% al pasar la nasofaringe para finalmente llegar a la vía aérea inferior con un 95% de humedad¹⁷.

El flujo de aire inspirado también tiene su propia dinámica, comparado a los líquidos el flujo de aire sigue el mismo comportamiento que el resto de los fluidos, por lo tanto, el aire que está en contacto con las paredes de la fosa nasal es más lento al arrastrarse por los cornetes y mucosa, favoreciendo el mecanismo de filtración, humidificación y calentamiento del aire. Por lo anterior mencionado, se comprende que para el buen funcionamiento nasal se tiene que respetar su vez

la estructura anatómica normal así como el movimiento natural favorecido por las estructuras cartilaginosas blandas y la acción de los músculos dilatadores de ala nasal que permite una mayor cantidad de aire inspirado en un momento dado en conjunto con el adecuado funcionamiento de la caja torácica¹⁸.

El epitelio respiratorio

El epitelio respiratorio es cilíndrico ciliado pseudo-estratificado, éste epitelio se encuentra desde la nariz hasta los bronquios donde cambia a un epitelio columnar. La disposición pseudo-estratificada favorece la continua renovación celular del mismo epitelio ya que el desgaste generado por el trauma del propio flujo de aire, ocasionará un desgaste continuo del propio epitelio. El movimiento ciliar determinante en la función adecuada de la vía respiratoria, el cilio respiratorio está formado por unos 9 pares de microtúbulos que rodean a un par central. Estos cilios tienen un movimiento parecido al movimiento de un látigo sin embargo el movimiento no es descontrolado y por lo general siguen un movimiento orientado a una dirección, dentro de los senos paranasales el movimiento va orientado al drenaje de los senos paranasales¹⁹.

Los drenajes de los senos paranasales no se encuentran en un declive natural, en el caso de los senos maxilares los drenajes se encuentran en la pared interna del seno pero en un sentido superior, por medio de la acción de los cilios el moco sube contra la gravedad para ser expulsado posteriormente hacia la fosa nasal y después a la nasofaringe para su eliminación, aun cuando se realicen procedimientos quirúrgicos para crear un drenaje accesorio en caso de obstrucción los cilios invariablemente continuarán con la ruta preestablecida naturalmente. Las personas que nacen con una disfunción ciliar, resultado de un trastorno genético, tienen serios problemas en la vía respiratoria que se caracterizan por la retención continua de moco con infecciones repetidas, ya que su estasis favorece el desarrollo bacteriano, estas infecciones pueden ser tan severas que comprometen la vida del paciente, la recurrencia en las mismas ocasionará un mayor daño al epitelio con extensas áreas de

fibrosis y pérdida de la dinámica respiratoria, la obstrucción nasal es rutinaria así como los auténticos tapones e moco en los bronquios resultando en hospitalizaciones repetidas por dificultad respiratoria severa²⁰.

La movilidad de los cilios puede alterarse por inflamación crónica del epitelio respiratorio secundario a procesos infecciosos crónicos, alérgicos, el frío o calor extremo y el humo del tabaco. La edad puede afectar la movilidad de los cilios, pero si la persona conserva un buen estado de salud no afecta la dinámica respiratoria. Existen dos capas de moco por encima del epitelio respiratorio, la primera y más profunda es conocida como *sol*, en esta se mueven los cilios de manera libre y la segunda y más superficial es la capa conocida como *gel* en esta capa esa donde se van a encontrar suspendidas las partículas y microorganismos producto de la filtración del aire. En el moco nasal se encuentran también elementos que tienen función protectora importante del epitelio, las células inmunológicas: linfocitos, eosinófilos y neutrófilos. Los eosinófilos son células con una acción determinante en las vías respiratorias y son los responsables de los procesos alérgicos al regular la histamina liberada por medio de la enzima histaminasa, además inhiben una mayor liberación de histamina por la producción de un factor inhibidor de la granulación de las células cebadas o de los basófilos, capaz de atraer a otros linfocitos por medio de las interleucinas IL-3 e IL-5, también tiene una acción fagocitaria sobre los microorganismos fijados con la inmunoglobulina A (IgA), misma que se produce naturalmente en el moco nasal. Los linfocitos B producen anticuerpos específicos contra virus y bacterias que son reconocidos por neutrófilos y linfocitos T para su fagocitosis y destrucción. Se considera que el encontrar más de 20 eosinófilos por campo es sugerente de rinitis alérgica, en el caso de la elevación de los linfocitos y neutrófilos (más de 20 por campo) indican un proceso infeccioso²¹.

Microbiota de la vía respiratoria

La vía respiratoria está en contacto con abundantes microorganismos, necesarios para favorecer una acción inmunológica continua y la constante producción de anticuerpos específicos que limitan el desarrollo desproporcionado de microorganismos. La colonización de la vía respiratoria inicia después del nacimiento con la exposición al medio ambiente del recién nacido. En los primeros meses de vida se tiene inmadurez inmunológica, pero la alimentación producto de la lactancia materna proporcionará suficiente IgA para hacer frente a la exposición de los diversos agentes patógenos, en los siguientes meses de vida el sistema inmune madura al desarrollar sus propias inmunoglobulinas y anticuerpos que funcionan de manera eficaz²².

La microbiota normal en la vía respiratoria está constituida por: *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus pyogenes*, bacilos gram positivos tipo difteroides, anaerobios (*Fusobacterium*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*), espiroquetas, *Staphylococcus epidermidis* y otros estafilococos coagulasa negativo, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria* sp., y *Candida* sp.²³.

Las bacterias más frecuentes asociadas a un proceso infeccioso de la vía respiratoria superior son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*²⁴.

Candida albicans es un hongo comensal de la vía respiratoria sin embargo no se considera normal la presencia de levaduras en cavidad nasal, a diferencia de la boca; una explicación es que el epitelio respiratorio ciliado impide el desarrollo de los microorganismos en comparación a la cavidad oral que presenta un epitelio escamoso estratificado no queratinizado, ausente de movimiento; solamente en el caso de inmunodeficiencias se puede producir la colonización extensa de este hongo en el tracto digestivo y respiratorio, proceso conocido como candidiasis. En el recién nacido se presenta esta situación de manera común, pero es secundario a un desarrollo inmunológico inmaduro así como a la presencia de los azúcares propios de la leche que favorecen su desarrollo, estos cuadros de candidiasis

tienden a desaparecer después 6 meses de vida y con un sistema inmune competente²⁵.

Las levaduras del género *Candida* se encuentran de forma invariable en la vía respiratoria, es un hongo saprofito en el ser humano, habita en la piel, boca, mucosavaginaly tractogastrointestinal. Se presenta como un organismo unicelular, con una célula oval levaduriforme de 2 a 4 micrómetros con paredesfinas, sin embargo en tejidos infectados también se identifican formasfilamentosas de longitud variable, con extremosredondo de 3 a 5 micras de diámetro y pseudohifas, que son células alargadas que permanecen unidas entre sí. Las levaduras (también conocidas como blastosporas) son microorganismos eucariotas, se reproducen asexualmente por un proceso específico de división celular, conocido como gemación, ésto implica laproducción de nuevo material celular proveniente de la levadura. Laformafilamentosadel hongo (hifa), es una estructura microscópica de aspectotubular, lacual contiene múltiplesunidades celulares divididas por tabiques y puedesurgir a partir de las levaduras o de hifasexistentes. Ésta crece continuamente porextensión apical. La apariencia microscópica de todas las especiesde *Candida* es muy similar. El género *Candida* presenta polimorfismo y en ocasiones la forma de las levaduras puede variar de ovoide a elongada o esférica y producir hifas o pseudohifas²⁶.

La pared celular de las especies de *Candida* está formada por 30 a 505 polisacáridos y 205 lípidos, la proporción de lípidos puede variar, además está compuesta por manano (15 a 22%), glucano (47 a 60%) y quitina (0.6 a 9%).

La membrana celular está formada por una doble capa de lípidos, una gran cantidad de polisacáridos y carbohidratos y en menor proporción en su citoplasma presenta ribosomas, gránulos de glucógeno, mitocondrias y vacuolas que contienen en algunos cuerpos lipídicos y gránulos de polifosfato.

Los sujetos que están en mayor riesgo de padecer infecciones por *Candida* spp. son los inmunosuprimidos por infecciones (por ejemplo VIH), inmadurez inmunológica (prematuros) o por tratamientos, tales como la quimioterapia²⁷.

Micosis de la vía respiratoria

Las micosis de la vía respiratoria se pueden dividir en 2 grupos:

1. Las infecciones superficiales: Invaden piel y mucosas pero no penetran tejidos profundos o ingresan al torrente sanguíneo, pueden ser originadas por hongos de la microbiota normal (como en el caso de *Candida albicans*) o patobiontes, tales como *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Trichophyton*.
2. Las infecciones profundas: penetran tejidos profundos o ingresan al torrente sanguíneo, tales como las originadas por el género *Coccidioides*.

En la vía respiratoria las micosis pueden ser catalogadas como *oportunistas* si afectan a pacientes inmunocomprometidos y *primarias* si afectan a pacientes inmunocompetentes²⁸. Las primarias comúnmente son causadas por las especies *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* e *Histoplasma capsulatum*. Estos cuadros se comportan como una infección superficial y se caracterizan por desencadenar una reacción inflamatoria intensa, con una gran eosinofilia en las secreciones, aunque se desconoce exactamente la causa, puede ser debido al efecto protector de los eosinófilos y la reacción inflamatoria aún en el epitelio respiratorio secundaria a la acción de una proteína mayor secretada por el propio eosinófilo. El cuadro clínico es similar a una rinitis alérgica pero no se presenta la elevación de la inmunoglobulina E (IgE) que típicamente se produciría en este padecimiento²⁹.

En pacientes inmunocomprometidos las micosis más frecuentes son originadas por *Aspergillus*, *Pneumocystis*, *Mucor*, *Cryptococcus* y en ocasiones *Candida*. Se comportan como una infección de tejidos profundos y que invaden el torrente sanguíneo, desarrollan una reacción inflamatoria intensa del tejido superficial y profundo, vasculitis e incluso necrosis, al invadir el torrente sanguíneo invadirán tejidos distales y la mortalidad es muy alta en estos pacientes. Los estudios para detectar estas enfermedades son los serológicos, los cuales determinan la presencia de anticuerpos, son altamente específicos, pero aún muy costosos y poco accesibles para la mayoría de la población. El cuadro clínico es la mayor dificultad para el diagnóstico debido a que no es único o altamente sugestivo de algunas micosis

respiratorias, los síntomas son muy inespecíficos y en el caso de los pacientes inmunocompetentes pueden aparentar una rinitis alérgica común³⁰.

La citología nasal

La citología nasal es un estudio que consiste en la toma de moco nasal con el objetivo de identificar células y microorganismos suspendidos. Una abundante eosinofilia es un hallazgo común y es sugestivo de rinitis alérgica, en los casos que se aprecie abundantes linfocitos o neutrófilos pueden sugerir una rinitis de tipo infecciosa. Es difícil determinar mediante la citología nasal la etiología bacteriana de un proceso infeccioso, ya que generalmente son las mismas bacterias saprófitas del moco nasal las que causan las infecciones y no son específicas para el diagnóstico. En el caso de las levaduras se pueden considerar como escasas cuando existen menos de 10 por campo y se consideran anormales por arriba de ese rango³¹.

Las levaduras no se consideran un hallazgo normal pero recientes estudios lo indican como un hallazgo normal en niños lactantes sin embargo no se han realizado estudios acerca de la presencia de levaduras y su comportamiento en adultos, los estudios que mencionan las levaduras en la citología nasal son en pacientes con rinosinusitis crónica, refiriéndolo como un hallazgo sin relacionar algún factor específico³².

JUSTIFICACIÓN:

En la población de Valle de las Palmas se observa una notoria predominancia en problemas de infecciones de vías respiratorias reportándose por semestre como una de las principales motivaciones de consulta en el consultorio médico de ECISALUD de acuerdo al censo interno 2013-2016, el estudio de estas enfermedades es importante para evitar pérdidas de días de clase en la población estudiantil y horas de trabajo en personal académico y administrativo así como evitar importantes gastos en su diagnóstico y tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En los alumnos de medicina de Valle de las Palmas se había observado en las prácticas de laboratorio la presencia de abundantes levaduras en su citología nasal y coincidían con la presencia de signos y síntomas propios de la rinosinusitis crónica, los síntomas comenzaban al iniciar el semestre y mejoraban radicalmente al ausentarse del campus al término del mismo. Esto planteó la necesidad de buscar un factor local que pudiera favorecer o agravar los síntomas respiratorios, considerando los hallazgos en la citología nasal se decidió comenzar un estudio en donde se ampliara la muestra considerándolo necesario ya que no se tenía ningún estudio previo de la región al ser Valle de las Palmas un proyecto urbano de nueva creación que en ese momento contaba con un crecimiento a una zona habitacional (San Pedro) donde se proyectaba la población de miles de nuevos habitantes.

OBJETIVO

- Identificar la presencia de levaduras en la citología nasal de pacientes con rinosinusitis crónica y compararlos con un grupo control asintomático.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar la relación entre la presencia de síntomas y la presencia de levaduras en la citología nasal.
- Comparar la severidad de los síntomas entre los participantes con rinosinusitis y la presencia de levaduras en los participantes con rinosinusitis sin presencia de levaduras.

DISEÑO METODOLÓGICO

Metodología

- Estudio prospectivo, transversal y observacional.

Periodo del estudio:

Se realizo de abril 2012 a Mayo de 2014

Instrumento

Se elaboró y aplicó un cuestionario de 5 preguntas con el objetivo de identificar la población con datos clínicos de rinosinusitis basado en los signos y síntomas propios de la enfermedad y que la Academia Americana de Otorrinolaringología la menciona como característicos³³, a su vez éste cuestionario permitió aplicar los factores de exclusión tales como tabaquismo, embarazo, trauma y cirugía nasal; y los criterios de inclusión tales como el tiempo de evolución y síntomas de la enfermedad, con el fin de formar los grupos de estudio.

Criterios de inclusión y exclusión

Se consideraron criterios de inclusión la presencia de rinorrea anterior y posterior, hisposmia y obstrucción nasal por lo menos durante 12 semanas.

Los criterios de exclusión fueron sujetos que presentaron los síntomas anteriores en un menor periodo de tiempo, tumores nasales, cuerpos extraños, desviación nasal congénita o adquirida obstructiva, sujetos con uso de medicamentos o sustancias intranasales, embarazadas, fumadores y menores de edad.

A todos sujetos de estudio se les realizó una historia clínica y exploración física completa de cabeza y cuello para aplicar los criterios de exclusión.

Variables

Se determinó la frecuencia de las variables: edad, sexo, levaduras en la citología nasal y eosinófilos, así como severidad de los síntomas.

Muestra

Los sujetos de estudio participaron de manera voluntaria y firmaron el consentimiento informado. Se aplicó el cuestionario a estudiantes de la Escuela de Ciencias de la Salud, Valle de las Palmas de la carrera de medicina de segundo y tercer semestre.

El número de participantes en el grupo control fue igual al del grupo sintomático y fueron seleccionados por conveniencia, en donde se determinó un grupo de 60 sujetos de estudio, 30 asintomáticos y 30 con rinosinusitis.

Etapas del estudio

Se aplicó el cuestionario a los sujetos de estudio y se analizaron las respuestas y se invitó formalmente a participar a los estudiantes que cumplieran con los criterios de inclusión, en un periodo de 24 a 72 horas después de haber obtenido las respuestas durante el periodo de abril del 2012 (semestre 2012-1) a mayo del 2013 (semestre 2013-1)

Con los sujetos seleccionados se formaron 2 grupos de estudio: el grupo 1 que consistía en sujetos sintomáticos (presentaban síntomas y signos de RSC) y el grupo 2, que representó el grupo control (asintomáticos).

Se realizó una citología nasal a los 2 grupos de estudio, tomada con un curete (hisopo estéril con medio de transporte, Stuart). Todas las muestras fueron tomadas y procesadas en el Laboratorio de Microbiología de la Escuela de Ciencias de la Salud, Valle de las Palmas (ECISALUD). Se realizó un frotis en fresco de la muestra, y se tiñó con técnica de Wright. Las preparaciones se observaron en microscopio óptico Leica DM2700 M con el objetivo 100X para la búsqueda de levaduras y celularidad nasal. Todas las muestras se inocularon en medio de cultivo Agar cromogénico para *Candida* (BD Diagnostics) y Agar Sabouraud Dextrosa con cloranfenicol (Criterion, Hardy Diagnostics) y se incubaron a 37 grados centígrados durante 72 hrs.

Se comparó la severidad de los síntomas utilizando los criterios utilizados por la iniciativa ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma por sus siglas en inglés) como rinitis leve o moderada-severa (intermitente o persistente) entre pacientes con rinosinusitis que presentaron levaduras y los pacientes con RSC que no presentaron levaduras en la citología nasal³³.

RESULTADOS

El grupo 1 (sintomático) se distribuyó de la siguiente manera: 10 (33.3%) fueron mujeres y 20 (66.6%) hombres, presentaron una edad promedio de 20.6 años (rango de 18 a 24 años).

Se identificó la presencia de levaduras en la citología nasal de 11 pacientes en el grupo de estudio 1 (36.6%), todos ellos con eosinofilia, de los cuales 3 (27.3%) presentaban además linfocitos.

El grupo 2 consistió en el grupo asintomático y se distribuyó de la siguiente manera: 10 (33.3%) fueron mujeres y 20 (66.6%) hombres, presentaron una edad media de 21.4 años (rango de 17 a 27 años).

En el grupo de estudio 2, no se observaron levaduras en la citología nasal, sin embargo, dos pacientes si presentaron eosinofilia y linfocitosis (6.6%).

Tabla 1: Distribución de pacientes por grupos de estudio y resultados de la citología nasal.

	Participantes con RSC	Participantes Asintomáticos
<i>Hombres</i>	10 (33%)	10
<i>Mujeres</i>	20 (66%)	20
<i>Edad</i>	20.6	21.4
<i>Ausencia de levaduras</i>	19 (64%)	30 (100%)
<i>Presencia de levaduras</i>	11 (36%)	0
<i>Levaduras con eosinófilos</i>	8 (72.7%)	0
<i>Levaduras con eosinófilos y linfocitos</i>	3 (27.3%)	0

Se utilizó el paquete de software estadístico SPSS para el análisis estadístico. El análisis estadístico demostró una relación altamente significativa entre la presencia de levaduras en las citologías nasales y el diagnóstico de RSC ($p=0.001$). Así mismo, la relación entre la presencia de levaduras y eosinofilia también resultó altamente significativa ($p=0.001$).

No se presentó crecimiento en los medios de cultivo utilizados.

En la severidad de los síntomas se observó lo siguiente:

RELACION DE SEVERIDAD EN LO SINTOMAS		
	Síntomas leves/ persistente	Síntomas persistente/moderada- grave
Pacientes sintomáticos con levaduras n=11 (100%)	0	11 (100%)
Pacientes sintomáticos sin levaduras n=19 (100%)	16 (84.2%)	3 (15.7%)

DISCUSIÓN

La rinosinusitis es una enfermedad multifactorial que involucra diversos factores tales como: procesos alérgicos, no alérgicos (malformaciones, trauma, tabaquismo, etc.) e infecciosos (viral, bacteriano o micótico), lo que resulta un reto al identificar a un agente agresor único del epitelio nasal³³, hoy en día existe un sobre diagnóstico de rinosinusitis bacteriana así como una prescripción excesiva de antibióticos sin evidencia alguna de participación bacteriana³⁴(39), los estudios de citología nasal pueden ser útiles en pacientes con rinosinusitis crónica al identificar la presencia de hongos o bacterias que pudieran indicar una probable participación infecciosa y

justificar un tratamiento antimicrobiano para evitar esquemas de antibióticos que pudieran llevar a sufrir efectos secundarios por esos tratamientos y una posible multiresistencia por abuso de los mismos³⁵.

Se observó la presencia de abundantes levaduras en la citología nasal en alumnos que asisten a la Escuela de Ciencias de la Salud de Valle de las Palmas, por lo que se consideró una posible relación entre la presencia de levaduras y el desarrollo de rinosinusitis, ya que las levaduras se presentaban en las citologías de alumnos con cuadros clínicos compatibles con rinosinusitis crónica.

La presencia de levaduras en pacientes sintomáticos en un 36.6% y una ausencia total en los pacientes asintomáticos determina una asociación directa de la presencia de síntomas con la presencia de levaduras. Así mismo, en el grupo de participantes asintomáticos (control) no se presentaron levaduras en ninguno caso, con esto se elimina la posibilidad de considerar a la presencia de levaduras como un hallazgo sin relación a los síntomas.

En otros trabajos se han encontrado de manera similar presencia de levaduras y hongos en pacientes sintomáticos y su ausencia en la citología nasales de pacientes asintomáticos, se ha concluido a partir de esto una posible participación de las levaduras y hongos como condicionante de enfermedad pero no se ha podido establecer su causa directa por la multifactorialidad involucrada en la rinitis³⁶.

La presencia de hongos y levaduras no son indicativos por si solos de infección ya que no siempre son invasivos a la mucosa nasal, a esta entidad inflamatoria no invasiva se conoce como sinusitis fúngica no invasiva³⁷, se presenta en pacientes inmunocompetentes y se aprecia una inflamación de la mucosa nasal y un incremento en los eosinófilos nasales y elevación del IgE, desafortunadamente los antifúngicos no han demostrado mejoría sintomática en estos pacientes. En pacientes inmunosuprimidos se pueda dar una franca invasión y necrosis de los tejidos, esto se conoce como sinusitis fúngica invasiva³⁸ y se presenta en pacientes severamente inmunocomprometidos como es el caso de la mucormicosis, enfermedad caracterizada por la invasión y necrosis originada por hongos del orden

Mucorales, también se han descrito invasión a los tejidos por *Cryptococcus*³⁹, *Blastomyces*⁴⁰ y *Candida*⁴¹

Actualmente hay discusión sobre la presencia de levaduras en pacientes con rinitis crónica ya que se contempla la posibilidad que el mismo proceso inflamatorio crónica de la mucosa nasal favorezca un posible colonización por levaduras y otros hongos y no necesariamente sea producto de una infección o inflamación originada directamente por estas.

Otro factor que se observó en este estudio fue la presencia de eosinófilos en todos los casos donde había levaduras presentes en la citología nasal comparado con el grupo sin levaduras en donde los eosinófilos no se presentaron, esto puede indicar un posible proceso alérgico que puede ser desarrollado en respuesta a la presencia de levaduras como ya se ha observado y reportado en la sinusitis fúngica no invasiva⁴².

La relación que se sugiere entre la presencia de levaduras y de rinosinusitis es importante ya que en estudios recientes no se ha establecido una relación directa⁴³, En los estudios con rinosinusitis la presencia de hongos se ha descrito la amplia participación de *Aspergillus* y *Mucor* pero estos hongos son filamentosos no dimórficos⁴⁴. Se han reportado casos clínicos de blastomicosis e histoplasmosis que también se presentan como levaduras pero en estos casos se caracterizan por inflamación granulomatosa del epitelio respiratorio con desarrollo de neumonías que pueden ser letales, mas no como una presentación clínica de rinitis crónica⁴⁵. Esto sugiere que la etiología de las levaduras encontradas en este estudio pueden de otras especies⁴⁶.

CONCLUSIONES

Existe una relación directa entre la presencia de síntomas nasales y la presencia de levaduras en la citología nasal, por lo tanto surge esta pregunta ¿En los participantes afectados con rinosinusitis crónica que presentan levaduras en la citología su sintomatología empeora?

Debido a lo anterior, es importante continuar con el estudio y realizar la identificación de dichas levaduras para buscar la presencia del hongo en el ambiente de Valle de las Palmas y determinar una posible implicación en la salud de los pobladores del área.

Es importante a su vez continuar con el estudio aplicándose un muestreo estacional en la población de Valle de las Palmas con el objetivo de ver su relación con factores climáticos.

Una debilidad de este estudio fue la identificación de las levaduras ya que no fue posible aislarlas en los medios de cultivo utilizados; por tal motivo se ha propuesto la identificación de las levaduras utilizando técnicas de biología molecular.

Dado que la citología nasal es un estudio rápido, indoloro y de bajo costo debe retomarse sobre todo en casos en que el paciente es aparentemente refractario al tratamiento médico, ya que es útil para observar la presencia de hongos o bacterias que justifiquen el tratamiento antimicrobiano y de esta manera evitar el uso excesivo de los mismos.

REFERENCIAS

1. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, Slavin RG, Kaliner MA, Kennedy DW, et al. The diagnosis and management of sinusitis: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Dec;116(6, Supplement):S13–47.
2. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Kumar KA, Kramper M, et al. Clinical Practice Guideline (Update) Adult Sinusitis. *Otolaryngol -- Head Neck Surg*. 2015 Apr;152(2 suppl):S1–39.
3. Okuyemi KS, Tsue TT. Radiologic imaging in the management of sinusitis. *Am Fam Physician*. 2002 Nov 15;66(10):1882–6.
4. Thomas M, Yawn B, Price D, Lund V, Mullol J, Fokkens W. EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 — a summary. *Prim Care Respir J*. 2008 Apr;17(2):79–89.
5. Ruoppi PI, Husman TM, Reiman MH, Nuutinen J, Hyvärinen AM, Nevalainen AI. Nasal symptoms among residents in moldy housing. *Scand J Work Environ Health*. 2003;461–467.
6. Kim RJT, Biswas K, Hoggard M, Taylor MW, Douglas RG. Paired analysis of the microbiota of surface mucus and whole-tissue specimens in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 Oct;5(10):877–83.
7. Lackner A, Stammberger H, Buzina W, Freudenschuss K, Panzitt T, Schosteritsch S, et al. Fungi: A Normal Content of Human Nasal Mucus. *Am J Rhinol*. 2005 Mar 1;19(2):125–9.
8. Agrawal A, Singh A, Verma R, Murari A. Oral candidiasis: An overview. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2014;18(4):81.
9. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol*. 2016;78(1):481–504.
10. Buzina W, Braun H, Freudenschuss K, Lackner A, Habermann W, Stammberger H. Fungal biodiversity--as found in nasal mucus. *Med Mycol*. 2003 Apr;41(2):149–61.
11. Trief D, Gray ST, Jakobiec FA, Durand ML, Fay A, Freitag SK, et al. Invasive fungal disease of the sinus and orbit: a comparison between mucormycosis and Aspergillus. *Br J Ophthalmol*. 2016 Feb 1;100(2):184–8.
12. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and Clinical Manifestations of Mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012 Feb 1;54(suppl_1):S23–34.

13. Macchi A, Terranova P, Montrasio G, Gelardi M, Sica E. Nasal cytology: a new diagnostic approach in rhinology. *Clin Transl Allergy*. 2015;5(4):P5.
14. Ivanchenko OA, Karpishchenko SA, Kozlov RS, Krechikova OI, Otvagin IV, Sopko ON, et al. The microbiome of the maxillary sinus and middle nasal meatus in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2016 Mar;54(1):68–74.
15. Mygind N, Dahl R. Anatomy, physiology and function of the nasal cavities in health and disease. *Adv Drug Deliv Rev*. 1998 Jan 5;29(1–2):3–12.
16. Jones N. The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001 Sep 23;51(1–3):5–19.
17. Lund VJ. Nasal Physiology: Neurochemical Receptors, Nasal Cycle, and Ciliary Action. *Allergy Asthma Proc*. 1996 Jul 1;17(4):179–84.
18. Wanner A, Amikam B, Robinson MJ, Anandam EJ, Sackner MA. Comparison between the bacteriologic flora of different segments of the airways. Examination by bedside bronchofiberscopy. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 1973;30(6):561–9.
19. Harkema JR, Carey SA, Wagner JG. The Nose Revisited: A Brief Review of the Comparative Structure, Function, and Toxicologic Pathology of the Nasal Epithelium. *Toxicol Pathol*. 2006 Apr 1;34(3):252–69.
20. Knowles M, Gatzky J, Boucher R. Relative ion permeability of normal and cystic fibrosis nasal epithelium. *J Clin Invest*. 1983 May 1;71(5):1410–7.
21. Meltzer EO, Jalowayski AA. Nasal Cytology In Clinical Practice. *Am J Rhinol*. 1988 Apr 1;2(2):47–54.
22. Ylikoski J, Savolainen S, Jousimies-Somer H. Bacterial flora in the nasopharynx and nasal cavity of healthy young men. *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec*. 1989;51(1):50–5.
23. Mahdavinia M, Keshavarzian A, Tobin MC, Landay A, Schleimer RP. A comprehensive review of the nasal microbiome in chronic rhinosinusitis (CRS). *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2016 Jan;46(1):21–41.
24. Bosch AATM, Biesbroek G, Trzcinski K, Sanders EAM, Bogaert D. Viral and Bacterial Interactions in the Upper Respiratory Tract. *PLOS Pathog*. 2013 Jan 10;9(1):e1003057.
25. Izquierdo G, Santolaya ME. Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención. *Rev Chil Infectol*. 2014 Feb;31(1):73–83.

26. McCullough MJ, Ross BC, Reade PC. *Candida albicans*: a review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence attributes, and methods of strain differentiation. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1996 Apr;25(2):136–44.
27. Trevijano-Contador N, Rueda C, Zaragoza O. Fungal morphogenetic changes inside the mammalian host. *Semin Cell Dev Biol*. 2016 Sep;57:100–9.
28. Correll DP, Luzi SA, Nelson BL. Allergic Fungal Sinusitis. *Head Neck Pathol*. 2015 Dec 1;9(4):488–91.
29. Vakil A, Ajmal S, Wright A. INvasive fungal sinusitis with rhizopus in a patient with refractory leukemia. *Chest*. 2016 Apr 1;149(4_S):A122–A122.
30. Stringer SP, Ryan MW. Chronic invasive fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000 Apr;33(2):375–87.
31. Jirapongsananuruk O, Vichyanond P. Nasal Cytology in the Diagnosis of Allergic Rhinitis in Children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998 Feb 1;80(2):165–70.
32. Gill FF, Neiburger JB. The Role of Nasal Cytology in the Diagnosis of Chronic Sinusitis. *Am J Rhinol*. 1989 Jan 1;3(1):13–5.
33. Rosenfeld RM. Acute Sinusitis in Adults. *N Engl J Med*. 2016 Sep 8;375(10):962–70.
34. Rezai MS, Pourmousa R, Dadashzadeh R, Ahangarkani F. Multidrug resistance pattern of bacterial agents isolated from patient with chronic sinusitis. *Casp J Intern Med*. 2016;7(2):114–9.
- 35.-Potera C. Rethinking Sinusitis Treatment. *Am J Nurs*. 2015 Jul;115(7):16.
- 36.- Hamilos, D. L.. Allergic fungal rhinitis and rhinosinusitis. *Proceedings of the American Thoracic Society* (2010), 7(3), 245-252.
- 37.- Collins, M., Nair, S., Smith, W., Kette, F., Gillis, D., & Wormald, P. J. . Role of local immunoglobulin E production in the pathophysiology of noninvasive fungal sinusitis. *The Laryngoscope*,2004, 114(7), 1242-1246.
- 38.- Smith, Aaron, et al. Invasive fungal sinusitis in the pediatric population: Systematic review with quantitative synthesis of the literature. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2016, vol. 90, p. 231-235.
- 39.- Ferraro, Richard A., et al. Invasive granulomatous cryptococcal sinusitis in an adult with multiple myeloma. *Clinical imaging*, 2017, vol. 41, p. 65-68.

- 40.- Badiiee Parisa; HASHEMIZADEH, Zahra. Opportunistic invasive fungal infections: diagnosis & clinical management. *The Indian journal of medical research*, 2014, vol. 139, no 2, p. 195.
- 41.- Colombo, A. L., et al. Fungal infections 2 Candida and invasive mould diseases in non-neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer. morbidity and mortality, 2017, vol. 4, p. 6.
- 42.- Younis, Ramzi T.; AHMED, Jamal. Predicting revision sinus surgery in allergic fungal and eosinophilic mucin chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 2017, vol. 127, no 1, p. 59-63.
43. Nayak N, Satpathy G, Prasad S, Thakar A, Chandra M, Nag T. Clinical implications of microbial biofilms in chronic rhinosinusitis and orbital cellulitis. *BMC Ophthalmol.* 2016;16:165.
44. Smith A, Thimmappa V, Shepherd B, Ray M, Sheyn A, Thompson J. Invasive fungal sinusitis in the pediatric population: Systematic review with quantitative synthesis of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016 Nov 1;90:231–5.
45. Thomas, Jane; MUNSON, Erik; CHRISTIANSON, John C. Unexpected *Blastomyces dermatitidis* etiology of fungal sinusitis and erosive palatal infection in a diabetic patient. *Journal of clinical microbiology*, 2014, vol. 52, no 8, p. 3130-3133.
- 46.-Fukutumi, Yuma; Taniguchi, Masami. Sensitization to fungal allergens:resolved and unresolved issues. *Allergology International*, 2015, vol. 64, no 4, p. 321-331.