



GUÍA POLINA

Documento de consenso sobre
rinosinusitis crónica con poliposis nasal



Sociedad Española de
Otorrinolaringología y
Cirugía de Cabeza y
Cuello



Sociedad Española
de **Neumología**
y **Cirugía Torácica**
SEPAR



seaic

sociedad española de alergología
e inmunología clínica



GUÍA POLINA

Documento de consenso sobre
rinosinusitis crónica con poliposis nasal





Realización: Luzán 5 Health Consulting, S.A.
Avda. Donostiarra, 12 posterior. Local 2
28027 Madrid
e-mail: luzan@luzan5.es
<http://www.luzan5.es>

Título original: Guía POLINA. Documento de consenso sobre rinosinusitis crónica con poliposis nasal

© Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Todos los derechos reservados

ISBN: 978-84-19069-76-4. Depósito Legal: M-26781-2022.

Las conclusiones, hallazgos y comentarios que aparecen reflejados en esta obra son propios de los autores y, por tanto, son responsabilidad única y exclusivamente de los mismos. Se podrían mencionar opciones terapéuticas que podrían contener indicaciones, posologías y/o formas de administración de productos no autorizados actualmente en España. Se recuerda que cualquier fármaco mencionado deberá ser utilizado de acuerdo con la ficha técnica vigente en España.

Los titulares del © se oponen expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal).

SOCIEDADES CIENTÍFICAS PARTICIPANTES



SEORL-CCC

Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello



SEAIC

Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica



SEPAR

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SOCIEDADES CIENTÍFICAS COLABORADORAS



semFYC

Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria



SEFC

Sociedad Española de Farmacología Clínica



SEFAC

Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria



SEFH

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria



AEPONA

Asociación Española de Pacientes con Poliposis Nasal

I. COORDINADORES

Alobid Alobid, Isam

Otorrinolaringología. Hospital Clínic de Barcelona. Presidente de la Comisión de Rinología, Alergia y Base de Cráneo Anterior de la Sociedad Española de Otorrinolaringología (SEORL).

Castillo Vizuite, José Antonio

Neumología. Hospital Universitari Dexeus. Barcelona. Presidente del Grupo de Trabajo de Rinitis, Rinosinusitis y Poliposis Nasal del Área de Asma de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

Colás Sanz, Carlos

Alergología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. Presidente del Comité de Rinoconjuntivitis de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEaic).

II. REDACTORES

Otorrinolaringología

Alobid Alobid, Isam

Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

Cabrera Ramírez, María Soledad

Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas.

Calvo Henríquez, Christian

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña.

Cervera Escario, Javier

Hospital Fuensanta. Madrid.

Del Cuvillo Bernal, Alfonso

Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Cádiz.

Domínguez Sosa, María Sandra

Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas.

Fernández Liesa, Rafael

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Maldonado Fernández, Miguel

Hospital Vital Álvarez Buylla. Mieres. Asturias.

Mariño Sánchez, Franklin

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Martínez Capoccioni, Gabriel

Complejo Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña.

Mata Castro, Nieves

Hospital Universitario de Torrejón. Madrid.

Maza Solano, Juan

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Mullol i Miret, Joaquim

Hospital Clínic de Barcelona. Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.

Plaza Mayor, Guillermo

Hospital Universitario de Fuenlabrada.
Madrid.

Santamaría Gadea, Alfonso

Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Madrid.

Santillán Coello, Jessica M.

Hospital Universitario Fundación Jiménez
Díaz. Madrid.

Villacampa Aubá, José Miguel

Hospital Universitario Fundación Jiménez
Díaz. Madrid.

Alergología

Campo Mozo, Paloma

Hospital Regional Universitario de Málaga.
Málaga.

Colás Sanz, Carlos

Hospital Clínico Universitario Lozano
Blesa. Zaragoza.

Dordal Culla, María Teresa

Hospital Universitario de Bellvitge.
Barcelona.

Eguíluz Gracia, Ibon

Hospital Regional Universitario de Málaga.
Málaga.

González Pérez, Ruperto

Hospital Universitario de Canarias de
Tenerife. Santa Cruz de Tenerife.

Izquierdo Domínguez, Adriana

Consorti Sanitari de Terrassa. Barcelona.

Labrador Horrillo, Moisés

Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Barcelona.

Lluch Bernal, Magdalena

Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Navarro Pulido, Ana María

Hospital Universitario Virgen Macarena.
Sevilla.

Olaguibel Ribera, José María

Complejo Hospitalario de Navarra. Navarra.

Rondón Segovia, Carmen

Hospital Regional Universitario de Málaga.
Málaga.

Sastre Domínguez, Joaquín

Hospital Universitario Fundación Jiménez
Díaz. Madrid.

Medicina Familiar y Comunitaria

Martínez Vázquez, María Mar

Centro de Salud Zorroza. Bilbao. Bizkaia.

Molina París, Jesús

Centro de Salud Francia. Fuenlabrada.
Madrid.

Farmacia/Farmacología

Garin Escrivá, Noé

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona.

Plaza Zamora, Francisco Javier

Farmacéutico Comunitario. Mazarrón.
Murcia.

Gómez Outes, Antonio

Agencia Española de Medicamentos y
Productos Sanitarios (AEMPS).

Neumología

Álvarez Gutiérrez, Francisco Javier

Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla.

Castillo Vizuite, José Antonio

Hospital Universitari Dexeus. Barcelona.

Arismendi Núñez, Ebymar

Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

Cisneros Serrano, Carolina

Hospital Universitario de La Princesa.
Madrid.

Blanco Aparicio, Marina

Hospital Universitario de A Coruña.
A Coruña.

Pediatría

Lozano Blasco, Jaime

Hospital Universitario Sant Joan de Déu.
Barcelona.

Asociación Española de Pacientes con Poliposis Nasal (AEPONA)

Limonge Sánchez, Vanessa

Asociación Española de Pacientes con
Poliposis Nasal (AEPONA).

Todos los autores participantes en la elaboración de la Guía POLINA son expertos que han colaborado repetidamente en proyectos financiados por la industria farmacéutica, pero no han recibido ninguna directriz ni compensación económica por la elaboración de la presente guía.

III. REVISORES DE CONTENIDOS

Armengot Carceller, Miguel

Hospital Universitario y Politécnico La Fe.
Valencia.

Plaza Moral, Vicente

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona.

Dávila González, Ignacio

Complejo Asistencial Universitario de
Salamanca. Salamanca.

Valero Santiago, Antonio

Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

IV. REVISORES METODOLÓGICOS

Del Cuville Bernal, Alfonso

Hospital Universitario de Jerez de la
Frontera. Cádiz.

Maldonado Fernández, Miguel

Hospital Vital Álvarez Buylla. Mieres.
Asturias.

V. ASESORES DEL *EUROPEAN POSITION PAPER ON CHRONIC RHINOSINUSITIS AND NASAL POLYPOSIS* (EPOS)

Alobid Alobid, Isam

Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

Mullol i Miret, Joaquim

Hospital Clínic de Barcelona.
Instituto de Investigaciones Biomédicas
August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.

VI. COLABORADORES DE AMÉRICA LATINA



Obando Valverde, Andrés
Asociación Costarricense de Otorrinolaringología



Callejas Canepa, Claudio
Sociedad Chilena de Otorrinolaringología



Cordero Castillo, Arturo
Asociación Guatemalteca de Otorrinolaringología



Letort Mena, José
Academia Ecuatoriana de Otorrinolaringología



Ruiz Ruiz, Aida
Sociedad Venezolana de Otorrinolaringología



Macías Valle, Luis
Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología



Vásquez de Aparicio, Carolina
Asociación Salvadoreña de Otorrinolaringología



Jiménez Vargas Machuca, Hugo
Sociedad Peruana de Otorrinolaringología y Cirugía Facial



Ricci Romano, Fabrizio
Associação Brasileira de Otorrinolaringologia



Him Cedeño, Ruth
Sociedad Panameña de Otorrinolaringología



Serrano Reyes, Carlos
Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología



Máspero, Jorge
Iniciativa de Medicina de Precisión en Enfermedades Respiratorias y Alérgicas, Argentina



López Moris, Carlos
Federación Argentina de Sociedades de Otorrinolaringología



Bedoya Gutiérrez, Juan David
Otorrinolaringología, Colombia

Índice

Prólogo.....	11
Objetivos	13
Siglas y abreviaturas	15
 Parte I. Aspectos generales	 19
Capítulo 1. Metodología general	21
Capítulo 2. Definiciones, terminología y clasificaciones	25
Capítulo 3. Epidemiología y factores de riesgo	33
Capítulo 4. Etiopatogenia. Mecanismos de inflamación en la RSCcPN.....	39
Capítulo 5. Exploración y diagnóstico	47
Capítulo 6. El trastorno del olfato en la RSCcPN	53
Capítulo 7. Calidad de vida y costes	61
Capítulo 8. Comorbilidades	69
Capítulo 9. Vía respiratoria única	75
 Parte II. Tratamiento	 83
Capítulo 10. Objetivos del tratamiento, control y definición de la respuesta al tratamiento	85
Capítulo 11. Tratamiento médico apropiado	91
Capítulo 12. Tratamiento quirúrgico de la rinosinusitis crónica.....	105
Capítulo 13. Tratamiento con biológicos.....	111

Parte III. Aspectos específicos. 129

Capítulo 14. Rinosinusitis crónica con poliposis nasal en Pediatría 131

Capítulo 15. Rinosinusitis crónica con poliposis nasal y COVID-19 139

Capítulo 16. Rinosinusitis crónica con poliposis nasal en Atención Primaria..... 143

Capítulo 17. RSCcPN: aspectos para farmacéuticos 149

Capítulo 18. RSCcPN: aspectos para pacientes 163

Capítulo 19. Necesidades de investigación en RSCcPN. Consenso POLINA22.
Propuestas de necesidades de investigación en poliposis nasal..... 167

Capítulo 20. Criterios de derivación desde Atención Primaria.
Interrelación entre diferentes especialistas 171

Prólogo

La *Guía POLINA. Documento de consenso sobre rinosinusitis crónica con poliposis nasal* es un proyecto muy ambicioso y necesario, liderado por tres sociedades científicas directamente relacionadas con la vía respiratoria y con la colaboración inestimable de otras cuatro sociedades científicas.

Por parte de nuestra sociedad, la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (SEORL-CCC), el doctor Isam Alobid, presidente de la Comisión de Rino-logía, Alergia y Base de Cráneo Anterior, y uno de nuestros mejores especialistas en este campo, se une a los doctores Carlos Colás, del Comité de Rinoconjuntivitis de la Socie-dad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC) y José Antonio Castillo, líder del Grupo de Trabajo en Rinitis, Rinosinusitis y Poliposis nasal de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para ofrecernos una actualización del documento publicado en 2011, que reúne en tres apartados todo lo que debemos saber acerca de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN).

Viene presentado con una rigurosidad científica impecable, pero acerca dicha rigurosi-dad también a la práctica clínica diaria, involucrando, como novedad, médicos de Aten-ción Primaria, farmacéuticos y pacientes.

De entre los capítulos cabe enumerar los de epidemiología y factores predisponentes, fisiopatogenia y mecanismos inflamatorios, exploración y diagnóstico, multimorbilidad, vías respiratorias superior e inferior (rinitis alérgica, conjuntivitis, enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos, asma, enfermedad pulmonar obstructi-va crónica, etc.), el trastorno del olfato, por su relevancia en el diagnóstico y pronóstico de la RSCcPN, la calidad de vida y los costes socioeconómicos, así como los objetivos del tra-tamiento, la definición de control y también sobre cómo definir la respuesta al tratamiento.

Para el tratamiento de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales en adultos y niños, se ha revisado de manera sistemática la bibliografía, proponiéndose vías de atención

integrada basadas en pruebas científicas, atendiendo especialmente a las técnicas quirúrgicas y sus indicaciones en función de los diferentes tipos de RSCcPN y con especial énfasis en los novedosos tratamientos con biológicos.

También se incluyen en capítulos específicos las RSCcPN secundarias (enfermedades sistémicas, las odontógenas, los tumores benignos y malignos que desencadenan rinosinusitis crónica con presencia de pólipos o formaciones polipoideas, etc.), las RSCcPN en Pediatría, la relación entre RSCcPN y la COVID-19.

En su conjunto, no puedo imaginar una obra más completa sobre el tema y le auguro que se convertirá en lectura imprescindible.

Manuel Bernal Sprekelsen

Jefe de Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clinic de Barcelona.

Catedrático de Otorrinolaringología de la Universidad de Barcelona.

Presidente de la SEORL-CCC (2021-2024).

Objetivos

El objetivo principal ha sido elaborar un documento de consenso y guía práctica para el manejo de la rinosinusitis crónica con PÓLipos NAsales (Guía POLINA), de forma multidisciplinar, entre la Comisión de Rinología, Alergia y Base de cráneo anterior de la SEORL, el Comité de Rinoconjuntivitis de la SEAIC y el Comité de Asma de la SEPAR, que aborde desde un punto de vista práctico aspectos sobre clasificación, epidemiología, fisiopatología, exploración y diagnóstico, enfermedades relacionadas, diagnóstico diferencial, tratamiento médico y quirúrgico, aspectos pediátricos, y criterios de derivación entre los diferentes niveles de atención sanitaria.

La Guía POLINA. Documento de consenso sobre rinosinusitis crónica con poliposis nasal es una actualización del documento de consenso previamente publicado en 2011. El objetivo principal de la Guía POLINA es ser una guía práctica que proporcione recomendaciones basadas en pruebas científicas actualizadas sobre el manejo de la RSCcPN.

La Guía POLINA proporciona una actualización sobre la literatura científica publicada y los estudios realizados en los últimos diez años, abordando áreas que no estaban bien cubiertas en el documento anterior, tales como la RSCcPN pediátrica, la cirugía nasosinusal y la terapia biológica.

La Guía POLINA se dirige a médicos especialistas en las áreas de Otorrinolaringología, Alergología y Neumología, y también involucra a nuevas partes interesadas incluyendo a los médicos de Atención Primaria, farmacéuticos y pacientes. El documento proporciona además sugerencias/necesidades no cubiertas para investigaciones futuras en esta patología y ofrecerá una guía actualizada sobre definiciones y medición de resultados de estas investigaciones y en diferentes situaciones.

La Guía POLINA incluye capítulos sobre epidemiología y factores predisponentes, fisiopatología y mecanismos inflamatorios, exploración y diagnóstico, multimorbilidad, vías respiratorias superior e inferior (rinitis alérgica, conjuntivitis, enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos, asma, enfermedad pulmo-

nar obstructiva crónica, etc.), el trastorno del olfato por su relevancia en el diagnóstico y pronóstico de la RSCcPN, la calidad de vida y los costes socioeconómicos, así como los objetivos del tratamiento, la definición de control y cómo definir la respuesta al tratamiento. Para el tratamiento de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales en adultos y niños se ha revisado sistemáticamente la bibliografía basada en pruebas científicas, atendiendo especialmente a las técnicas quirúrgicas y sus indicaciones en función de los diferentes tipos de RSCcPN y con especial énfasis a las nuevas formas de tratamiento con fármacos biológicos.

También se han incorporado capítulos específicos sobre la RSCcPN secundarias: la RSCcPN en Pediatría, la relación entre RSCcPN y la COVID-19, y los aspectos específicos en Atención Primaria, farmacia y pacientes y la importancia del manejo multidisciplinar.

Siglas y abreviaturas

AA: asma alérgica.

AAS: ácido acetilsalicílico.

ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2.

ACQ: Asthma Control Questionnaire.

ACT: Asthma Control Test.

AH₁: antihistamínicos.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

ANCA: anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos.

AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire.

ARIA: *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*.

CdV: calidad de vida.

CGA: campo de gran aumento.

CENS: cirugía endoscópica nasosinusal.

COVID-19: enfermedad por coronavirus de 2019.

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

DCP: discinesia ciliar primaria.

DO: disfunción olfatoria.

EACC: enfermedad atópica del compartimento central.

EICVA: enfermedades inflamatorias crónicas de las vías respiratorias.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

EPOS: *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*.

EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions.

EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina/AINE.

EUFOREA: European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases.

EVA: escala visual analógica.

FcεR: receptor de IgE Fc-épsilon.

FcεR1: receptor de IgE Fc-épsilon 1.

FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico.

FQ: fibrosis quística.

GEMA: *Guía Española para el Manejo del Asma.*

GEPA: granulomatosis eosinofílica con poliangitis.

GINA: Global Initiative for Asthma.

GPA: granulomatosis con poliangitis.

HUV: *health utility values.*

ICER: *incremental cost-effectiveness ratio.*

IFN: interferón.

IgE: inmunoglobulina E.

IL: interleucina.

ILC (*innate lymphoid cells*): células linfoides innatas.

ILC1 (*innate lymphoid cells type 1*): células linfoides innatas de tipo 1.

ILC2 (*innate lymphoid cells type 2*): células linfoides innatas de tipo 2.

ITA: inmunoterapia con alérgenos.

JESREC: Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis.

MASK: Mobile Airways Sentinel Network.

MCID: diferencia mínima clínicamente relevante.

NOSE: Nasal Obstruction Symptom Evaluation.

QOD-NS: Questionnaire of Olfactory Disorders-Negative Statements.

QUALY: *quality-adjusted life year.*

PGD₂: prostaglandina D₂.

PNIF (*peak nasal inspiratory flow*): flujo inspiratorio nasal máximo.

PROM (*patient-reported outcome-measures*): evaluación de los resultados comunicados por el paciente.

RA: rinitis alérgica.

RNA: rinitis no alérgica.

RM: resonancia magnética.

RGE: reflujo gastroesofágico.

RS: rinosinusitis.

RSA: rinosinusitis aguda.

RSC: rinosinusitis crónica.

RSCcPN: rinosinusitis crónica pólipos nasales.

RSCsPN: rinosinusitis crónica sin pólipos nasales.

RSF: rinosinusitis fúngica.

RSFA: rinosinusitis fúngica alérgica.

RSC-e: rinosinusitis eosinofílica.

RSC no-e: rinosinusitis no eosinofílica.

SA: *Staphylococcus aureus*.

SE IgE: IgE específica anti enterotoxina de *Staphylococcus aureus*.

SF-36: 36-Item Short Form Health Survey.

SNOT-22: Sino-Nasal Outcome Test 22.

TC: tomografía computarizada.

Th: *T helper*.

TJ (*tight junction*): unión estrecha.

TMPRSS2: proteasa transmembrana de serina 2.

TPBA: test de provocación bronquial con alérgenos.

TPN: tamaño de los pólipos nasales.

TPNA: test de provocación nasal con alérgenos.

TPDA: tratamiento posdesensibilización con AINE.

TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*): linfopoyetina estromal tímica.

UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test.

VRU: vía respiratoria única.



PARTE I

Aspectos generales



CAPÍTULO 1

Metodología general

La Guía POLINA ha sido elaborada para el manejo del paciente con rinosinusitis crónica con poliposis nasal, y pretende constituirse como una guía de manejo práctica, sintética, escueta y concisa, sin perder rigor científico ni validez.

Este documento, fruto de la colaboración entre la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (SEORL-CCC), la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), cuenta con un cuerpo principal constituido por diferentes capítulos que incluyen las correspondientes evaluaciones de la calidad de las pruebas científicas que respaldan lo descrito en ellos. Además, al final de cada capítulo, se enumeran las recomendaciones principales y una evaluación de la fuerza o robustez de cada una, en función del grado de confianza derivado de que se trate de certezas poco modificables o no.

La guía contó con dos asesores, que han estado en contacto con los redactores y revisores de cada capítulo, de manera que el proceso de búsqueda y evaluación crítica de la evidencia fuese lo más estandarizado y unificado posible.

A pesar de no utilizar una metodología de consenso para la elaboración de las recomendaciones, durante su elaboración todas ellas han superado varias etapas de revisión y validación, tanto por revisores de contenido como por los coordinadores de la Guía POLINA.

Además, una representante de Asociación Española de pacientes con Poliposis Nasal (AEPONA) ha participado en la redacción de un capítulo dirigido especialmente a las necesidades de los pacientes.

Con respecto a los niveles de evidencia y grados de recomendación, la guía POLINA ha utilizado una serie de tablas acordes con la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) y la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), que se resumen a continuación.

Niveles de evaluación de la evidencia	
Niveles de evidencia científica	Tipo de evidencia científica
Ia	Revisión sistemática (RS) con homogeneidad de estudios nivel 1.
Ib	Estudios de nivel 1.
II	Estudios de nivel 2. RS de estudios de nivel 2.
III	Estudios de nivel 3. RS de estudios nivel 3.
IV	Consenso, opiniones de expertos sin valoración crítica explícita.
Estudios de nivel 1	Cumplen: • Comparación enmascarada con una prueba de referencia (<i>gold standard</i>) válida. • Espectro adecuado de pacientes.
Estudios de nivel 2	Presentan solo uno de estos sesgos: • Población no representativa (la muestra no refleja la población donde se aplicará la prueba). • Comparación con el patrón de referencia (patrón oro) inadecuado (la prueba que se evaluará forma parte del patrón oro o el resultado de la prueba influye en la realización del patrón oro). • Comparación no enmascarada. • Estudios de casos y controles.
Estudios de nivel 3	Presentan dos o más de los criterios descritos en los estudios de nivel 2.

Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, RS o ensayo clínicos aleatorizado clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana, o un volumen de evidencia científica derivada de estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica derivada de estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestren gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia científica derivada de estudios clasificados como 2+, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestren gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4, o evidencia científica extrapolada de estudios de nivel 2+.

Posteriormente la guía ha sido revisada externamente por el Instituto para la Excelencia Clínica y Sanitaria (INPECS) con un doble objetivo, por un lado, valorar la calidad científica de la Guía POLINA y sus recomendaciones y, por otro lado, analizar su estructura, contenido y presentación.

La evaluación crítica de la Guía POLINA se ha llevado a cabo a través del instrumento Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE II), mediante el cual se ha evaluado tanto el rigor metodológico y la transparencia durante el proceso de elaboración de la guía y la credibilidad de las recomendaciones como su posibilidad de implementación mediante el instrumento AGREE REX, detallando los comentarios más relevantes realizados en la evaluación.

Tres evaluadores leyeron el documento de la Guía POLINA de manera independiente (y un documento anexo que describe de manera general la metodología utilizada en durante el proceso de elaboración) y aplicaron ambos instrumentos.

Ambos instrumentos se completan respondiendo a diferentes ítems (23 en el caso de AGREE II, 9 en el caso de AGREE REX) de acuerdo con el grado de acuerdo con una serie de afirmaciones en una escala Likert con puntuaciones del 1 al 7 (de menor a mayor acuerdo). Los diferentes ítems se agruparon en una serie de dominios (6 en AGREE II, a saber: alcance y objetivo, participación de los implicados, rigor en la elaboración, claridad de presentación, aplicabilidad e independencia editorial; y 3 en AGREE REX, a saber: aplicabilidad clínica, valores y referencias e implementación) para los cuales se obtuvo una puntuación global expresada en un porcentaje a partir de la puntuación ponderada de las personas que evaluaron el documento, donde un mayor porcentaje expresa una mayor calidad del dominio evaluado.

Sobre la base de lo anteriormente expuesto, la Guía POLINA ha sido considerada una guía de buena calidad por Instituto para la Excelencia Clínica y Sanitaria (INPECS).

CAPÍTULO 2

Definiciones, terminología y clasificaciones

2.1 Definiciones y terminología

El documento *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020* (EPOS 2020)¹ define la rinosinusitis (RS) como una inflamación nasal y sinusal (Tabla 2.1)¹.

IV

El consenso EPOS 2020 también clasifica la RS **según la gravedad de la enfermedad** medida por escala visual analógica (EVA):

- Leve: EVA 0-3.
- Moderada: EVA > 3-7.
- Grave: EVA > 7.

Tabla 2.1. Características de la rinosinusitis crónica en adultos

Rinosinusitis crónica	Presencia de dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser congestión nasal y/o rinorrea anterior/posterior: • ± dolor/presión facial o • ± reducción/pérdida del olfato, durante ≥ 12 semanas.
	Y, además: • Signos endoscópicos de: – pólipos nasales y/o – secreción mucopurulenta y/o – edema en el meato medio; • y/o cambios en la tomografía computarizada (TC) de: – meato medio, – senos paranasales.

Fuente: adaptado de Fokkens WJ, et al. *Rhinology*. 2020 Feb;58(Suppl S29):1-464¹.

2.2 Clasificación de la rinosinusitis crónica

Clásicamente, la rinosinusitis crónica (RSC) se ha subdividido en RSC con pólipos nasales (RSCcPN) y sin pólipos nasales (RSCsPN)²⁻⁴.

IV

2.2.1 Clasificación por endotipos

Basándose en el perfil de las citocinas, la RSC se puede clasificar endotípicamente en⁵:

Inflamación tipo 1

Mediada por células T colaboradoras 1 (Th1, *T-helper*) y células linfoides innatas tipo 1 (ILC1, *innate lymphoid cells type 1*) con producción de interferón-γ (IFN-γ) e interleucina 8 (IL-8)⁶. Corresponde al perfil inflamatorio que suele encontrarse en la RSCsPN^{6,7}.

IV

Inflamación tipo 2

Mediada por células Th2 y células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2, *innate lymphoid cells type 2*) con producción de IL-4, IL-5 e IL-13. Se observa eosinofilia tisular, producción local de inmunoglobulina E (IgE) y mayor grado de remodelación tisular⁸.

IV

Inflamación tipo 3

Participan células Th17 con producción de IL-17, IL-22 e IL-23 y suele asociarse a secreción purulenta⁷.

IV

2.2.2 Clasificación EPOS 2020

RSC primaria

Según la localización anatómica puede ser (Figura 2.1):

- Localizada: inflamación local a nivel de la mucosa nasosinusal sin afectación de la vía respiratoria inferior ni de los senos paranasales contralaterales.
 - Tipo 2: RS fúngica alérgica (RSFA). Entidad caracterizada por un patrón inflamatorio intenso Th2 en respuesta a la colonización por hongos de la mucosa sinusal. También puede ser de tipo difuso.
 - No tipo 2: RSC aislada. No se asocia a eosinofilia ni a mecanismo mediado por IgE y habitualmente requiere tratamiento quirúrgico.
- Difusa: afecta a la vía respiratoria superior e inferior.

IV

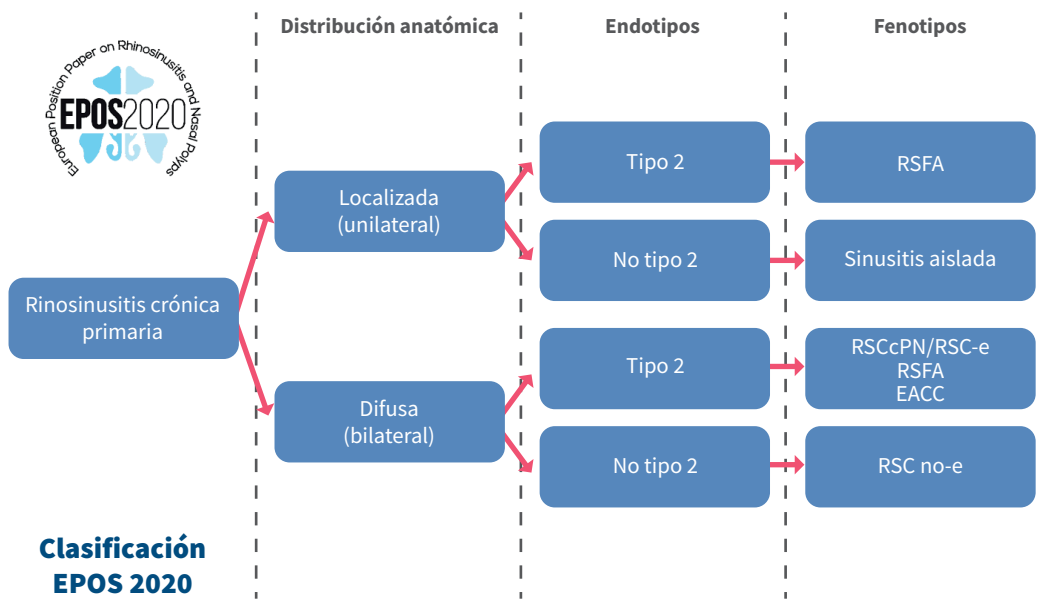


Figura 2.1. Clasificación de la RSC primaria

EACC: enfermedad atópica del compartimento central. EPOS 2020: *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020*. RSC: rinosinusitis crónica. RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales. RSC-e: rinosinusitis crónica eosinofílica. RSC no-e: rinosinusitis crónica no eosinofílica. RSFA: rinosinusitis fúngica alérgica. Fuente: adaptado de Grayson JW, et al. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2020 Sep 1;146(9):831-8³.

- Tipo 2: incluye la enfermedad atópica del compartimento central (EACC)⁹ (enfermedad mediada por IgE en respuesta a alérgenos inhalados), la RSC eosinofílica (RSC-e) y la RSFA con afectación difusa. La RSC-e se caracteriza por presencia de pólipos, pérdida del olfato y buena respuesta a los corticoides¹⁰ y, a diferencia de la EACC, no se asocia a sensibilización a aeroalérgenos¹¹.
- No tipo 2: incluye la RSC no eosinofílica (RSC no-e), afecta a pacientes de edad más avanzada y no tiene tan buena respuesta a los corticoides.

El consenso de expertos EPOS establece en > 10 eosinófilos por campo de gran aumento (CGA) en tejido la diferencia entre RSC-e y RSC no-e¹.

La Tabla 2.2 muestra las características diferenciales de los principales fenotipos de la RSC primaria¹².

RSC secundaria

La afectación nasosinusal es una expresión de otra condición subyacente. Según la localización anatómica puede ser (Figura 2.2):

Tabla 2.2. Características diferenciales de los principales fenotipos de la RSC primaria

	RSFA	RSC-e	EACC	RSC no-e
Clínica	Adultos jóvenes (30-40 años). Climas cálidos y húmedos. Alteración del olfato frecuente. A menudo unilateral. Sin asociación con asma.	Edad media (30-50 años). Alteración del olfato frecuente. Frecuente hipersensibilidad a aspirina y AINE. Muy frecuente asociación con asma.	Inicio precoz (20 años). Antecedentes personales de atopía. Sin alteraciones del olfato. Síntomas de rinitis.	Mujeres de edad media. Obesidad. Tabaquismo. Sin antecedentes de alergia. Resistencia a los corticoides.
Endoscopia	Poliposis difusa. Mucina eosinofílica espesa.	Poliposis difusa. Mucina eosinofílica espesa.	Edema de cornetes medios. Degeneración polipoidea.	Edema polipoide. Secreciones purulentas.
Radiología	Opacificación pansinusal comúnmente unilateral. Secreciones hiperdensas centrales. Remodelación ósea.	Opacificación pansinusal bilateral. Remodelación ósea con neosteogénesis.	Inflamación de la mucosa central. Zona lateral de los senos clara.	Pansinusitis indistinguible de la RSC-e.
Perfil inflamatorio	T2. Eosinofilia.	T2. Eosinofilia tisular/sérica muy marcada.	Eosinofilia tisular elevada. IgE elevada.	No-T2. Sin eosinofilia.
Tratamiento	Cirugía. Corticoides tópicos nasales. Se puede considerar inmunoterapia y tratamientos biológicos.	Corticoides tópicos nasales y/o sistémicos. Cirugía endoscópica nasosinusal. Tratamientos biológicos. Antileucotrienos. Desensibilización a aspirina si EREA.	Tratamiento de alergia respiratoria. Corticoides tópicos nasales. Inmunoterapia. Cirugía para obstrucción secundaria. Se pueden considerar tratamientos biológicos anti-IgE.	Lavados nasales. Irrigaciones con corticoides tópicos nasales. Cirugía endoscópica nasosinusal. Macrólidos.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos. EACC: enfermedad atópica del compartimento central. EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina/AINE. IgE: inmunoglobulina E. RSC: rinosinusitis crónica. RSC-e: rinosinusitis crónica eosinofílica. RSC no-e: rinosinusitis crónica no eosinofílica. RSFA: rinosinusitis fungica alérgica. Fuente: adaptado de McCormick JP, et al. Curr Allergy Asthma Rep. 2020 May 19;20(7):20¹².

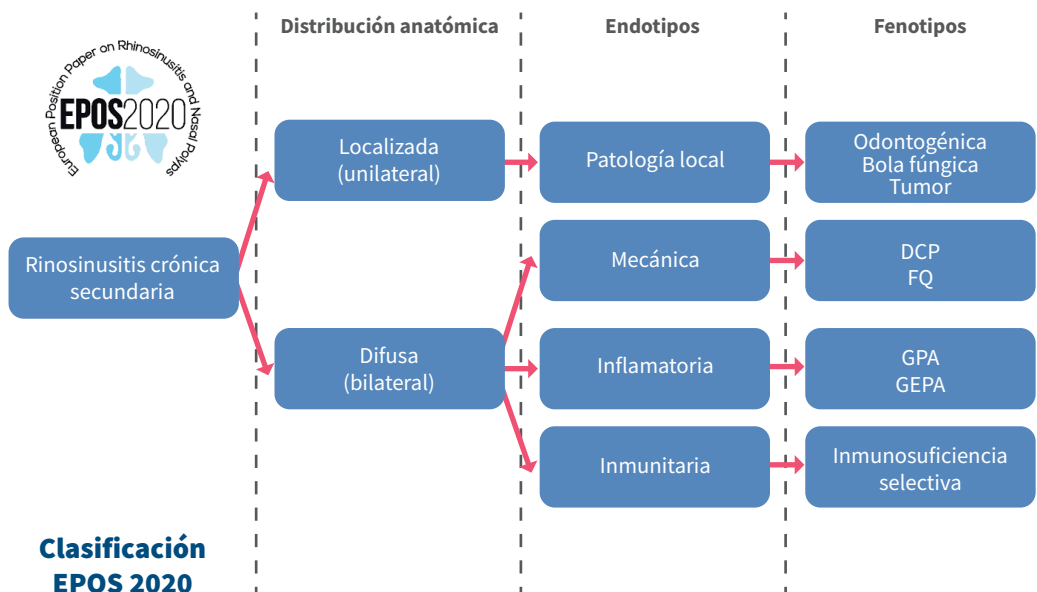


Figura 2.2. Clasificación de la RSC secundaria

DCP: discinesia ciliar primaria. EPOS 2020: *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020*. FQ: fibrosis quística. GEPA: granulomatosis eosinofílica con poliangitis. GPA: granulomatosis con poliangitis. Fuente: adaptado de Grayson JW, et al. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2020 Sep 1;146(9):831-8³.

- Localizada: debida a un proceso patológico local.
- Difusa: consecuencia de una enfermedad sistémica de base. El mecanismo puede ser:
 - Alteración mucociliar:
 - Discinesia ciliar primaria: problemas de aclaramiento mucociliar por un trastorno en la movilidad ciliar y, a menudo, edema polipoide o pólipos neutrofílicos y afectación difusa sinusal e hipoplasia de cavidades nasosinusales¹³.
 - Fibrosis quística: alteración del aclaramiento mucociliar por una alteración en las secreciones. Edema polipoide o pólipos, con una apariencia más neutrofílica, con menos eosinófilos y aumento de elementos glandulares submucosas¹⁴.
 - Enfermedad autoinmune: vasculitis e inflamación de la mucosa, como la granulomatosis con poliangitis (GPA) y la granulomatosis eosinofílica con poliangitis (GEPA)¹⁵.
 - Inmunodeficiencia: incapacidad para eliminar los patógenos (déficit de IgA, inmunodeficiencia variable común, diabetes, etc.)¹⁶.

2.2.3 Propuesta de clasificación de la RSC

En la Tabla 2.3 se muestran distintas propuestas de clasificación de la RSC según el criterio en el que se basan, así como los principales autores y tipos de estudios^{1,2,6,7,17-25}.

Tabla 2.3. Clasificación de las propuestas para la RSC				
Esquema de clasificación	Autores	Tipo de estudio	Calidad del estudio	Correlación con la clínica
Fenotipos	EPOS 2012 ² . Rosenfeld RM <i>et al.</i> (2015) ¹⁷ .	Consenso de expertos.	Alta.	No.
Endotipos	Tomassen P <i>et al.</i> (2016) ¹⁸ . Bachert C <i>et al.</i> (2018) ¹⁹ . Liao B <i>et al.</i> (2018) ²⁰ . Turner JH <i>et al.</i> (2018) ²¹ . Cao PP <i>et al.</i> (2019) ⁶ . Stevens WW <i>et al.</i> (2019) ⁷ .	Revisiones. Estudios de cohortes.	Moderada.	Sí.
Microbiómica	Ramakrishnan WR <i>et al.</i> (2015) ²² .	Estudio de cohortes, única institución.	Moderada.	Sí.
Genómica	Adappa ND <i>et al.</i> (2016) ²³ .	Estudio de cohortes, única institución.	Baja.	Sí.
Clínica (PROM)	Soler ZM <i>et al.</i> (2015) ²⁴ .	Estudio de cohortes.	Moderada.	Sí.
Endotipos y anatómica	EPOS 2020 ¹ .	Opinión de expertos.	Moderada.	Sí.
Clasificación según los criterios JESREC	Tokunaga T <i>et al.</i> (2015) ²⁵ .	Estudio de cohortes	Moderada.	Sí.

EPOS: *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*. JESREC: Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. PROM (*patient-reported outcome-measures*): evaluación de los resultados comunicados por el paciente. RSC: rinosinusitis crónica.

Fuente: adaptado de DeConde AS, et al. *Otolaryngol Clin North Am.* 2017 Feb;50(1):1-12²⁶.

Recomendaciones

2.1 Se recomienda clasificar la RSC según su gravedad en leve, moderada y grave.	D
2.2 Se recomienda clasificar la RSC según su afectación sinusal o en el contexto de una enfermedad sistémica en primaria y secundaria. A su vez, estas se pueden clasificar en subtipos según la localización anatómica, el endotipo y el patrón inflamatorio predominante.	D

Bibliografía

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012 Mar;50(1):1-12.
3. Grayson JW, Hopkins C, Mori E, et al. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis Beyond Polyps vs No Polyps: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Sep 1;146(9):831-8.
4. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jun;131(6):1479-90.
5. Bailey LN, Pena García JA, et al. Chronic rhinosinusitis: phenotypes and endotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021 Feb 1;21(1):24-9.
6. Cao PP, Wang Z-C, Schleimer RP, et al. Pathophysiologic mechanisms of chronic rhinosinusitis and their roles in emerging disease endotypes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Jan;122(1):33-40.
7. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Nov-Dec 2019;7(8):2812-20.e3.
8. Zhang Y, Gevaert E, Lou H, et al. Chronic rhinosinusitis in Asia. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Nov;140(5):1230-9.
9. DelGaudio JM, Loftus PA, Hamizan AW, et al. Central compartment atopic disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2017 Jul 1;31(4):228-34.
10. Mori E, Matsuwaki Y, Mitsuyama C, et al. Risk factors for olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 2013 Oct;40(5):465-9.
11. Ho J, Hamizan AW, Alvarado R, et al. Systemic Predictors of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2018 Jul;32(4):252-7.
12. McCormick JP, Thompson HM, Cho DY, et al. Phenotypes in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020 May 19;20(7):20.
13. Cajelli AL, Principe L, Figueroa E, et al. Nasal polyposis in patients with primary ciliary dyskinesia. *J Otolaryngol ENT Res*. 2017;7(4):00210.

14. Hamilos DL. Chronic Rhinosinusitis in Patients with Cystic Fibrosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Jul-Aug;4(4):605-12.
15. Low CM, Keogh KA, Saba ES, et al. Chronic rhinosinusitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: clinical presentation and antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Feb;10(2):217-22.
16. Mazza JM, Lin SY. Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016 Oct;6(10):1029-33.
17. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(2 Suppl):S1-39.
18. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 May;137(5):1449-56.e4.
19. Bachert C, Zhang N, Hellings PW, et al. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 May;141(5):1543-51.
20. Liao B, Liu JX, Li ZY, et al. Multidimensional endotypes of chronic rhinosinusitis and their association with treatment outcomes. *Allergy.* 2018 Jul;73(7):1459-69.
21. Turner JH, Chandra RK, Li P, et al. Identification of clinically relevant chronic rhinosinusitis endotypes using cluster analysis of mucus cytokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 May;141(5):1895-7.e7.
22. Ramakrishnan VR, Hauser LJ, Feazel LM, et al. Sinus microbiota varies among chronic rhinosinusitis phenotypes and predicts surgical outcome. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Aug;136(2):334-42.e1.
23. Adappa ND, Farquhar D, Palmer JN, et al. TAS2R38 genotype predicts surgical outcome in nonpolypoid chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016 Jan;6(1):25-33.
24. Soler ZM, Hyer JM, Ramakrishnan V, et al. Identification of chronic rhinosinusitis phenotypes using cluster analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015 May;5(5):399-407.
25. Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy.* 2015 Aug;70(8):995-1003.
26. DeConde AS, Smith TL. Classification of chronic rhinosinusitis – working toward personalized diagnosis. *Otolaryngol Clin N Am.* 2017 Feb;50(1):1-12.

CAPÍTULO 3

Epidemiología y factores de riesgo

3.1 Epidemiología de la RSCcPN

La prevalencia de la RSC es del 11% en Europa¹⁻³. Sin embargo, la prevalencia real cuando se combinan datos epidemiológicos y clínicos (TC de senos paranasales) es del 3-6,4%⁴, si bien entre los asmáticos es de más del 35% y especialmente en caso de RSCcPN en el asma grave⁵.

La edad promedio de inicio de la RSCcPN es de 42 años y la edad típica de diagnóstico entre 40 y 60 años⁶. Los hombres tienen más probabilidades de padecerla que las mujeres⁶.

Los pacientes con RSC tienen un riesgo 3,5 veces superior de padecer asma^{7,8}. La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina/AINE (EREA) condiciona una mayor gravedad y peor pronóstico de la enfermedad⁹. La prevalencia de EREA es del 7% en el asma controlada, del 15% en el asma grave¹⁰ y de hasta más del 40% en el asma grave con RSCcPN¹¹.

3.2 Factores de riesgo en la RSCcPN

3.2.1 Alergia

La relación entre alergia y RSCcPN es un tema controvertido⁹.

Las tasas de sensibilización en RSCcPN y RSFA son del 31 y del 33%, respectivamente, comparado con el 20,3% de positividad en la RSCsPN o el 13,1% en controles¹². Tan *et al.* encuentran índices similares de sensibilización entre la RSCcPN y la RSCsPN¹³. También se encuentran similares síntomas, tamaño de pólipos o índices de recurrencia entre pacientes atópicos y no atópicos^{14,15}.

Sí que parece existir una asociación entre alergia y algunos subtipos de RSC: RSFA y EACC¹⁶; esta se asocia con alergia sintomática y tasas de sensibilización alérgica del 93%, con menor prevalencia de asma¹⁷.

III

Con los datos actuales, la valoración y el tratamiento alergológicos son solo una opción en el manejo de la RSCcPN^{2,18}.

III

3.2.2 Genética

No parece haber un solo gen o grupo de genes implicados que expliquen causalidad, evolución o respuesta al tratamiento de la RSC^{2,19}.

III

El papel de cada gen en la fisiopatología de la RSC no está determinado²⁰. Algunos polimorfismos en los receptores TAS2R parecen estar implicados, con afectación de la respuesta inmune innata con mayor colonización por bacterias gramnegativas y peor pronóstico^{21,22}.

III

3.2.3 Variantes anatómicas

La relación existente entre variaciones anatómicas nasales y el desarrollo de RSCcPN es dudosa¹⁹. Se ha propuesto la obstrucción del complejo osteomeatal, aunque no parece que la aparición de los pólipos pueda considerarse como un fenómeno posobstrutivo²³. Otros autores describen que algunas variaciones anatómicas podrían tener efecto sobre la progresión de la enfermedad¹⁹.

III

3.2.4 Reflujo gastroesofágico (RGE)

Un metaanálisis encontró que el RGE afecta, de forma global, a un 52,4% de las personas que padecen RSC²⁴.

II

Aunque sí parece existir con más frecuencia RGE en los casos de RSC de peor control, faltan estudios que confirmen este hallazgo y si existe mejoría tras un tratamiento antirreflujo²⁵. Sin embargo, la infección por *Helicobacter pylori* no parece empeorar el pronóstico²⁰.

II

3.2.5 Tabaquismo

El tabaquismo se asocia a una mayor prevalencia de RSC, principalmente RSCsPN^{3,21}, y a una mayor gravedad²².

III

No existe evidencia de que la exposición al humo de tabaco conlleve peor respuesta al tratamiento o una peor calidad de vida (CdV) tras cirugía²⁶.

III

3.2.6 Polución y factores ambientales

Una revisión sistemática no permitió extraer conclusiones sobre el impacto de polución o exposición en el ambiente laboral en el desarrollo o la gravedad de RSC²⁷.



De forma global, sí parece que existe una asociación entre la exposición a factores ambientales y la RSC^{28,29}.



La exposición a elevadas concentraciones de polvo y unas peores condiciones de la vivienda habitual se asocian a una mayor prevalencia de RSC^{30,31}.



Se ha relacionado la RSC con exposición a tóxicos³² y se han hallado mayores niveles de metales en el suero y/o en los pólipos³³⁻³⁵.



Recomendaciones

3.1 Se recomienda el tratamiento alergológico solamente en caso de RSCcPN asociada a alergia respiratoria.	A
3.2 Se recomienda la deshabituación tabáquica en pacientes fumadores que padezcan inflamación de la vía respiratoria.	C

Bibliografía

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy. 2008 Apr;63 Suppl 86:8-160.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464.
3. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe—an underestimated disease. A GA2LEN study. Allergy. 2011 Sep;66(9):1216-23.
4. Dietz de Loos D, Lourijsen ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. J Allergy Clin Immunol. 2019 Mar;143(3):1207-14.
5. Castillo JA, Plaza V, Rodrigo G, et al. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps and rhinitis in adult asthma. Frequency distribution and relationship with asthma control and severity (the IRIS-ASMA study). Eur Respir J. 2013;42(57):3448.
6. Hens G, Hellings PW. The nose: gatekeeper and trigger of bronchial disease. Rhinology. 2006 Sep;44(3):179-87.

7. Grigoreas C, Vourdas D, Petalas K, et al. Nasal polyps in patients with rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc.* May-Jun 2002;23(3):169-74.
8. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in Adults and Its Association with Chronic Rhinosinusitis: The GA2LEN Survey in Europe. *Allergy.* 2012 Jan;67(1):91-8.
9. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014 Feb;4(2):93-103.
10. Staikūnienė J, Vaitkus S, Japertienė LM, et al. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers. *Medicina (Kaunas).* 2008;44(4):257-65.
11. Castillo J, Picado C, Plaza V, et al. Aspirin Sensitivity as a Clinical Marker for Severe Asthma and United Airway disease. *Chest.* 2014 March 1;145(3):17A.
12. Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respir Res.* 2018 Jun 27;19(1):129.
13. Tan BK, Zirkle W, Chandra RK, et al. Atopic profile of patients failing medical therapy for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* Mar-Apr 2011;1(2):88-94.
14. Pearlman AN, Chandra RK, Chang D, et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. *Am J Rhinol Allergy.* Mar-Apr 2009;23(2):145-8.
15. Erbek SS, Erbek S, Topal O, et al. The role of allergy in the severity of nasal polyposis. *Am J Rhinol.* Nov-Dec 2007;21(6):686-90.
16. DelGaudio JM, Loftus PA, Hamizan AW, et al. Central compartment atopic disease. *Am J Rhinol Allergy.* 2017 Jul 1;31(4):228-34.
17. Marcus S, Schertzer J, Roland LT, et al. Central compartment atopic disease: prevalence of allergy and asthma compared with other subtypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 feb;10(2):183-9.
18. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021 Mar;11(3):213-739.
19. Sedaghat AR, Gray ST, Chambers KJ, et al. Sinonasal anatomic variants and asthma are associated with faster development of chronic rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013 Sep;3(9):755-61.
20. Jelavic B, Grgić M, Cupić H, et al. Prognostic value of *Helicobacter pylori* sinonasal colonization for efficacy of endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012 Oct;269(10):2197-202.
21. Christensen DN, Franks ZG, McCrary HC, et al. A Systematic Review of the Association between Cigarette Smoke Exposure and Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018 May;158(5):801-16.
22. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy.* 2017 Feb;72(2):274-81.
23. Leung RM, Kern RC, Conley DB, et al. Osteomeatal complex obstruction is not associated with adjacent sinus disease in chronic rhinosinusitis with polyps. *Am J Rhinol Allergy.* Nov-Dec 2011;25(6):401-3.
24. Leason SR, Barham HP, Oakley G, et al. Association of gastro-oesophageal reflux and chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. *Rhinology.* 2017 Mar 1;55(1):3-16.

25. Sella GCP, Tamashiro E, Anselmo-Lima WT, et al. Relation between chronic rhinosinusitis and gastroesophageal reflux in adults: systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol*. May-Jun 2017;83(3):356-63.
26. White LC, Kazi AA, Jang DW, et al. The effect of smoking on quality of life following sinus surgery: 10-year follow-up. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2015;77(1):39-43.
27. Sundaresan AS, Hirsch AG, Storm M, et al. Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 Nov;5(11):996-1003.
28. Schwarzbach HL, Mady LJ, Lee SE. What is the role of air pollution in chronic rhinosinusitis? *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020 May;40(2):215-22.
29. Thilsing T, Rasmussen J, Lange B, et al. Chronic rhinosinusitis and occupational risk factors among 20- to 75-year-old Danes-A GA(2)LEN-based study. *Am J Ind Med*. 2012 Nov;55(11):1037-43.
30. Weakley J, Hall CB, Liu X, et al. The effect of World Trade Center exposure on the latency of chronic rhinosinusitis diagnoses in New York City firefighters: 2001-2011. *Occup Environ Med*. 2016 Apr;73(4):280-3.
31. Geramas I, Terzakis D, Hatzimanolis E, et al. Social Factors in the Development of Chronic Rhinosinusitis: a Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018 Feb 16;18(2):7.
32. Clarhed UKE, Svendsen M, Schiöler L, et al. Chronic Rhinosinusitis Related to Occupational Exposure: The Telemark Population Study. *J Occup Environ Med*. 2018 Jul;60(7):656-60.
33. Khlifi R, Olmedo P, Gil F, et al. Cadmium and nickel in blood of Tunisian population and risk of nasosinusal polyposis disease. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015 Mar;22(5):3586-93.
34. Khlifi R, Olmedo P, Gil F, et al. Heavy metals in normal mucosa and nasal polyp tissues from Tunisian patients. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015 Jan;22(1):463-71.
35. Veloso-Teles R, Cerejeira R, Roque-Farinha R, et al. Higher prevalence of nasal polyposis among textile workers: an endoscopic based and controlled study. *Rhinology*. 2018 Jun 1;56(2):99-105.

CAPÍTULO 4

Etiopatogenia. Mecanismos de inflamación en la RSCcPN

4.1 Definición y subtipos

La RSCcPN es una enfermedad inflamatoria con una etiopatogenia multifactorial en la que intervienen componentes ambientales del microbioma, de la barrera epitelial y del sistema inmunológico (innato y adaptativo).

Como factores predisponentes se han identificado factores exógenos y endógenos¹⁻⁴ (ver capítulo 3).

Dentro de los factores exógenos, la disbiosis o desequilibrio microbiano de la microbiota parece ser responsable del inicio de la inflamación de la mucosa nasal^{1,5,6}.

El *Staphylococcus aureus* (SA) es un patógeno colonizador de la cavidad nasosinusal y tiene capacidad de secretar superantígenos que pueden alterar directamente la respuesta inmune del huésped, desencadenando la producción local de IgE específica policlonal^{3,7,8}. La evidencia sobre el papel de los superantígenos está asociada con la inflamación de tipo 2 (RSCcPN)⁹.

Otros microorganismos tales como rinovirus y hongos pueden reducir la integridad de la barrera epitelial, producir biofilms, disfunción ciliar y sobreproducción de moco³.

4.2 Tipos de inflamación implicados en la RSC (figura 4.1)

4.2.1 Endotipo T1

La inflamación en este endotipo es de tipo 1 y está habitualmente asociada a la RSCcPN^{1,3,10-12}.

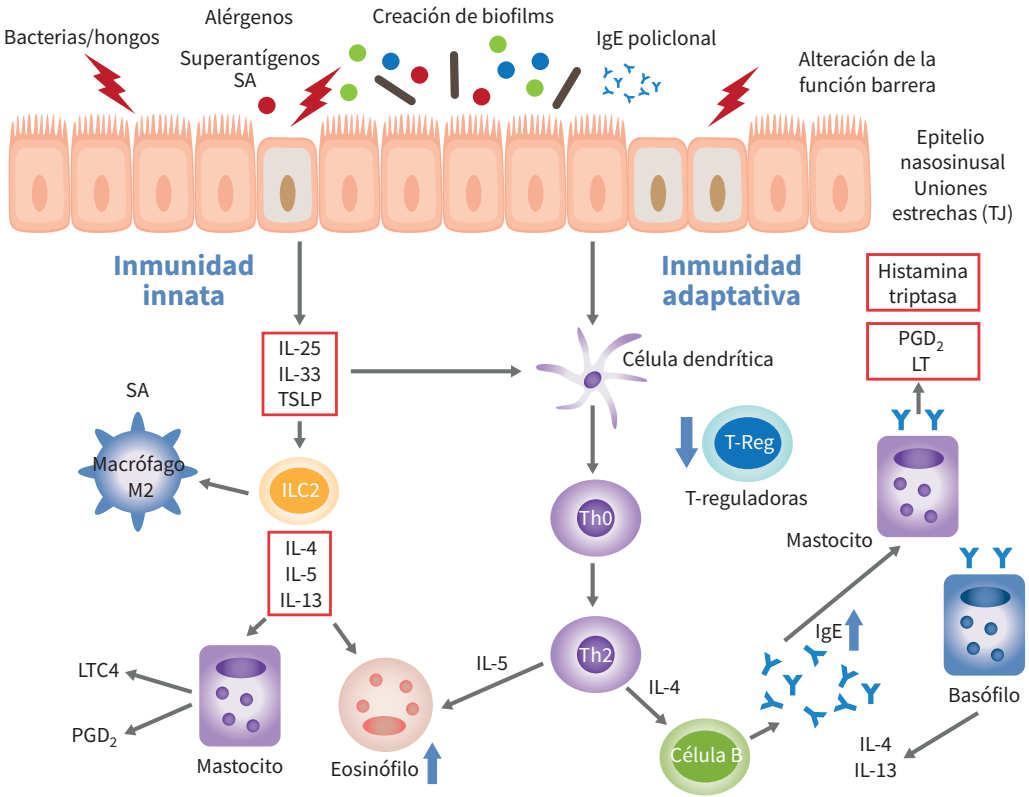


Figura 4.1. Mecanismos de la inflamación T2 en la RSCcPN

IgE: inmunoglobina E. IL: interleucina. ILC (*innate lymphoid cell*): célula linfoide innata. LT: leucotrieno. LTC: leucotrieno C. PGD₂: prostaglandina D. RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales. SA: *Staphylococcus aureus*. Th (*T helper/colaboradora*): linfocito T auxiliar. TJ (*tight junction*): unión estrecha. TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*): linfopoyetina estromal tímica.

4.2.2 Endotipo T2

Este endotipo inflamatorio es predominante en la RSCcPN en nuestro entorno¹.

Las células inmunes implicadas son:

- ILC2.
- Linfocitos Th2 (CD4+).
- Macrófagos M2.
- Mastocitos.
- Basófilos sensibilizados.
- Eosinófilos.

Las principales citocinas implicadas son:

- IL-4.
- IL-5.
- IL-13.

También se encuentran elevados los eicosanoides (por ejemplo, leucotrieno E4 [LTE4] y prostaglandina D2 [PGD₂]) y hay un aumento de producción local de la IgE policlonal.

Las características clínicas específicas del endotipo 2 son:

- Formación de pólipos nasales (PN).
- Pérdida de olfato.
- Presencia de asma de inicio tardío y asociada a EREA.

La inflamación de tipo 2 suele responder a corticoides y los fármacos biológicos dirigidos contra citocinas de tipo 2 juegan un papel importante en el tratamiento^{1,3,10-12}.

4.2.3 Endotipo T3

Este endotipo ha sido identificado más recientemente. En este tipo de inflamación puede jugar un papel importante el uso de antibióticos, como los macrólidos y las tetraciclinas^{1,3,10-12}.

4.3 Mecanismos de la inflamación T2 en la RSCcPN

En RSCcPN, la barrera epitelial se mantiene mediante uniones intercelulares (uniones estrechas/adherentes), siendo fundamentales las células epiteliales nasosinusales, que presentan un papel activo en la iniciación y regulación de las respuestas inmunes tanto innata como adaptativa y, por tanto, son iniciadoras de respuesta inflamatoria tipo 2^{1,3,13-15} (Figura 4.1).

Al existir una inflamación crónica se produce edema polipoideo, deposición de fibrina, aparición de PN, fenómenos de remodelado con fibrosis y mayor alteración de la barrera^{1,3,16}.

En respuesta al daño tisular, las células del epitelio nasosinusal producen citocinas denominadas alarminas: linfopoyetina tímica estromal (TSLP, *thymic stromal lymphopoietin*), IL-33 e IL-25. La TSLP es esencial para iniciar la inflamación T2 mediante la activación de ILC2 y de linfocitos Th2. Una vez

activadas, las ILC2, los linfocitos Th2 y los mastocitos son fuentes importantes de citocinas T2 (IL-4, IL-5 e IL-13)^{1,3,16,17}.



Las citocinas T2 participan en la respuesta inflamatoria, tanto innata como adaptativa:

- La IL-5 regula la migración, maduración, activación y supervivencia de los eosinófilos maduros en el tejido. Es secretada por las células ILC2 y Th2. Juega un papel fundamental en la patogénesis de la RSCcPN y se encuentra sobreexpresada en el tejido nasosinusal.
- La IL-4 y la IL-13 son potentes mediadores de la respuesta inmunitaria de tipo 2 que comparten, parcialmente al menos, el mismo receptor y buena parte de la cascada de transmisión de señales implicadas en la síntesis de IgE, la activación eosinofílica, la secreción mucosa, la diferenciación de macrófagos M2 y la remodelación.
 - La IL-4 contribuye a la diferenciación de células T CD4+ en células Th2, favorece el cambio de clase a IgE en los PN e inhibe la producción de IFN-γ y la respuesta Th1.
 - La IL-13 es secretada por las células Th2, *natural killer*, mastocitos, basófilos y eosinófilos. Juega un papel crucial en la regulación de la síntesis de IgE, la hipersecreción mucosa y la hiperreactividad bronquial^{1,3,18-20}.



A través de las citocinas IL-4 e IL-13 se produce la estimulación de la inmunidad humoral mediante la activación de linfocitos B, que producen IgE policlonal en grandes cantidades^{1,23,24}.



La IgE es el anticuerpo más implicado en la etiopatogenia de la RSCcPN. Los niveles de IgE se encuentran muy elevados en el tejido polipoideo, son independientes de la atopia sistémica y predicen un peor pronóstico.



Los niveles de IgE total y específica se correlacionan con la infiltración eosinofílica en la RSCcPN.



La IgE tisular en la RSCcPN es producida de forma local, es policlonal y funcional^{1,23,25}.



En la RSCcPN el SA produce enterotoxinas que actúan como superantígenos, dando lugar a una respuesta de linfocitos aumentada, que interactúan con una gran proporción de células T o B a través de su receptor de antígenos y produciendo una respuesta IgE policlonal.



Las enterotoxinas del SA conducen a una sintomatología más grave y a la presencia de comorbilidades como asma persistente^{1,3,26,27}.



La EREA es un fenotipo bien identificado de RSCcPN. En estos pacientes coexisten la RSC con PN que son recidivantes, asma de difícil control e hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La reducción brusca en la síntesis de prostaglandina E2 (PGE2) parece ser el acontecimiento precipitante clave en la sobreproducción de leucotrienos (LT), con la consiguiente reacción en el tracto respiratorio.

III

LTE4 y PGD₂ son los principales eicosanoides implicados en inflamación, estando típicamente asociado al fenotipo EREA^{1,3,11,28}.

III

Los eosinófilos juegan un papel muy importante en la RSCcPN. Su reclutamiento, activación y supervivencia están regulados, además de por la IL-5, por las citocinas epiteliales, los eicosanoides y las proteasas exógenas.

III

Los eosinófilos están presentes de forma muy abundante en los tejidos de los pacientes con RSCcPN y se consideran un biomarcador de enfermedad grave y de evolución tórpida en estos pacientes^{1,3,15,29}.

III

Recomendaciones

4.1 Se recomienda descartar inflamación tipo 2 en pacientes con asma de inicio tardío y/o hipersensibilidad a los AINE o frente una evolución tórpida con frecuentes recidivas de los PN.	C
4.2 Hay que considerar numerosos factores endógenos y exógenos que actúan como catalizadores de esta reacción inflamatoria que, perpetuada en el tiempo, produce las alteraciones y los síntomas característicos.	C
4.3 Es muy relevante la identificación de la inflamación tipo 2 con el fin de determinar la evolución, el pronóstico y el manejo de los pacientes con RSC. Su tratamiento mediante biológicos dirigidos contra la IgE, el eje de la IL-5 y la IL-4 e IL-13, ha demostrado eficacia en el control de la enfermedad grave.	A

Bibliografía

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020 Feb; 58(Suppl S29):1-464.
2. Cho SH, Hamilos DL, Han DH, et al. Phenotypes of Chronic Rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 May;8(5):1505-11.
3. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis 2021. Int Forum Allergy Rhinol. 2021 Mar;11(3):213-739.

4. Xu X, Reitsma S, Wang DY, et al. Highlights in the advances of chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2021 Nov;76(11):3349-58.
5. Chalermwatanachai T, Vílchez-Vargas R, Holtappels G, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by dysbacteriosis of the nasal microbiota. *Sci Rep*. 2018 May 21;8(1):7926.
6. Gan W, Yang F, Tang Y, et al. The difference in nasal bacterial microbiome diversity between chronic rhinosinusitis patients with polyps and a control population. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019 Jun;9(6):582-92.
7. Patou J, Gevaert P, Van Zele T, et al. Staphylococcus aureus enterotoxin B, protein A, and lipoteichoic acid stimulations in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jan;121(1):110-5.
8. Lan F, Zhang N, Holtappels G, et al. Staphylococcus aureus Induces a Mucosal Type 2 Immune Response via Epithelial Cell-derived Cytokines. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Aug 15;198(4):452-63.
9. Delemarre T, Holtappels G, De Ruyck N, et al. Type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis without nasal polyps: another relevant endotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Aug;146(2):337-43.
10. Bachert C, Akdis CA. Phenotypes and emerging endotypes of chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jul-Aug 2016;4(4):621-8.
11. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 May;137(5):1449-56.e4.
12. Turner JH, Chandra RK, Li P, et al. Identification of clinically relevant chronic rhinosinusitis endotypes using cluster analysis of mucus cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 May;141(5):1895-97.e7.
13. Jiao J, Wang C, Zhang I. Epithelial physical barrier defects in chronic rhinosinusitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Jun;15(6):679-88.
14. Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, et al. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions by IFN-gamma and IL-4. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Nov;130(5):1087-96.e10.
15. Kato A, Peters AT, Stevens WW, et al. Endotypes of chronic rhinosinusitis: Relationships to disease phenotypes, pathogenesis, clinical findings, and treatment approaches. *Allergy*. 2022 Mar;77(3):812-26.
16. Takabayashi T, Schleimer RP. Formation of nasal polyps: The roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Mar;145(3):740-50.
17. Golebski K, van Tongeren J, van Egmond D, et al. Specific induction of TSLP by the viral RNA analogue Poly(I:C) in primary epithelial cells derived from nasal polyps. *PloS One*. 2016 Apr 6;11(4):e0152808.
18. Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, et al. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Mar;9(3):1133-41.
19. Principe S, Porsbjerg C, Bolm Ditlev S, et al. Treating severe asthma: Targeting the IL-5 pathway. *Clin Exp Allergy*. 2021 Aug;51(8):992-1005.
20. Busse WW, Kraft M, Rabe KF. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation. *Eur Respir J*. 2021 Aug 5;58(2):2003393.
21. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52):

- results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019 Nov 2;394(10209):1638-50.
22. Chong LY, Piromchai P, Sharp S. Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 12;3(3):CD013513.
 23. Bachert C, Maurer M, Palomares O, et al. What is the contribution of IgE to nasal polyposis? *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jun;147(6):1997-2008.
 24. Hirahara K, Aoki A, Kiuchi M, et al. Memory-type pathogenic TH2 cells and ILC2s in type 2 allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jun;147(6):2063-6.
 25. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Sep;146(3):595-605.
 26. Ou J, Wang J, Xu Y, et al. Staphylococcus aureus superantigens are associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Oct;271(10):2729-36.
 27. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, et al. Local immunoglobulin production in nasal polyposis is modulated by superantigens. *Clin Exp Allergy*. 2007 Dec;37(12):1840-7.
 28. White AA, Stevenson DD. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1060-70.
 29. McHugh T, Snidvongs K, Xie M, et al. High tissue eosinophilia as a marker to predict recurrence for eosinophilic chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018 Dec;8(12):1421-9.

CAPÍTULO 5

Exploración y diagnóstico

5.1 Exploración en el diagnóstico clínico

La evaluación de los síntomas de la RSCcPN con EVA es conveniente para valorar la gravedad (leve 0-3; moderado > 3-7; grave > 7-10)¹⁻³.

II

La rinoscopia anterior únicamente permite detectar casos con ocupación de la parte nasal anterior u ocupación masiva. La endoscopia (flexible o rígida) permite visualizar y clasificar el grado de los pólipos, el estado de la mucosa nasal y las características de la rinorrea⁴⁻⁶. La exploración endoscópica se correlaciona con los estudios por TC, si bien esta es más sensible y específica².

la

Se debe considerar la existencia de otras patologías en el caso de observar una lesión unilateral, aspecto anómalo de la mucosa o asociación con rasgos específicos de enfermedades vasculíticas, mucociliares o de inmunodeficiencia primaria. Igualmente deben ser estimados los signos indicativos de posibles complicaciones (intracraneales, orbitarias o endonasales). En estos casos es preciso completar el estudio con TC y/o resonancia magnética (RM) y valorar la necesidad de realizar estudio histológico mediante biopsia nasal².

III

5.2 Diagnóstico por imagen

La RSC se valora con la escala de Lund Mackay (de 0-24)⁷.

II

La TC se solicita si fracasa el tratamiento con persistencia de síntomas o anomalías endoscópicas. También cuando hay dudas en el diagnóstico y antes del tratamiento quirúrgico para conocer la extensión de la inflamación y la anatomía nasosinusal⁸.

IV

5.3 Pruebas para la evaluación de obstrucción nasal

La obstrucción nasal se evalúa mediante EVA, escala de Likert, la Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE)⁹ y el Congestion Quantifier Seven-Item Test¹⁰.

II

El flujo inspiratorio nasal máximo (PNIF, *peak nasal inspiratory flow*) es una prueba objetiva sencilla, rápida y eficiente que se correlaciona con la obstrucción^{2,11}.

II

La rinomanometría mide la resistencia de la vía respiratoria nasal, aunque no se correlaciona bien con la sensación subjetiva de congestión u obstrucción¹².

II

La rinometría acústica estima el calibre de la fosa nasal, midiendo áreas y volúmenes de una forma rápida y no invasiva. Se correlaciona bien con los volúmenes nasales medidos con la TC en la RSCcPN¹³.

II

5.4 Medidas sobre calidad de vida relacionadas con la salud

La RSCcPN tiene un impacto significativo sobre la CdV medida a través de EVA o Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22) (ver capítulo 7).

Ia

5.5 Pruebas séricas

El estudio en sangre periférica de la eosinofilia, la IgE total y la IgE específica anti enterotoxina del *Staphylococcus aureus* (SE IgE) ha mostrado una asociación relevante con la inflamación tipo 2¹⁴.

II

Se debe considerar el diagnóstico de vasculitis o de inmunodeficiencias primarias mediante estudios en sangre periférica cuando se sospechen procesos nasosinusales de evolución tórpida, asociados a neumonías de repetición, a bronquiectasias o en RSCcPN recalcitrantes¹⁵.

IV

5.6 Pruebas alérgicas

El papel de la rinitis alérgica (RA) en la RSCcPN sigue siendo controvertido. No obstante, se recomienda la realización de pruebas alérgicas para considerar una posible diana terapéutica¹⁶.

II

Las determinaciones séricas de IgE específicas pueden ser corroboradas mediante pruebas cutáneas o viceversa. Esta correlación es más fuerte cuanto más graves sean los síntomas del paciente o viceversa¹⁷.

III

Debe considerarse también la determinación de IgE total como complemento diagnóstico fenotípico (ver capítulo 13).

III

En el caso de sospechar EREA es necesario su confirmación¹⁸.

III

5.7 Pruebas para la evaluación del olfato

La pérdida de olfato es mayor cuanto más carga eosinofílica o cuantas más comorbilidades asociadas existan (asma, EREA o cirugías previas)¹⁹.

III

Se debe realizar una evaluación olfatoria mediante olfatometría y/o escalas y cuestionarios²⁰ (ver capítulo 6).

Ia

5.8 Pruebas histopatológicas

El estudio histopatológico, además de descartar diversas enfermedades (granulomatosas/vasculíticas, infecciosas o tumorales), se centra en realizar fenoendotipados basados en el tipo y gravedad de la inflamación. Hay frecuentes ocasiones en las que bajo el aspecto de pólipos nasales existen papilomas invertidos y otros tumores benignos y malignos nasosinusales. Una biopsia nasal bajo anestesia local permitiría, en primer lugar, excluir un tumor y, en segundo lugar, identificar el grado de eosinofilia tisular²¹.

II

Se ha determinado que una eosinofilia tisular mayor de 55 eosinófilos (Eo)/CGA se asocia con una mayor recurrencia de RSCcPN con una alta sensibilidad y especificidad²².

II

El lavado nasal o el cepillado se pueden realizar para el estudio histopatológico, pero no han sido consideradas pruebas para la planificación de terapias biológicas²³.

IV

5.9 Pruebas de evaluación nasosinusal

Existe una reducción paradójica del óxido nítrico nasal (ONn) debido a la obstrucción del complejo osteomeatal, que bloquea su salida desde los senos paranasales. La medición de ONn representa un método útil en el seguimiento de RSCcPN, incrementando sus niveles por encima de 300 ppb cuando el complejo osteomeatal se encuentra permeable²⁴.

II

Recomendaciones

5.1 El diagnóstico de la RSCcPN requiere demostrar la presencia de pólipos bilaterales. La exploración endoscópica permite visualizar y clasificar los pólipos.	A
5.2 Los síntomas nasales deben evaluarse de forma subjetiva con EVA, considerando 0-3 leve, > 3-7 moderada, > 7-10 grave.	B
5.3 La obstrucción nasal debe evaluarse con medidas objetivas: PNIF, rinomanometría y rinometría acústica.	B
5.4 Para establecer el fenotipo, el estudio en sangre periférica de eosinofilia y la IgE total muestran la asociación con la inflamación tipo 2. Se recomienda la realización de pruebas cutáneas y/o determinación de IgE específica sérica para confirmar las sensibilizaciones del paciente a alérgenos habituales.	B
5.5 Se recomienda realizar un fenotipado para el estudio histopatológico de los pólipos nasales y descartar otras patologías (benignas o malignas).	B

Bibliografía

1. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. Otolaryngology–Head and Neck Surgery. 2010 Jul 1;143(1). Otolaryngol Head Neck Surg. 2010 Jul;143(1):147-51.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020 Feb 1;58(Suppl S29):1-464.
3. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, et al. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2007;45:144-7.
4. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. J Allergy Clin Immunol. 2006 Nov;118(5 Suppl):S17-61.
5. Psaltis AJ, Li G, Vaezaefshar R, Cho K, et al. Modification of the lund-kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures. Laryngoscope. 2014 Oct 2;124(10):2216-23.
6. Durr ML, Pletcher SD, Goldberg AN, et al. A novel sinonasal endoscopy scoring system: the discharge, inflammation, and polyps/edema (DIP) score. Int Forum Allergy Rhinol. 2013 Jan;3(1):66-72.
7. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 1997 Sep;117 (3 Pt 2):S35-40.
8. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. Int Forum Allergy Rhinol. 2021 Mar;11(3):213-739.
9. Larrosa F, Roura J, Dura MJ, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) Scale. Rhinology. 2015 Jun;53(2):176-80.

10. Valero A, Navarro AM, del Cuavillo A, et al. Position Paper on Nasal Obstruction: Evaluation and Treatment. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(2):67-90.
11. Ottaviano G, Fokkens WJ. Measurements of nasal airflow and patency: a critical review with emphasis on the use of peak nasal inspiratory flow in daily practice. *Allergy*. 2016;71:162-74.
12. Ta NH, Gao J, Philpott C. A systematic review to examine the relationship between objective and patient-reported outcome measures in sinonasal disorders: recommendations for use in research and clinical practice. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021 May;11(5):910-23.
13. Munoz-Cano R. Accuracy of acoustic rhinometry versus computed tomography in the evaluation of nasal cavity in patients with nasal polyposis. *Rhinology Journal*. 2010 Jun 1;48(2):224-7.
14. Drake VE, Rafaels N, Kim J. Peripheral blood eosinophilia correlates with hyperplastic nasal polyp growth. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016 Sep;6(9):926-34.
15. Ryan MW, Brooks EG. Rhinosinusitis and Comorbidities. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2010 May 16;10(3):188-93.
16. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology journal*. 2019 Feb 1;57(1):32-42.
17. Alimuddin S, Rengganis I, Rumende CM, et al. Comparison of Specific Immunoglobulin E with the Skin Prick Test in the Diagnosis of House Dust Mites and Cockroach Sensitization in Patients with Asthma and/or Allergic Rhinitis. *Acta Med Indones*. 2018;50(2)(PMID: 29950531):125-31.
18. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2019 Jan;74(1):28-39.
19. Litvack JR, Mace JC, Smith TL. Olfactory Function and Disease Severity in Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23(2):139-44.
20. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2016 Jan 31;56(1):1-30.
21. Ho J, Hamizan AW, Alvarado R, et al. Systemic Predictors of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2018 Jul;32(4):252-7.
22. McHugh T, Snidvongs K, Xie M, et al. High tissue eosinophilia as a marker to predict recurrence for eosinophilic chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018 Dec;8(12):1421-9.
23. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019 Dec;74(12):2312-9.
24. Alobid I, Benítez P, Valero A, et al. Oral and intranasal steroid treatments improve nasal patency and paradoxically increase nasal nitric oxide in patients with severe nasal polyposis. *Rhinology*. 2012 Jun;50(2):171-7.

CAPÍTULO 6

El trastorno del olfato en la RSCcPN

6.1 Introducción

La RSCcPN es una de las causas más frecuentes de disfunción olfatoria (DO), que es un síntoma clave para el diagnóstico, la evolución y la respuesta al tratamiento. Entre un 60-80% de los pacientes con RSC sufre algún grado de DO y es el único síntoma que discrimina significativamente entre RSCcPN y RSCsPN¹⁻³.

6.2 Fisiopatología de la disfunción olfativa en la RSCcPN

La DO es multifactorial. Está causada por combinación de la obstrucción mecánica del transporte de las moléculas odorantes a la rima olfatoria, la inflamación en el neuroepitelio olfatorio (apoptosis celular), la remodelación neuroepitelial y metaplasia a epitelio respiratorio, así como la disminución del volumen de los bulbos olfatorio^{2,4}. Se ha demostrado una relación inversa entre la gravedad de la RSC y el tamaño de los bulbos olfatorios⁵.

6.3 Evaluación y estudio del sentido del olfato

6.3.1 Escalas y cuestionarios

La DO puede evaluarse mediante EVA⁶ o escala de Likert⁷. Sin embargo, estos métodos no han sido comparados con pruebas psicométricas específicas para establecer su validez.

El Questionnaire of Olfactory Disorders-Negative Statements (QOD-NS) tiene una versión corta que ha sido validada y es el más utilizado para valorar la CdV y la DO⁸.

6.3.2 Olfatometrías subjetivas

La Tabla 6.1 resume las pruebas de olfato más empleadas según la cultura de diferentes países.

II

6.4 El olfato como indicador de inflamación de los endotipos de RSC

Los síntomas clínicos pueden predecir el tipo de inflamación, siendo la DO el síntoma más fuertemente asociado a inflamación tipo 2¹⁸.

III

En un estudio basado en 26 biomarcadores de mucosa olfatoria se clasifica la RSC en 10 endotipos clínicamente significativos que se correlacionan con la TC, la endoscopia y la CdV¹⁹.

II

Valores elevados del factor de necrosis tumoral α o la IL-6 se han asociado con DO^{20,21}. Los endotipos que muestran predominantemente IL-5, IL-13 y aumento de IgE presentan peores resultados en la olfatometría Sniffin' Sticks¹⁹.

II

6.5 Factores de riesgo para la DO en pacientes con RSCcPN

Las patologías atópicas (RA, asma alérgica, dermatitis atópica) comparten una respuesta inflamatoria tipo 2; pacientes con RSC y estas patologías comparten más gravedad en la DO^{22,23}.

II

6.6 Tratamiento de la DO en pacientes con RSCcPN

6.6.1 Tratamiento médico

Actualmente no hay herramientas validadas para determinar la mejor modalidad de tratamiento para la DO en RSC²⁴.

IV

Un estudio reciente evaluó la importancia de los síntomas en pacientes que requerían una cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) y encontró que la DO fue calificada como número 2 de 22 síntomas posibles y que el 72% lo consideró "importante" o "muy importante"²⁵.

II

Fármacos orales y tópicos: corticoides

La eficacia de los corticoides (tópicos y sistémicos) en la DO secundaria a RSC es muy alta²⁶⁻²⁸.

I

Tabla 6.1 Principales pruebas de olfato utilizadas en la práctica clínica

Prueba	Autor, año (país)	Método supraliminar	Umbral	Duración de la prueba (minutos)	Puntuación
University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)	Doty RL <i>et al.</i> , 1984 (EE. UU.) ⁹ .	40 olores microencapsulados. Rascar y oler. 4AIF.	-	15	Anosmia: 0-18 Hiposmia grave: 19-25 Hiposmia moderada: 26-30 Hiposmia leve: 31-34 Normosmia: 35-40
Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) Test	Cain WS <i>et al.</i> , 1983 (EE. UU.) ¹⁰ .	10 olores, en frascos. Elección forzada entre 20 descriptores.	N-butanol. 2AIF. 4 elecciones correctas consecutivas.	35	Escala de 0-7 puntos: < 2 anosmia. 2-5 hiposmia. 6-7 normosmia.
Smell diskettes	Briner HR <i>et al.</i> , 1999 (Suiza) ¹¹ .	8 discos que deben ser abiertos para liberar el olor. 3AIF.	-	5	Escala de 0-8 puntos: 0-6 hiposmia. 7-8 normosmia.
Sniffin' Sticks	Kobal G <i>et al.</i> , 1996 (Alemania) ¹² .	Identificación: 16 olores tipo bolígrafo. 4AIF. Discriminación: 16 olores tipo bolígrafo. 3AIF.	N-butanol en concentraciones crecientes. 3AIF	25	Normosmia si > 75% identificación de respuesta forzada. Valores de normalidad de acuerdo con edad y sexo en Oleszkiewicz A <i>et al.</i> 2019 ¹³ .
Barcelona Smell Test-24 (BAST-24)	Cardesín A <i>et al.</i> , 2006 (España) ¹⁴ .	24 odorantes (gel semisólido) en frascos de cristal. Evalúa detección, memoria e identificación.	-	20	Valores de referencia de acuerdo con edad, género y hábito tabáquico.
European Test of Olfactory Capabilities (ETOC)	Thomas-Danguin T <i>et al.</i> , 2003 (Francia, Suiza y Holanda) ¹⁵ .	16 olores líquidos en frascos. Evalúa detección e identificación en 3AIF.	-	20	Análisis de discriminación lineal usando la detección e identificación para estimar las probabilidades individuales de anosmia, hiposmia y normosmia.
Pediatric Barcelona Olfactory Test-6 (p-BOT-6)	Mariño-Sánchez F <i>et al.</i> , 2019 (España) ¹⁶ .	6 odorantes en frascos de cristal, semisólidos. Evalúa detección e identificación.	Rosa (alcohol feniletílico), 5 disoluciones.	10	Valores de normalidad en porcentajes.
Barcelona Olfactory Test-8 (BOT-8)	Rojas-Lechuga MJ <i>et al.</i> , 2022 (España) ¹⁷ .	8 odorantes en frascos de cristal, semisólidos. Evalúa detección, memoria e identificación.	Rosa (alcohol feniletílico), 5 disoluciones.	5	Valores de normalidad en porcentajes.

Fuente: elaboración propia⁹⁻¹⁷.

Tabla 6.2 Estudios recientes que valoran el olfato con pruebas psicométricas en pacientes con RSCcPN intervenidos de cirugía endoscópica nasosinusal

Autor, año	Diseño del estudio	Criterios diagnósticos de RSC	Población (n)	Seguimiento (meses)	Prueba de olfato utilizada	Principales resultados
Andrews PJ <i>et al.</i> , 2016 ³⁰ .	De cohorte prospectivo.	EPOS 2012	RSCcPN (60) RSCsPN (53)	6	SIT-40	El olfato mejoró solo en el grupo de pacientes con RSCcPN.
Lind H <i>et al.</i> , 2016 ³¹ .	De cohorte prospectivo.	EPOS 2012	RSCcPN (75) RSCsPN (22)	1,6	SS	Mejoría de puntuaciones de SS en ambos grupos.
Levy JM <i>et al.</i> , 2016 ³² .	Prospectivo multicéntrico.	EPOS 2012 y AAOHNS 2003	RSCcPN (38) RSCsPN (84)	6, 12 y 18	B-SIT	Mejoría de puntuaciones de B-SIT en ambos grupos. Pacientes con RSCcPN y asma empeoraron tras 6-18 meses de la mejoría inicial.
Walliczek-Dworschak U <i>et al.</i> , 2018 ³³ .	De cohorte prospectivo.	NE	RSCcPN (19)	6,3	SS	La puntuación total del SS mejoró en la mitad de los pacientes a expensas de la discriminación. La mejoría de la identificación y el umbral olfativo no fueron significativos.
Zhang LC <i>et al.</i> , 2019 ³⁴ .	Retrospectivo.	EPOS 2012	RSCcPN eosinofílica (21) RSCcPN no eosinofílica (19)	6-46	SS	Mejoría de puntuación total en el 52% de los pacientes. La mejoría fue mayor en el grupo de RSCcPN no eosinofílica, aunque solo a expensas de la puntuación de umbral unilateral.

AAOHNS: American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. B-SIT: Brief Smell Identification Test. EPOS: *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*. NE: no especificados. RSC: rinosinusitis crónica. RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales. RSCsPN: rinosinusitis crónica sin pólipos nasales. SIT-40: 40-item Smell Identification Test. SS: Sniffin' Sticks.

Fármacos biológicos: anticuerpos monoclonales

En comparación con el placebo, los biológicos mejoran la DO en pocas semanas de tratamiento (ver capítulo 13).



6.6.2 Tratamiento quirúrgico

Muchos estudios han observado grandes mejorías en las pruebas de olfato después de CENS, siendo mejores los resultados en aquellos pacientes que presentan mayor gravedad de RSCcPN y en aquellos con peores umbrales olfatorios antes de la cirugía²⁹ (Tabla 6.2). Sin embargo, dado que estos pacientes reciben habitualmente un tratamiento con corticoides sistémicos, es muy difícil discriminar la causa de la mejoría del olfato posquirúrgica.



La mejoría del olfato tras cirugía parece ser comparable al tratamiento con corticoides orales³⁵. En diversos estudios en los que se han utilizado olfatometrías se aprecia una significativa mejoría de la función nasal cuanto mayor es la reducción de la masa polipoidea².



Se ha vinculado la recuperación olfativa tras CENS a la duración de la enfermedad^{36,37}. La DO leve de evolución prolongada no mejora después de la cirugía, mientras la DO grave de evolución corta la mejoría del olfato es mucho mayor.



Un metaanálisis reciente concluyó que la CENS es beneficiosa para mejorar el olfato medido por EVA y pruebas de identificación olfativa, pero no se observó en las pruebas de umbral olfativo³⁸.



Recomendaciones

6.1 Se recomienda evaluar la disfunción olfatoria como un síntoma clave para el diagnóstico, la evolución, y la valoración de respuesta al tratamiento en la RSCcPN.	B
6.2 Por su bajo coste, rapidez y practicidad, se recomienda utilizar en la práctica clínica escalas subjetivas (EVA, Likert) y cuestionarios de CdV para valorar la DO.	C
6.3 Completar la valoración del olfato con olfatometrías validadas en la población que se estudia.	B
6.4 Se deben tener presentes los factores de riesgo para una peor DO, como la asociación de la RSC con enfermedades de inflamación tipo 2 (RA, asma, dermatitis atópica).	B

6.6 Los corticoides (tópicos y orales) y los biológicos son la base del tratamiento de la DO asociada.	A
6.7 Dado que resulta muy complejo predecir la mejoría del olfato tras la CENS, actualmente no se recomienda utilizar este síntoma aislado como indicación de la cirugía.	B

Bibliografía

1. Ahmed OG, Rowan NR. Olfactory Dysfunction and Chronic Rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020 May;40(2):223-32.
2. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl*. 2017;54(26):1-30.
3. Castillo JA, Picado C, Plaza V, et al. Loss of smell as symptom-guide to discriminate chronic rhinosinusitis from rhinitis alone in asthma patients. *Allergy*. 2015;70(Suppl. 101):124.
4. Yee KK, Pribitkin EA, Cowart BJ, et al. Neuropathology of the olfactory mucosa in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(2):110-20.
5. Mullol J, Mariño-Sánchez F, Valls M, et al. The sense of smell in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Mar;145(3):773-6.
6. Mariño-Sánchez F, Valls-Mateus M, Haag O, et al. Smell loss is associated with severe and uncontrolled disease in children and adolescents with persistent allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1752-5.e3.
7. Guilemany JM, García-Pinero A, Alobid I, et al. The loss of smell in persistent allergic rhinitis is improved by levocetirizine due to reduction of nasal inflammation but not nasal congestion (the CIRANO study). *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;158(2):184-90.
8. Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Calvo-Henríquez C, et al. Translation and validation of the short version of the Questionnaire of Olfactory Disorders-Negative Statements to Spanish. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(1):102775.
9. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav*. Mar 1984;32(3):489-502.
10. Cain WS, Gent J, Catalanotto FA, et al. Clinical evaluation of olfaction. *Am J Otolaryngol*. Jul-Aug 1983;4(4):252-6.
11. Briner HR, Simmen D. Smell diskettes as screening test of olfaction. *Rhinology*. 1999;37(4):145-8.
12. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, et al. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*. Dec 1996;34(4):222-6.
13. Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, et al. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. Mar 2019;276(3):719-28.
14. Cardesín A, Alobid I, Benítez P, et al. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology*. 2006;44(1):83-9.

15. Thomas-Danguin T, Rouby C, Sicard G, et al. Development of the ETOC: a European test of olfactory capabilities. *Rhinology*. 2003;41(3):142-51.
16. Mariño-Sánchez F, Valls-Mateus M, Fragola C, et al. Paediatric Barcelona Olfactory Test-6 (pBOT-6): Validation of a Combined Odour Identification and Threshold Screening Test in Healthy Spanish Children and Adolescents. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(6):439-47.
17. Rojas-Lechuga MJ, Ceballos JC, Valls-Mateus M, et al. Barcelona Olfactory Test - 8: validation of a new test on Spanish population during COVID-19 pandemic. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022 Jul 22;32(4):291-8.
18. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2812-20.e3.
19. Soler ZM, Schlosser RJ, Bodner TE, et al. Endotyping chronic rhinosinusitis based on olfactory cleft mucus biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(5):1732-41.
20. Wu J, Chandra RK, Li P, et al. Olfactory and middle meatal cytokine levels correlate with olfactory function in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2018;128(9):E304-10.
21. Kumari E, Velloso FJ, Nasuhidehnavi A, et al. Developmental IL-6 exposure favors production of PDGF-responsive multipotential progenitors at the expense of neural stem cells and other progenitors. *Stem Cell Reports*. 2020;14(5):861-75.
22. Hellings PW, Verhoeven E, Fokkens WJ. State-of-the-art overview on biological treatment for CRSwNP. *Rhinology*. 2021;59(2):151-63.
23. Stuck BA, Hummel T. Olfaction in allergic rhinitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Dec;136(6):1460-70.
24. Fokkens WJ, Lund VL, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 1;58(Suppl S29):1-464.
25. Mattos JL, Rudmik L, Schlosser RJ, et al. Symptom importance, patient expectations, and satisfaction in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019 Jun;9(6):593-600.
26. Alobid I, Benítez P, Cardelús S, et al. Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2014;124(1):50-6.
27. Banglawala SM, Oyer SL, Lohia S, et al. Olfactory outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis after medical treatments: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(12):986-94.
28. Li Z, Guo J, Zhou J, et al. Meta-analysis of The olfaction effectiveness of glucocorticoid in the management of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2015;29(21):1868-72.
29. Haxel BR, Boessert P, Weyer-Elberich V, et al. Course of olfaction after sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2017;2(5):269-75.
30. Andrews PJ, Poirrier AL, Lund VJ, et al. Outcomes in endoscopic sinus surgery: olfaction, nose scale and quality of life in a prospective cohort study. *Clin Otolaryngol*. 2016;41(6):798-803.
31. Lind H, Joergensen G, Lange B, et al. Efficacy of ESS in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: a Danish cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Apr;273(4):911-9.
32. Levy JM, Mace JC, Sansoni ER, et al. Longitudinal improvement and stability of olfactory function in the evaluation of surgical management for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinology*. 2016;6(11):1188-95.

33. Walliczek-Dworschak U, Pellegrino R, Taube F, et al. Chemosensory function before and after multimodal treatment in chronic rhinosinusitis patients. *Laryngoscope*. 2018;128(3):E86-E90.
34. Zhang LC, Sun JW, Li XP, et al. Effect of endoscopic sinus surgery on olfactory function in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019 Aug;33(8):713-7.
35. Rudmik L, Smith TL. Olfactory improvement after endoscopic sinus surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Feb;20(1):29-32.
36. Haxel BR. Recovery of olfaction after sinus surgery for chronic rhinosinusitis: A review. *Laryngoscope*. 2019;129(5):1053-9.
37. Zhang W, Meng Y, Wang C, et al. Self-reported course of olfactory impairment determines outcome for successful surgical intervention in nasal polyps with anosmia. *Acta Otolaryngol*. 2020;140(12):1021-7.
38. Zhao R, Chen K, Tang Y. Olfactory changes after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: A meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2021 Jan;46(1):41-51.

CAPÍTULO 7

Calidad de vida y costes



7.1 Introducción

La RSC representa una patología con un impacto económico significativo¹, asociada a una importante morbilidad y deterioro en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)^{2,3}. Tiene gran repercusión social, incluso mayor que la insuficiencia cardiaca, la angina o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)⁴.

7.2 Importancia de la calidad de vida

La CVRS está adquiriendo importancia como ayuda a personalizar el tratamiento y a monitorizar la respuesta al mismo⁵.

El concepto de diferencia mínima clínicamente relevante (MCID) refleja el cambio mínimo clínicamente significativo en una medida de resultados comunicados por el paciente. El SNOT-22 en RSC tratados mediante CENS se establece en 8,9 puntos, mientras que para los pacientes que reciben tratamiento médico se ha propuesto un MCID de 12 puntos⁶.

Los parámetros denominados “utilidades” (HUV, *health utility values*) son los que se emplean para los estudios de coste-efectividad y coste-utilidad. Soler *et al.*¹ establecen un HUV de base de 0,65 para la RSCcPN, observando una mejoría en la CVRS, así como en los HUV después de la cirugía. Luk *et al.*⁷ presentan HUV basales para tres subpoblaciones de RSCcPN que se consideran candidatas para CENS. Los pacientes con valores basales inferiores de HUV se correlacionan con un incremento de días perdidos de productividad, lo que apoya el uso de los HUV como un parámetro útil para determinar el impacto económico.

IV

III

III

7.3 Métodos de evaluación de la calidad de vida

Se han descrito numerosos métodos de evaluación subjetiva (psicométrica), siendo los cuestionarios genéricos 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) y European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) los más utilizados en la RSCcPN, mientras los cuestionarios específicos están reseñados en la Tabla 7.1⁸.

Tabla 7.1. Cuestionarios específicos de CVRS en la RSCcPN

Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22)
Rhinosinusitis Disability Index (RSDI)
Chronic Sinusitis Survey (CSS)
Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE)
31-Item Rhinosinusitis Outcome Measure (RSOM-31)
Rhinosinusitis Symptom Inventory (RSI)

Fuente: adaptado de Alobid I, et al. Allergy. 2008 Oct;63(10):1267-79⁸.

Actualmente el SNOT-22 está considerado el mejor indicador de CVRS específico de RSC⁹.

II

Los pacientes con RSCcPN y una puntuación SNOT-22 inferior a 20 no obtienen beneficio clínico tras la cirugía, mientras que aquellos con SNOT-22 superior a 30 tienen más del 70% de probabilidad de alcanzar mejoría clínica¹⁰.

II

La desventaja de los cuestionarios de CdV es que no incluyen la duración de la enfermedad o el uso de medicamentos. Actualmente se han propuesto un conjunto de resultados básicos (*core outcome set*) para evaluar la eficacia de los tratamientos de la RSC. Las recomendaciones incluyen el uso del SNOT-22 repetido en el tiempo, las puntuaciones endoscópicas de Lund-Kennedy y las preguntas adicionales para evaluar la necesidad de medicación o cirugía, el cumplimiento y los efectos secundarios del tratamiento, la información adicional sobre la frecuencia de los síntomas y el impacto en la capacidad para realizar actividades normales¹¹ (Tabla 7.2).

III

Tabla 7.2. Conjunto de resultados básicos (COS)

Dominio	Elemento	Herramienta de medición propuesta
Síntomas descritos por el paciente y calidad de vida.	Gravedad general de los síntomas. Frecuencia de los síntomas. Duración de los síntomas. Duración del efecto del tratamiento. Sentido del olfato. Secreción nasal/rinorrea (anterior o posterior). Obstrucción/bloqueo/congestión nasal. Calidad de vida específica de la enfermedad.	SNOT-22 repetido en el tiempo. Pregunta adicional requerida para abordar la frecuencia de síntomas.
Control de la enfermedad.	Control general de la enfermedad. Necesidad de cirugía. Aspectos endoscópicos (incluida la presencia/características del pus, la presencia y TPN, edema, formación de costras, inflamación).	Necesidad de medicación sistémica (esteroides o antibiótico). Progresión a cirugía. Puntuación de Lund-Kennedy.
Impacto en la actividad diaria.	Capacidad para realizar actividades normales.	SNOT-22 (o medidas específicas de productividad).
Aceptación del tratamiento y efectos secundarios.	Cumplimiento del tratamiento. Aceptabilidad del tratamiento. Efectos secundarios del tratamiento (incluidos médicos y quirúrgicos).	Medición de la adherencia y los efectos secundarios.

SNOT-22: Sino-Nasal Outcome Test 22. TPN: tamaño de los pólipos nasales.

Fuente: adaptado de Lourijssen ES, et al. Rhinology. 2020 Jun 1;58(3):213-7¹².

7.4 Factores que influyen en la calidad de vida

El deterioro de la CVRS en la RSCcPN afecta más a las mujeres, especialmente en el aspecto de la ansiedad y la depresión¹³.



La presencia de comorbilidades como el asma o la EREA, la CENS previa y una mayor gravedad de la enfermedad empeoran la percepción de la CVRS¹⁴.



La disfunción olfatoria en la RSCcPN tiene un impacto sustancial en la CVRS. Es un síntoma debilitante, a menudo subestimado, que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y tiene efectos significativos en la salud psicológica (depresión, ansiedad y fobia)¹⁵.



La RSCcPN también afecta la calidad del sueño, con tendencia a la somnolencia diurna y riesgo de apnea del sueño, lo que puede influir en la salud mental¹⁶.

III

Posibles factores relacionados con lo anterior son la obstrucción nasal, el dolor facial y la inflamación crónica¹⁷.

IV

Otros aspectos que afectan a la CVRS son los efectos del tratamiento. Se sugiere que un tratamiento médico apropiado se asocia a una mejor CVRS en casos de enfermedad no refractaria y a una mejora sostenida de la CVRS después de la cirugía¹⁸. El efecto de la cirugía sobre la CVRS parece ser más beneficioso en la RSCcPN y con el asma, siendo más evidente en los pacientes con asma mal controlada¹⁹.

II

7.5 Costes socioeconómicos

Es recomendable evaluar los tres aspectos: los costes directos sanitarios (derivados de la atención sanitaria y del tratamiento), los costes directos no sanitarios (tiempo dedicado a recibir la asistencia y los desplazamientos) y las pérdidas laborales y de productividad³.

II

Un estudio en EE. UU.²⁰ estableció un coste suplementario de 11.507 \$ (9.798 €) por paciente y año. Otro estudio obtuvo un promedio de costes directos de 5.955 \$ (5.070 €) por paciente y año²¹, lo que supuso un incremento de costes frente al grupo control de 818 \$ (691 €) por paciente y año. La ventaja de estos estudios es que permiten manejar muestras muy grandes, pero tienen el inconveniente de que son menos precisos y no posibilitan calcular los costes indirectos ni permiten hacer un enfoque desde la perspectiva social.

III

El coste anual de la RSC en el Reino Unido alcanzó 4.845 £ (5.720 €) por paciente y año, que supone un suplemento de coste de 3.782 £ (4.465 €) comparado con los controles²². La ventaja de este estudio es que incluyó un grupo control, el registro de los costes directos no sanitarios y el cálculo de la herramienta de utilidad.

III

Limitaciones del estudio:

- El uso de una encuesta postal (respuesta del 50%), que implica sesgo de recuerdo de la información que registra el paciente.
- El periodo de evaluación corto (3 meses).
- La ausencia de medición del presentismo.
- No aparecen registrados los costes de cirugía.

En otro estudio sin grupo control y con una elevada proporción de asmáticos (59%)¹², los costes totales ascendieron a 7.160 € por paciente y año. Los costes directos sumaron 1.501 € por paciente y año, correspondiendo una buena parte a hospitalizaciones y CENS (555 €). Los costes indirectos se estimaron en 5.693 € por paciente y año. Este estudio tuvo la ventaja de que valoró más a fondo los costes indirectos (midiendo absentismo y presentismo, suponiendo este último 1.447 € por paciente y año). La media de días de absentismo anual llegó a 10,5.

Limitaciones:

- Estudio retrospectivo que obtuvo la información a través de un cuestionario, con el consiguiente sesgo de recuerdo.
- Periodo de observación limitado a 3 meses.

La pérdida de productividad en el trabajo fue admitida por casi el 35% de los pacientes, alcanzando una media del 25%, lo que supone cifras muy similares a las recogidas en otras patologías (como RA)²³.

Un estudio canadiense registró unos costes directos (sanitarios y no sanitarios) de 607 \$ (413 €)²⁴.

Limitaciones:

- No especificó datos sobre el tratamiento quirúrgico.
- Diseño transversal, con un cuestionario retrospectivo que implicaba un potencial sesgo de recuerdo.
- No incluía los costes indirectos.

La media de días de absentismo debido a RSC alcanzó los 7,8 días al año²¹, habiéndose registrado rangos de 4,8 a 20,6 días al año en otras publicaciones²⁵. Otros estudios detectaron una elevada pérdida de productividad laboral que mostraba alteraciones en la esfera psicológica o en la calidad del sueño, llegando a superar los 13.000 \$ (11.070 €) al año²⁶.

El marcador que se emplea para evaluar la sobrecarga económica que implican los nuevos tratamientos aplicados a un proceso determinado es el *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER). Recientemente se ha publicado un estudio de coste-efectividad comparando dupilumab con CENS y el resultado ha sido claramente favorable a esta última²⁷. No obstante, este estudio ha sido realizado en EE. UU. y los resultados pueden no ser aplicables a los estándares europeos.

Un estudio reciente evaluó el ICER de la CENS frente al tratamiento médico convencional en pacientes con asma (ICER = 12.066 \$ por *quality-adjusted life year* [QUALY]) y sin asma (ICER = 7.369 \$ por QUALY)²⁸. Los mismos autores²⁹ publicaron también los resultados de la CENS en RSC (ICER = 13.851 \$ por QUALY). La conclusión es que, en todos los casos, se trata de una intervención claramente coste-efectiva.

Recomendaciones

7.1 Se recomienda evaluar la calidad de vida en la RSCcPN para optimizar la atención médica.	A
7.2 Se recomienda el uso del SNOT-22 en la RSCcPN, ya que supone un excelente predictor de éxito terapéutico.	B
7.3 Para evaluar el verdadero impacto de la RSC se recomienda incluir en los estudios los costes directos (sanitarios y no sanitarios) y los costes indirectos (absentismo y presentismo).	A
7.4 La evaluación de la pérdida de productividad laboral es un parámetro útil para predecir la eficiencia de la CENS.	B

Bibliografía

1. Soler ZM, Wittenberg E, Schlosser RJ, et al. Health state utility values in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2011 Dec;121(12):2672-8.
2. Alobid I, Antón E, Armengot M, et al. SEAIC-SEORL. Consensus Document on Nasal Polyposis. POLINA Project. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21 Suppl 1:1-58.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464.
4. Fokkens W, Van Der Lans R, Reitsma S. Dupilumab for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Expert Opin Biol Ther*. 2021 May;21(5):575-85.
5. Rimmer J, Hellings P, Lund VJ, et al. European position paper on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology*. 2019 Jul 25;57(Suppl S28):1-41.
6. Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, et al. Minimal clinically important difference for the 22-item Sinonasal Outcome Test in medically managed patients with chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol*. 2018 Oct;43(5):1328-34.
7. Luk LJ, Steele TO, Mace JC, et al. Health Utility Outcomes in Patients Undergoing Medical Management for Chronic Rhinosinusitis: A Prospective Multiinstitutional Study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 Nov;5(11):1018-27.

8. Alobid I, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J. Chronic rhinosinusitis and nasal polyps: the role of generic and specific questionnaires on assessing its impact on patient's quality of life. *Allergy*. 2008 Oct;63(10):1267-79.
9. Rudmik L, Hopkins C, Peters A, et al. Patient-reported outcome measures for adult chronic rhinosinusitis: A systematic review and quality assessment. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Dec;136(6):1532-40.e2.
10. Hopkins C, Rudmik L, Lund VJ. The predictive value of the preoperative Sinonasal Outcome Test-22 score in patients undergoing endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015 Aug;125(8):1779-84.
11. Hopkins C, Hettige R, Soni-Jaiswal A, et al. CHronic Rhinosinusitis Outcome MEasures (CHROME), developing a core outcome set for trials of interventions in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018 Mar 1;56(1):22-32.
12. Lourijssen ES, Fokkens WJ, Reitsma S. Direct and indirect costs of adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*. 2020 Jun 1;58(3):213-7.
13. Klonaris D, Doulaptsi M, Karatzanis A, et al. Assessing quality of life and burden of disease in chronic rhinosinusitis: a review. *Rhinology online*. 2019;2:6-13.
14. Khan A, Huynh TMT, Vandeplas G, et al. The GALEN rhinosinusitis cohort: chronic rhinosinusitis with nasal polyps affects health-related quality of life. *Rhinology*. 2019 Oct 1;57(5):343-51.
15. Chung JH, Lee YJ, Kang TW, et al. Altered Quality of Life and Psychological Health (SCL-90-R) in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015 Aug;124(8):663-70.
16. Värendh M, Johannisson A, Hrubos-Strøm H, et al. Sleep quality improves with endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Rhinology*. 2017 Mar 1;55(1):45-52.
17. Mahdavinia M, Schleimer RP, Keshavarzian A. Sleep disruption in chronic rhinosinusitis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017 May;15(5):457-65.
18. Patel ZM, Thamboo A, Rudmik L, et al. Surgical therapy vs continued medical therapy for medically refractory chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017 Feb;7(2):119-27.
19. Schlosser RJ, Smith TL, Mace J, et al. Asthma quality of life and control after sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2017 Mar;72(3):483-91.
20. Bhattacharyya N, Villeneuve S, Joish VN, et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Laryngoscope*. 2019 Sep;129(9):1969-75.
21. Caulley L, Thavorn K, Rudmik L, et al. Direct costs of adult chronic rhinosinusitis by using 4 methods of estimation: Results of the US Medical Expenditure Panel Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Dec;136(6):1517-22.
22. Wahid NW, Smith R, Clark A, et al. The socioeconomic cost of chronic rhinosinusitis study. *Rhinology*. 2020 Apr 1;58(2):112-25.
23. Vandenplas O, Vinnikov D, Blanc PD, et al. Impact of Rhinitis on Work Productivity: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jul-Aug 2018;6(4):1274-86.e9.
24. Yip J, Vescan AD, Witterick IJ, et al. The personal financial burden of chronic rhinosinusitis: A Canadian perspective. *Am J Rhinol Allergy*. 2017 Jul 1;31(4):216-21.
25. Bhattacharyya N. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. Jan-Feb 2003;17(1):27-32.

26. Chowdhury NI, Mace JC, Smith TL, et al. What drives productivity loss in chronic rhinosinusitis? A SNOT-22 subdomain analysis. *Laryngoscope*. 2018 Jan;128(1):23-30.
27. Scangas GA, Wu AW, Ting JY, et al. Cost Utility Analysis of Dupilumab Versus Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Laryngoscope*. 2021 Jan;131(1):E26-E33.
28. Scangas GA, Remenschneider AK, Su BM, et al. The impact of asthma on the cost effectiveness of surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017 Nov;7(11):1035-44.
29. Scangas GA, Remenschneider AK, Su BM, et al. Cost utility analysis of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2017 Jan;127(1):29-37.

CAPÍTULO 8

Comorbilidades

Es importante reconocer y tratar adecuadamente las comorbilidades que pueden incidir sobre el curso, la gravedad y el control de la RSCcPN¹.

II

8.1 Rinitis alérgica (RA)

La RA es la comorbilidad más prevalente de la RSCcPN, con datos contradictorios tanto en esta como en la RSCsPN²⁻⁴.

II

La presencia de pólipos en la RA es similar a la de la población general. En la RA muy evolucionada pueden apreciarse pólipos aislados en el cornete medio que constituyen una entidad diferenciada de la RSCcPN tanto por la presencia de atopia (83 vs. 34%) como de RSC (10 vs. 100%)⁵.

II

Los estudios correlacionan la atopia con la RSCcPN, con la RSFA y con la EACC^{1,6}. La EACC es un proceso eosinofílico relacionado con la sensibilización a aeroalérgenos, localizado en las zonas nasales centrales (cornetes medio y superior y tabique nasal superior)⁷.

II

La elevada prevalencia de atopia puede complicar la valoración de la sensibilización a los aeroalérgenos en la RSCcPN, sobre todo en el caso de aeroalérgenos perennes. La sensibilización asintomática no se correlaciona con la gravedad ni con la recurrencia de RSCcPN^{2,8}.

II

Al realizar un estudio alergológico se valora la relevancia clínica con la posibilidad de tratar la inflamación alérgica nasosinusal^{2,3,8,9}.

IV

La inmunoterapia con alérgenos (ITA) es eficaz en la RA^{2,9}.

I

Aunque solo un estudio prospectivo ha evaluado su beneficio en pacientes con RA y RSC, la ITA no ha demostrado su eficacia en la RSCcPN¹⁰.

II

8.2 Rinitis no alérgica eosinofílica

La rinitis no alérgica eosinofílica cursa con eosinofilia nasal en pacientes no atópicos² con un endotipo inflamatorio de tipo 2. No suele encontrarse entre las comorbilidades más frecuentes, pero podría ser el estadio inicial de una RSCcPN⁴.

IV

8.3 Asma bronquial

El asma constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de RSCcPN, con una fuerte asociación en adultos¹¹⁻¹³.

II

El asma que acompaña a la RSCcPN suele ser de inicio tardío, no atópica, con mayor gravedad, peor control, más exacerbaciones y reducción en la CdV¹³. En asma grave hasta el 43% puede presentar RSCcPN^{14,15}, con mayor duración de los síntomas nasales y número de cirugías nasosinusales.

II

8.4 Hipersensibilidad a los AINE

En la hipersensibilidad a los AINE aparecen síntomas nasales y/o bronquiales agudos tras la administración de cualquier antiinflamatorio inhibidor de la ciclooxigenasa 1 (COX-1)⁹.

II

La comorbilidad con la RSCcPN puede llegar al 26% con cifras muy variables en los diferentes fenotipos: 3,3% en RSCsPN, 9,6% en RSCcPN y hasta un 40% en el subgrupo de RSFA^{1,15}.

En pacientes con EREA, la patología nasosinusal es más grave, hay mayor recurrencia tras cirugía y coexiste un asma más grave y de peor control^{11,16,17}.

III

Además de la evitación de los AINE inhibidores de la COX-1, los pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con antagonistas de los receptores de los leucotrienos o el uso de biológicos¹¹.

I

El tratamiento con ácido acetil salicílico (AAS), tras realizar desensibilización, es una opción en el manejo de pacientes con EREA¹⁷. En nuestro entorno, se recomienda en los pacientes con EREA que precisen tratamiento antiinflamatorio crónico o antiagregante plaquetario¹⁸.

I

8.5 EPOC y bronquiectasias

Entre el 22 y el 50% de los pacientes con EPOC presentan RSC^{19,20}.

IV

El 45-77% de los pacientes con bronquiectasias tiene RSC, si bien solo el 3-4% de los pacientes con RSC padecen bronquiectasias²¹.

IV

Los pacientes con RSCcPN padecen más bronquiectasias si sufren también asma²².

II

8.6 Fibrosis quística (FQ)

La RSC aparece en el 100% de los pacientes con FQ y la RSCcPN en el 65-70%, con un endotipo de inflamación tipo 1²³ (ver capítulo 14).

II

8.7 Discinesia ciliar primaria (DCP)

La DCP es una causa hereditaria de bronquiectasias con una prevalencia del 25% de las bronquiectasias del niño y del 1-13% de las del adulto²⁴. El óxido nítrico nasal es útil, pero la biopsia nasal es necesaria para el estudio morfológico, funcional y genético de los cilios²⁵.

II

Los lavados con suero salino son beneficiosos y el uso de azitromicina evita las recaídas de RSC. La CENS puede ser efectiva en mejorar el pronóstico pulmonar²⁶.

I

8.8 Rinosinusitis fúngica (RSF)

Los hongos son la causa de la RSF, pudiendo presentarse de forma aguda, subaguda o crónica²⁷⁻²⁹. Sin embargo, en muchas RSC se ha hablado del papel de los hongos no como factor causal, sino como elemento patológico asociado, especialmente en el endotipo 2³⁰.

I

8.9 Rinosinusitis fúngica alérgica (RSFA)

La RSFA representa alrededor del 5-10% de la RSC. Es un subgrupo de RSCcPN que cursa con la presencia de mucina eosinofílica y gran cantidad de hifas fúngicas no invasivas en los senos nasales, con una hipersensibilidad de tipo 1 frente a hongos⁹. Los hallazgos radiológicos a menudo son unilaterales, con opacificación completa y expansión a los tejidos blandos de los senos paranasales³¹.

II

La asociación con asma (leve)⁹ es elevada (73,3%) y con alta probabilidad de presentar intolerancia a AINE¹.

II

La CENS es la opción terapéutica más eficaz³². Hay pocas evidencias acerca del uso de antifúngicos tópicos o sistémicos³⁴. Los corticoides sistémicos preoperatorios y los tópicos poscirugía podrían reducir la recurrencia, que suele ser más alta que en otras formas de RSC³².

II

La ITA es una opción posoperatoria³⁴.

IV

8.10 Vasculitis: GEPA

La GEPA (anteriormente síndrome de Churg-Strauss) es una vasculitis que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre, cursa con asma y eosinofilia periférica. El diagnóstico de GEPA se basa en la combinación de datos clínicos, radiológicos y de laboratorio. La biopsia confirma la presencia de granulomas y la infiltración tisular por eosinófilos. En la fase inicial es habitual que haya asma, RA y RSCcPN^{35,36}. La eosinofilia es muy frecuente y los anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos (ANCA) son positivos en el 30-47% de los pacientes; generalmente son p-ANCA (MPO-ANCA). La base del tratamiento son los corticoides asociados o no a otros fármacos inmunosupresores. El mepolizumab ha demostrado su eficacia en enfermedad recurrente-remite o refractaria³⁷. Se han publicado experiencias con rituximab en formas refractarias^{38,39}, pero no hay estudios controlados.

II

Recomendaciones

8.1 Es importante valorar la comorbilidad de la RSCcPN con otros procesos respiratorios o sistémicos.	A
8.2 En RSCcPN se aconseja realizar un estudio alergológico y evaluar la relevancia clínica con un tratamiento específico de la RA sintomática.	A
8.3 Se recomienda evitar de los AINE inhibidores de la COX-1 en el fenotipo de EREA.	A
8.4 Se recomienda el cribado de bronquiectasias en los pacientes con RSCcPN.	A
8.5 En la RSCcPN se recomienda fenotipificación para establecer la existencia de RSF o de RSFA.	A
8.6 En los pacientes con RSCcPN y asma grave no controlada se recomienda el cribado de GEPA.	A

Bibliografía

1. Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respir Res*. 2018 Jun 27;19(1):129.
2. Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018 Feb;8(2):108-352.
3. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014 Feb;4(2):93-103.
4. Chen S, Zhou A, Emmanuel B, et al. Systematic literature review of the epidemiology and clinical burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Curr Med Res Opin*. 2020 Nov;36(11):1897-911.
5. Brunner JP, Jawad BA, McCoul ED. Polypoid change of the middle turbinate and paranasal sinus polyposis are distinct entities. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Sep;157(3):519-23.
6. Marcus S, Schertzer J, Roland LT, et al. Central compartment atopic disease: prevalence of allergy and asthma compared with other subtypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Feb;10(2):183-9.
7. DelGaudio JM, Levy JM, Wise SK. Central compartment involvement in aspirin-exacerbated respiratory disease: the role of allergy and previous sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019 Sep;9(9):1017-22.
8. Li QC, Cheng KJ, Wang F, et al. Role of atopy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: does an atopic condition affect the severity and recurrence of disease? *J Laryngol Otol*. 2016 Jul;130(7):640-4.
9. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464.
10. Li J, Kang H, Hong S, et al. Effect of Postoperative Specific Immunotherapy Combined with Nasal Irrigation on Chronic Rhinosinusitis with Allergic Rhinitis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2021 Aug 7;20(4):432-40.
11. Alobid I, Álvarez Rodríguez C, Blanco Aparicio M, et al. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). 5.1. Madrid: Luzán 5 Health Consulting; 2021.
12. Chen YT, Chien C-Y, Tai SY, et al. Asthma associated with chronic rhinosinusitis: a population-based study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016 Dec;6(12):1284-93.
13. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in Adults and Its Association with Chronic Rhinosinusitis: The GA2LEN Survey in Europe. *Allergy*. 2012 Jan;67(1):91-8.
14. Castillo JA, Plaza V, Rodrigo G, et al. Nasal polyps, aspirin sensitivity, and late onset asthma are crucial to identify severe asthma. *Clin Transl Allergy*. 2015;5(Suppl 2):03.
15. Bachert C, Bhattacharyya N, Desrosiers M, et al. Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Asthma Allergy*. 2021 Feb 11;14:127-34.
16. Castillo JA, Picado C, Plaza V, et al. Aspirin Sensitivity as a Clinical Marker for Severe Asthma and United Airway Disease. *Chest*. 2014 Mar 1;145(3):17A.
17. Kowalski ML, Agache I, Bavek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2019 Jan;74(1):28-39.
18. Castillo Vizuete JA, Sastre J, Del Cuvillo Bernal A, et al. Rinitis, poliposis nasal y su relación con el asma. *Arch Bronconeumol*. 2019 Mar;55(3):146-55.

19. Arndal E, Sørensen AL, Lapperre TS, et al. Chronic rhinosinusitis in COPD: A prevalent but unrecognized comorbidity impacting health related quality of life. *Respir Med*. 2020 Sep;171:106092.
20. Øie MR, Dahlslett SB, Sue-Chu M, et al. Rhinosinusitis without nasal polyps in COPD. *ERJ Open Res*. 2020 Jul 6;6(2):00015-2020.
21. Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, et al. United airways again: high prevalence of rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectasis. *Allergy*. 2009 May;64(5):790-7.
22. Handley E, Nicolson CH, Hew M, et al. Prevalence and Clinical Implications of Chronic Rhinosinusitis in People with Bronchiectasis: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jul-Aug 2019;7(6):2004-12.e1.
23. Krajewska J, Zub K, Słowikowski A, et al. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a review of therapeutic options. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022 Jan;279(1):1-24.
24. Shoemark A, Harman K. Primary Ciliary Dyskinesia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021 Aug;42(4):537-48.
25. Zawawi F, Shapiro AJ, Dell S, et al. Otolaryngology Manifestations of Primary Ciliary Dyskinesia: A Multicenter Study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Jun 22:1945998211019320.
26. Dunsy K, Menezes M, Ferkol TW. Advances in the Diagnosis and Treatment of Primary Ciliary Dyskinesia: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Jun 17;147(8):753-9.
27. Deutsch PG, Whittaker J, Prasad S. Invasive and Non-Invasive Fungal Rhinosinusitis-A Review and Update of the Evidence. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jun 28;55(7):319.
28. Singh AK, Gupta P, Verma N, et al. Fungal Rhinosinusitis: Microbiological and Histopathological Perspective. *J Clin Diagn Res*. 2017 Jul;11(7):DC10-12.
29. Ma C, Ryan MW, Marple BF, et al. Fungal sinusitis: a spectrum of disease. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021 May;11(5):935-7.
30. Grayson JW, Hopkins C, Mori E, et al. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis Beyond Polyps vs No Polyps: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Sep 1;146(9):831-8.
31. Roland LT, Marcus S, Schertzer JS, et al. Computed Tomography Findings Can Help Identify Different Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyp Phenotypes. *Am J Rhinol Allergy*. 2020 Sep;34(5):679-85.
32. Dykewicz MS, Rodrigues JM, Slavin RG. Allergic fungal rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Aug;142(2):341-51.
33. Head K, Sharp S, Chong LY, et al. Topical and systemic antifungal therapy for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Sep 10;9(9):CD012453.
34. Helman SN, Barrow E, Edwards T, et al. The role of allergic rhinitis in chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020 May;40(2):201-14.
35. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015 Apr;14(4):341-8.
36. Low CM, Keogh KA, Saba ES, et al. Chronic rhinosinusitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: clinical presentation and antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Feb;10(2):217-22.
37. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergy Clin Immunol*. 2019 Jun;143(6):2170-7.
38. Cottin V, Khouatra C, Dubost R, et al. Persistent airflow obstruction in asthma of patients with Churg-Strauss syndrome and long-term follow-up. *Allergy*. 2009 Apr;64(4):589-95.
39. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):396-401.

CAPÍTULO 9

Vía respiratoria única

9.1 Concepto y epidemiología de la vía respiratoria única

La desregulación de la mucosa respiratoria (nasal y bronquial) puede originar enfermedades inflamatorias crónicas de las vías respiratorias (EICVA). Esto se resume en la expresión “vía respiratoria única” (VRU)¹.

El 40% de los adultos con asma grave tienen RSC² y el 50% de los que tienen RSCcPN padecen asma. El 30-40% de los individuos con rinitis crónica sufren asma, mientras que el 80% de los asmáticos presenta síntomas nasales crónicos³.

9.2 Endofenotipos de la enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias

9.2.1 Endofenotipo alérgico

Se define por la presencia de síntomas respiratorios (nasales y/o bronquiales) tras la exposición a alérgenos en un paciente que presenta sensibilización de tipo I mediada por IgE frente a esos mismos aeroalérgenos. El patrón inflamatorio en el endofenotipo alérgico puede ser eosinofílico. Los vínculos entre la RA y el asma alérgica (AA) son los más estrechos⁴. Varios subendofenotipos pueden ser incluidos en este grupo.

Enfermedad atópica del compartimento central

Es una RSCcPN con afectación de la mucosa etmoidal y sensibilización clínicamente relevante a un alérgeno⁵. No obstante, los vínculos de esta entidad con el AA no están bien establecidos.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Es un subfenotipo grave de AA. Algunos pacientes con RSC sufren una alteración nasosinusal similar, denominada RSFA⁶. No obstante, la asociación entre ambas patologías no es tan estrecha y la RSFA puede estar ocasionada por hongos distintos del *Aspergillus fumigatus*, lo que es excepcional a nivel bronquial.

II

Alergia respiratoria local (reactividad nasal y bronquial específica de alérgeno en ausencia de atopia)

Este subfenotipo^{7,8} requiere de la realización de provocaciones nasales y bronquiales con alérgeno.

III

9.2.2 Endofenotipo eosinofílico no alérgico

Se define por la presencia de eosinofilia local. Puede existir atopia, pero los pacientes no experimentan síntomas al exponerse a los aeroalérgenos. Existe una asociación entre la RSC y el asma eosinofílica en ausencia de alergia³. Representa el 10-15% de los casos de asma y el 80% de los casos de RSCcPN^{2,3}. Dentro de este endofenotipo destaca la EREA por su mayor gravedad⁹.

III

9.3 Abordaje diagnóstico de la VRU

9.3.1 Historia clínica

Datos como la estacionalidad, la gravedad y los desencadenantes de los síntomas, el momento de inicio de la enfermedad y de su evolución ayudan al diagnóstico³. La alteración del olfato es un síntoma clave de la EICVA.

I

9.3.2 Exploración física

La auscultación pulmonar puede apoyar al diagnóstico de asma, pero no es definitiva. La endoscopia nasal, junto con la historia clínica, son las principales herramientas diagnósticas de la RSC².

II

9.3.3 Tomografía computarizada

La TC de tórax es una herramienta útil para el diagnóstico diferencial. Además, esta prueba de imagen es fundamental para la identificación de ABPA⁶. La TC de senos no suele ser necesaria para el diagnóstico de RSC, salvo en los casos en los que la endoscopia nasal no resulte concluyente².

II

9.3.4 Test de olfato

Es importante medir la función olfatoria mediante olfatometría y/o escalas y cuestionarios (ver capítulo 6).

Ia

9.3.5 Citología nasal y esputo inducido

La citología nasal permite establecer el patrón inflamatorio y predecir la respuesta a los corticosteroides intranasales (CIN)^{1,2}. Del mismo modo, el análisis del tipo y la frecuencia de granulocitos en una muestra de esputo inducido permite identificar los casos de asma eosinofílica, neutrofílica o paucigranulocítica, predecir la respuesta a los corticoides inhalados y guiar la selección de fármacos biológicos en algunos pacientes con asma grave no controlada^{1,8}. No obstante, ninguna de estas pruebas permite diferenciar entre el endofenotipo alérgico y el eosinofílico no alérgico.

II

9.3.6 Fracción exhalada de óxido nítrico

Es útil en el diagnóstico del asma y en la evaluación de la adherencia a los corticoides inhalados, siendo además un biomarcador de inflamación tipo 2 en las vías respiratorias¹⁰.

I

9.3.7 Fracción nasal de óxido nítrico

Su utilidad es menos clara (ver capítulo 5).

IV

9.3.8 Eosinófilos en sangre periférica e IgE total en suero

Existe una correlación entre la infiltración eosinofílica tisular y la eosinofilia periférica en la EICVA¹¹. Aunque la identificación celular en la citología nasal y el esputo presenta mejor sensibilidad y especificidad, la medición de eosinófilos periféricos se considera una herramienta válida¹¹. No obstante, no está claro cuál es el punto de corte óptimo, habiéndose propuesto valores como 150, 300 o 400 células/microlitro. Esta medición sirve también para establecer la indicación de los fármacos biológicos.

II

Por otra parte, la IgE total en suero no diferencia entre inflamación eosinofílica alérgica y no alérgica. Una IgE total sérica por encima de 100 UI/ml en pacientes con EICVA se considera sugerente de inflamación tipo 2¹².

IV

9.3.9 Estudio alergológico

El estudio tiene dos pasos:

- En primer lugar, se deben realizar pruebas de alergia¹³.

Las pruebas intraepidérmicas se prefieren sobre la IgE específica sérica, dado que son más sensibles, rápidas y con menor coste¹⁴.

- Una vez identificadas las sensibilizaciones mediadas por IgE es necesario correlacionarlas con los datos clínicos¹⁵.

La relevancia clínica de las sensibilizaciones a veces solo puede ser establecida mediante provocaciones con alérgeno¹⁶.

El test de provocación nasal con alérgenos (TPNA) es una prueba segura y reproducible que cuenta, además, con protocolos clínicos estandarizados y puntos de corte de positividad¹⁷. No obstante, el TPNA no puede ser realizado en RSCcPN grave.

Por su parte, el test de provocación bronquial con alérgenos (TPBA) se considera una herramienta de investigación¹⁷.

La correlación entre el resultado del TPNA y el TPBA en pacientes atópicos con rinitis y asma es $> 80\%^{8,18}$, lo que sugiere que el TPNA es una herramienta útil.

9.3.10 Provocación con AAS, acetilsalicilato de lisina (L-ASA) o ketorolaco

Una historia de varias reacciones respiratorias tras la toma de inhibidores de la COX-1 de distinto grupo farmacológico en pacientes con asma y RSC es suficiente para establecer el diagnóstico de EREA¹⁹.

Cuando no se da esta circunstancia, la provocación con AINE confirma el diagnóstico. La provocación oral con AAS se considera el patrón oro, pero es un procedimiento no exento de riesgo, por lo que no puede hacerse en pacientes con asma grave no controlada¹⁹.

La provocación nasal y bronquial con L-ASA o ketorolaco constituyen alternativas más seguras, presentando además una sensibilidad y especificidad adecuada¹⁹.

9.4 Marcadores clínicos de gravedad de la EICVA

Uno de los signos más sugestivos de RSCcPN es la alteración del olfato, especialmente cuando es completa (anosmia).

I

La RSCcPN y el asma eosinofílica no alérgica son frecuentemente comórbidas y comparten un inicio tardío de la enfermedad³.

I

Se ha considerado que el asma de inicio tardío es una categoría heterogénea que solo tiene en común la ausencia de alergia. En este grupo coexisten patologías con intensa inflamación eosinofílica y otras con infiltrado neutrofílico o sin infiltrado inflamatorio aparente³.

III

En el fenotipo eosinofílico existe indicación de fármacos biológicos cuando los corticoides y las medicaciones inhaladas no controlan la enfermedad, mientras que los pacientes con ausencia de inflamación de tipo 2 presentan una pobre respuesta a los corticoides inhalados y no cumplen con los criterios para el empleo de fármacos biológicos³.

I

Es importante tener en cuenta que el inicio tardío de la enfermedad, la EREA y la presencia de RSCcPN se asocian con asma grave²⁰.

I

La sensibilización a alérgenos perennes, como los epitelios de animales, los hongos y los ácaros inducen, en general, fenotipos de RA y AA más graves que los pólenes estacionales³.

I

Por otra parte, la hipersensibilidad a los AINE en la EREA se relaciona con la gravedad tanto de la RSC como del asma eosinofílica no alérgica²¹. En este sentido, suele indicar un estadio evolucionado de la enfermedad, apareciendo en pacientes con RSCcPN y asma preexistentes⁹.

II

9.5 Interrelación clínica de las vías superiores e inferiores. Implicaciones terapéuticas

La presencia de RA y rinitis no alérgica (RNA) multiplica por 4 y por 3, respectivamente, el riesgo de desarrollar asma²². Además, la presencia de rinitis crónica de cualquier fenotipo multiplica por 3 el riesgo de hiperreactividad bronquial y esta relación es directamente proporcional a la persistencia y gravedad de los síntomas nasales²³. Por otra parte, la existencia de atopía constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo tanto de RA como de AA (aumento del riesgo entre 4-20 veces dependiendo del alérgeno)²².

I

La exploración nasal de los pacientes con asma sin rinitis a menudo revela signos inflamatorios nasales, mientras que el TPNA en pacientes con RA sin asma induce un descenso del calibre nasal y bronquial junto con una inflamación eosinofílica y una activación endotelial detectable en el lavado broncoalveolar y nasal²⁴.

III

Por otra parte, el grado de control de la RA influye sobre el grado de control del AA²⁵. Un peor control del asma se correlaciona con una peor puntuación radiológica identificable en la TC de senos²⁶. Del mismo modo, el control de la enfermedad nasal mejora la función pulmonar y la calidad de vida de los asmáticos²⁷.

II

Por todo ello, se hace necesario un abordaje terapéutico integral de la EICVA. El tratamiento convencional debe perseguir el control de la inflamación de toda la vía respiratoria. En los pacientes con endofenotipo alérgico hay que considerar medidas de evitación alérgica e ITA²⁸.

I

Cuando exista indicación de un fármaco biológico para el asma o la RSCcPN se debe valorar la presencia y gravedad de inflamación en toda la vía respiratoria²⁸.

III

9.6 Manejo multidisciplinar

La interconexión fisiopatológica entre las mucosas nasosinusal y bronquial hace necesario el trabajo conjunto de los especialistas en Alergología, Neumología y Otorrinolaringología²⁹.

IV

Finalmente, el manejo de la EICVA debe involucrar a los médicos de Atención Primaria y a la Farmacia Comunitaria³⁰.

IV

Recomendaciones

9.1 En todo paciente asmático debe investigarse la presencia de RA o RNA y/o RSC; especialmente en asma no controlada.	A
9.2 En todo paciente con rinitis/RSC debe investigarse la presencia de síntomas de la vía respiratoria inferior, sobre todo de asma.	A
9.3 Se debe realizar el diagnóstico de RA mediante pruebas de atopia (intraepidérmicas y de IgE específica sérica frente a alérgenos clínicamente relevantes). En algunos casos puede ser necesaria la provocación nasal con alérgenos.	A

9.4 El diagnóstico de RSC debe realizarse mediante síntomas nasales (incluyendo la pérdida del olfato), endoscopia nasal y/o TC nasosinusal.	A
9.5 Se recomienda administrar un tratamiento integral, ya que la falta de tratamiento de una rinitis/RSC se asocia a mal control del asma y viceversa.	B
9.6 En RSCcPN con o sin asma debe evaluarse la presencia de marcadores clínicos de gravedad de la inflamación tipo 2 como la comorbilidad con asma, el inicio tardío de la enfermedad, la pérdida de olfato, la EREA, la corticodependencia o la recidiva posquirúrgica.	C
9.7 El tratamiento integral de la VRU requiere de un abordaje multidisciplinar (otorrinolaringólogos, alergólogos y neumólogos).	D

Bibliografía

1. Castillo Vizuite JA, Sastre J, Del Cuvillo Bernal A, et al. Asthma, rhinitis, and nasal polyp multimorbidities. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2019 Mar;55(3):146-55.
2. Bachert C, Marple B, Schlosser RJ, et al. Adult chronic rhinosinusitis. Nat Rev Dis Primers. 2020 Oct 29;6(1):86.
3. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, et al. Asthma. Nature Rev Dis Primers. 2015 Sep 10;1(1):15025.
4. Navarro AM, Delgado J, Muñoz-Cano RM, et al.; Behalf of the ARD Study Group. Allergic respiratory disease (ARD), setting forth the basics: proposals of an expert consensus report. Clin Transl Allergy; 2017 May 18;7:16.
5. Steehler AJ, Vuncannon JR, Wise SK, et al. Central compartment atopic disease: outcomes compared with other subtypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Int Forum Allergy Rhinol. 2021 Nov;11(11):1549-56.
6. Wardlaw AJ, Rick E-M, Ozyigit LP, et al. New Perspectives in the Diagnosis and Management of Allergic Fungal Airway Disease. J Asthma Allergy. 2021 May 25;14:557-73.
7. Testera-Montes A, Salas M, Palomares F, et al. Local Respiratory Allergy: From Rhinitis Phenotype to Disease Spectrum. Front Immunol. 2021 Jun 2;12:691964.
8. Eguiluz-Gracia I, Palomares F, Salas M, et al. Precision Medicine in House Dust Mite-Driven Allergic Asthma. J Clin Med. 2020 Nov 26;9(12):3827.
9. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy. 2020 Mar;75(3):561-75.
10. Chung KF. Increasing utility of FeNO as a biomarker of type-2 inflammation in severe asthma. Lancet Respir Med. 2021 Oct;9(10):1083-4.
11. Hastie AT, Moore WC, Li H, et al. Biomarker surrogates do not accurately predict sputum eosinophils and neutrophils percentages in asthmatic subjects. J Allergy Clin Immunol. 2013 Jul;132(1):72-80.
12. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2017 Sep 7;377(10):936-46.

13. Roberts G, Ollert M, Aalberse R, et al. A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests. *Allergy*. 2016 Nov;71(11):1540-51.
14. Bossuyt X, Van Hoeyveld E, Ceuppens JL. Value-added reporting of specific IgE. *Allergy*. 2016 Nov;71(11):1644.
15. Agache I, Bilò M, Braunstahl GJ, et al. In vivo diagnosis of allergic diseases--allergen provocation tests. *Allergy*. 2015 Apr;70(4):355-65.
16. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sánchez MC, et al. Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(1):1-12.
17. Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, González M, et al. Safety and reproducibility of nasal allergen challenge. *Allergy*. 2019 Jun;74(6):1125-34.
18. Fischl A, Eckrich J, Passlack V, et al. Comparison of bronchial and nasal allergen provocation in children and adolescents with bronchial asthma and house dust mite sensitization. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020 Feb;31(2):143-9.
19. Izquierdo-Domínguez A, Bobolea I, Doña I, et al. Statement of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology on Provocation Tests With Aspirin/Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):1-13.
20. Castillo JA, Plaza V, Rodrigo G, et al. Nasal polyps, aspirin sensitivity, and late onset asthma are crucial to identify severe asthma. [clinicaltrials.gov id: nct01513837](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/nct01513837). *Clin Transl Allergy*. 2015;5(Suppl 2):O3.
21. Castillo J, Picado C, Plaza V, et al. Aspirin Sensitivity as a Clinical Marker for Severe Asthma and United Airway Disease. *Chest*. 2014 March 1;145(3):17A.
22. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*. 2008 Sep 20;372(9643):1049-57.
23. Ciprandi G, Cirillo I, Signori A. Impact of allergic rhinitis on bronchi: an 8-year follow-up study. *Am J Rhinol Allergy*. Mar-Apr 2011;25(2):e72-6.
24. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, et al. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Mar;107(3):469-76.
25. Clarworthy J, Price D, Ryan D, et al. The value of self-report assessment of adherence, rhinitis and smoking in relation to asthma control. *Prim Care Respir J*. 2009 Dec;18(4):300-5.
26. Castillo JA, Plaza V, Rodrigo G, et al. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps and rhinitis in adult asthma. Frequency distribution and relationship with asthma control and severity (the IRIS-ASMA study). *Eur Respir J*. 2013;42(Suppl 57):3448.
27. Belhassen M, Demoly P, Bloch-Morot E, et al. Costs of perennial allergic rhinitis and allergic asthma increase with severity and poor disease control. *Allergy*. 2017 June;72(6):948-58.
28. Alobid I, Álvarez Rodríguez C, Blanco Aparicio M, et al. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). 5.1. Madrid: Luzán 5 Health Consulting; 2021.
29. Daniels L, Barker S, Chang YS, et al. Harmonizing allergy care-integrated care pathways and multidisciplinary approaches. *World Allergy Organ J*. 2021 Sep 25;14(10):100584.
30. Sánchez-Solares J, Delgado-Dolset MI, Mera-Berriatua L, et al. Respiratory allergies with no associated food allergy disrupt oral mucosa integrity. *Allergy*. 2019 Nov;74(11):2261-5.



PARTE II

Tratamiento



CAPÍTULO 10

Objetivos del tratamiento, control y definición de la respuesta al tratamiento

10.1 Objetivos del tratamiento de la RSCcPN

Los objetivos del tratamiento de la RSCcPN consisten en reducir los síntomas, disminuir la frecuencia y gravedad de las agudizaciones y mejorar la CdV. Se deben alcanzar tanto los beneficios a corto plazo (control de la enfermedad) como los objetivos a medio y largo plazo (reducción de recidivas)^{1,2}.

Ib

El síntoma que mejor se correlaciona con la gravedad y el grado de inflamación es la pérdida de olfato^{3,4}.

III

El objetivo del tratamiento es evitar la necesidad de realizar CENS o evitar la recurrencia tras su realización con los mínimos efectos secundarios posibles⁵.

II

La identificación del endotipo de RSCcPN es uno de los objetivos que permite seleccionar entre las diferentes opciones terapéuticas^{6,7}.

Ib

No se ha logrado hasta la fecha el objetivo de identificar predictores de respuesta terapéutica a anticuerpos monoclonales en los endotipos T2 de la RSCcPN⁸⁻¹².

I

Otro objetivo del tratamiento de la RSCcPN es mejorar el control clínico y funcional del asma concomitante¹³⁻¹⁵.

II

El tratamiento quirúrgico/biológico debería realizarse en los casos en los que los otros tratamientos médicos no logran el control adecuado de la enfermedad¹⁶.

II

10.2 Control de la RSCcPN

Hasta un 40% de los pacientes con RSC presentan un mal control de la enfermedad^{17,18}.

La Guía POLINA recomienda incluir los siguientes criterios para definir el control de la RSCcPN: la gravedad de la enfermedad (EVA 0-10 cm), pérdida del olfato (EVA 0-10 cm), afectación de CdV (SNOT-22), exploración endoscópica nasal, uso de corticoides sistémicos en último año y la necesidad de realizar cirugía (Tabla 10.1).

Tabla 10.1 Criterios POLINA para el control de la RSCcPN

	Controlada (todos los siguientes)	Parcialmente controlada (al menos 1)	No controlada (3 o más)
Gravedad de la enfermedad (0-10 cm)	EVA 0-3	EVA > 3-7	EVA > 7-10
Pérdida del olfato (0-10 cm)	EVA 0-3	EVA > 3-7	EVA > 7-10
Afectación de la calidad de vida (SNOT-22) (0-110)	8-20	> 20-50	> 50
Tamaño de los pólipos nasales por endoscopia (0-8)	Puntuación máxima 1 por fosa	Puntuación total < 5	Puntuación total ≥ 5
Uso de corticoides sistémicos en el último año	No	1-2 ciclos cortos ^a	> 2 ciclos cortos ^a
Necesidad de cirugía ^b	No	No	Sí

EVA: escala visual analógica. RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales. SNOT: Sino-Nasal Outcome Test 22.

^a Ciclos cortos desde 5 días a dosis 0,5-1 mg/kg/día.

^b Cirugía endoscópica nasosinusal con apertura de senos paranasales afectados.

Fuente: elaboración propia.

Para la medición del control de los síntomas se aceptan escalas semicualitativas entre 0 y 3 (0 = ausencia, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = grave) para cada síntoma o síntomas de forma global¹⁹.

El control de la pérdida de olfato se puede medir mediante instrumentos diseñados para este fin (ver capítulo 6).

El control de la RSCcPN se clasifica en tres categorías: controlada, parcialmente controlada y no controlada (Tabla 10.1).

IV

El grado de control varía en función del método utilizado para su medición. Los estudios comparativos de la medida de control según los criterios de la guía EPOS 2012²⁰ y la medida de síntomas globales mediante EVA y SNOT-22 mostraron diferencias significativas²¹.

III

La definición de exacerbación de la RSC se basa en la necesidad de tratamiento con corticoides durante ≥ 3 días consecutivos o un mínimo de 5 días no consecutivos a dosis de 0,5-1 mg/kg^{19,22}.

IV

10.3 Definición de respuesta al tratamiento

Para medir la respuesta al tratamiento se aconseja utilizar puntuaciones de valoración individual o global de las molestias nasales, utilizando una EVA o una puntuación semicualitativa, así como un registro de exacerbaciones y la medición del SNOT-22^{9,20}.

IV

La alteración del olfato se ha propuesto como síntoma guía para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con RSCcPN¹⁹.

IV

Una puntuación endoscópica ≥ 5 podría ser suficiente para definir una falta de respuesta e indicar el tratamiento biológico en pacientes en los que una CENS resultó insuficiente y que presentan síntomas (EVA > 7 y/o SNOT-22 > 50) a pesar de tratamiento con CIN (ver capítulo 13).

IV

Los ensayos clínicos utilizan distintos criterios para valorar la respuesta a biológicos, que incluyen el uso de SNOT-22, puntuaciones endoscópicas (Lund-Kennedy) y preguntas adicionales para evaluar la necesidad de un tratamiento sistémico o la progresión a cirugía y los efectos secundarios del tratamiento, frecuencia de síntomas e impacto en las actividades²³.

IV

Las aplicaciones de *mobile health* (mHealth) que incorporan estos instrumentos pueden ser útiles en la valoración de la respuesta^{24,25}. Además, la aplicación Mobile Airways Sentinel Network (MASK) ha sido validada en español²⁶.

III

El papel de la TC en la valoración de la respuesta no está claro, ya que presenta una moderada correlación con la endoscopia, baja con los síntomas (EVA) y no correlaciona con la CdV²⁷.

IV

La valoración de la respuesta a los 6 meses de la administración de un biológico se basa en los resultados de los ensayos clínicos, que han demostrado que la mayoría de los pacientes alcanzaba una reducción de los pólipos y de los síntomas en las primeras 8-12 semanas, con una reducción adicional a las 24 semanas^{28,29}.

II

La Guía POLINA considera 6 meses para valorar la respuesta a los biológicos (ver capítulo 13).

IV

Si el grado de respuesta parcial es valorado por el paciente como beneficioso se aconseja mantener el tratamiento durante 12 meses más¹⁹.

No existen biomarcadores fiables que puedan predecir la respuesta a los biológicos en la RSCcPN^{9,10,19}.

III

Recomendaciones

10.1 Se recomienda utilizar los siguientes criterios para definir el control de la RSCcPN: la gravedad de la enfermedad, la pérdida del olfato, la afectación de la CdV, la exploración endoscópica nasal, el uso de corticoides sistémicos en los últimos años y la necesidad de realizar cirugía.	B
10.2 Se recomienda clasificar el control de la RSC en tres categorías: bien controlada, parcialmente controlada y no controlada.	B
10.3 Se recomienda registrar el número de exacerbaciones de RSCcPN que requieren tratamiento con corticoides sistémicos y/o antibióticos.	B
10.4 Se recomienda el uso de endoscopia nasal, pero no la realización sistemática de pruebas de imagen (TC de senos) para medir el control de la RSCcPN.	B
10.5 Se aconseja medir la respuesta al tratamiento utilizando el descenso de escalón de gravedad, la reducción de la puntuación de síntomas, la afectación de la CdV, la disminución del requerimiento de corticoides y/o cirugía.	B
10.6 Se aconseja incorporar herramientas de mHealth para la medición del control de la RSCcPN.	B

Bibliografía

1. Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, et al. Topical steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD006549.
2. Rudmik L, Smith TL. Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011 Jun;11(3):247-52.
3. Doty RL, Mishra A. Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2001 Mar;111(3):409-23.
4. Cardesín A, Alobid I, Benítez P, et al. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology*. 2006 Mar;44(1):83-9.
5. Muraro A, Fokkens WJ, Pietikainen S, et al. European symposium on precision medicine in allergy and airways diseases: report of the European Union parliament symposium (October 14, 2015). *Rhinology*. 2015 Dec 1;53(4):303-7.
6. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 May;137(5):1449-56.e4.
7. Bachert C, Zhang N, Hellings PW, et al. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 May;141(5):1543-51.
8. Rudmik L, Hopkins C, Peters A, et al. Patient-reported outcome measures for adult chronic rhinosinusitis: A systematic review and quality assessment. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Dec 1;136(6):1532-40.e2.
9. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct 1;140(4):1024-31.e14.
10. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet (London, England)*. 2019 Nov 2;394(10209):1638-50.
11. De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, et al. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy*. 2017 Jul 12;7:22.
12. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Nov-Dec 2019;7(8):2812-20.e3.
13. Vashishta R, Soler ZM, Nguyen SA, et al. A systematic review and meta-analysis of asthma outcomes following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013 Oct;3(10):788-94.
14. Cao Y, Hong H, Sun Y, et al. The effects of endoscopic sinus surgery on pulmonary function in chronic rhinosinusitis patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019 May 1;276(5):1405-11.
15. Ehnhage A, Olsson P, Kölbeck KG, et al. One year after endoscopic sinus surgery in polyposis: asthma, olfaction, and quality-of-life outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 May;146(5):834-41.
16. Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, et al. Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD006991.
17. Van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy*. 2017 Feb 1;72(2):282-90.

18. Lilja MJ, Koskinen A, Virkkula P, et al. Factors Affecting the Control of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Comparison in Patients With or Without NERD. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2021 Apr 26;12:21526567211003844.
19. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464.
20. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012 Mar;50(1):1-12.
21. Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, et al. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PLoS One*. 2018 Feb 5;13(2):e0192330.
22. Bachert C, Han JK, Wagenmann M, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: definitions and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jan;147(1):29-36.
23. Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J, et al. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Sep 17;S0091-6749(21)01393-2.
24. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. *Rhinology*. 2018 Sep;56(3):209-15.
25. Caimmi D, Baiz N, Tanno LK, et al. Validation of the MASK-rhinitis visual analogue scale on smartphone screens to assess allergic rhinitis control. *Clin Exp Allergy*. 2017 Dec;47(12):1526-33.
26. Sastre J, del Cuvillo A, Colás C, et al. Validation of the MASK-air app for assessment of allergic rhinitis. *Allergy*. 2020 Nov;75(11):2958-61.
27. Stankiewicz JA, Chow JM. Nasal endoscopy and the definition and diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Jun;126(6):623-7.
28. Castillo JA, Plaza V, Rodrigo G, et al. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps and rhinitis in adult asthma. Frequency distribution and relationship with asthma control and severity (the IRIS-ASMA study). *Eur Respir J*. 2013;42(Suppl7):3448.
29. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Sep;146(3):595-605.

CAPÍTULO 11

Tratamiento médico apropiado

11.1 Corticoides intranasales y sistémicos y lavados nasales

11.1.1 Corticoides intranasales (CIN)

Los CIN son el tratamiento médico de elección en primera línea para la RSCcPN¹⁻⁴.

IV

Los CIN tienen efectos beneficiosos sobre los síntomas, la reducción del tamaño de los pólipos y la prevención de recidivas tras la cirugía⁵.

Ib

Existen CIN de primera generación (dipropionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, budesonida) y de segunda generación (ciclesonida, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona, furoato de mometasona) (Tabla 11.1). Las formas furoato (mometasona y fluticasona) tienen menor absorción sistémica^{6,7}.

Ib

También se ha probado la eficacia de diferentes métodos o dispositivos de liberación de corticoides (gotas, *spray*, nebulizadores, aerosoles, irrigaciones/lavados, *exhalation delivery systems*)^{8,9}. Otro trabajo ha probado una formulación en espuma de acetónido de triamcinolona/carboximetilcelulosa en exacerbaciones tras la CENS¹⁰.

III

Los CIN han mostrado un efecto positivo sobre los cuestionarios específicos y genéricos de CdV. Ahora bien, aunque el tamaño del efecto es estadísticamente significativo no alcanza la mínima diferencia clínicamente relevante^{11,12}. Independientemente de los tipos de CIN, estos mejoran los síntomas y el porcentaje de pacientes respondedores. Se obtiene un mayor efecto sobre los síntomas cuando se han utilizado dosis superiores a las habituales, pero sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa³.

Ia

Tabla 11.1. Corticoides intranasales de uso habitual en el tratamiento de la RSCcPN y dosis recomendada en la ficha técnica

Corticoide intranasal	Dosis por pulsación	Dosis habitual recomendada	Dosis total diaria ^a
Budesonida (suspensión para pulverización nasal) ¹³	50-100 µg	2 pulverizaciones en cada fosa nasal 2 veces al día	200-400 µg ^b
Dipropionato de beclometasona (suspensión para pulverización nasal) ¹⁴	50 µg	2 pulverizaciones en cada fosa nasal 1 o 2 veces al día	200-400 µg
Propionato de fluticasona (gotas nasales en suspensión) ¹⁵	400 µg	½ ampolla en cada fosa nasal, 1 o 2 veces al día	400-800 µg
Furoato de mometasona (suspensión para pulverización nasal) ¹⁶	50 µg	2 pulverizaciones en cada fosa nasal, 1 o 2 veces al día	200-400 µg ^c

RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales.

Fuente: Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) [Internet]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

^aLa dosis más alta indicada en la columna corresponde a la dosis de inicio, y la dosis más baja a la dosis de mantenimiento tras la respuesta inicial, mientras que en el pie de tabla se indica la dosis máxima a utilizar en caso de falta de respuesta inicial. Para una información más detallada, se recomienda consultar las respectivas fichas técnicas autorizadas de cada producto. ^bEn el tratamiento de los pólipos nasales, se puede incrementar la dosis hasta 800 µg al día (2 pulverizaciones de 100 µg en cada fosa nasal dos veces al día).

^cSi el control no es adecuado a las 6 semanas con 200 µg al día, se puede aumentar la dosis a un máximo de 400 µg al día (2 pulverizaciones en cada fosa nasal 2 veces al día).

En cuanto a la duración del tratamiento, se han realizado estudios que comprenden periodos generalmente de 12 semanas o más, pero cuando se comparó el efecto sobre los síntomas de los diferentes regímenes de CIN frente al placebo no hubo diferencias entre los de más de 12 semanas frente a los de menos, ni en síntomas ni en porcentaje de respondedores³.

Existen estudios que comparan diferentes formas de administración con la misma molécula. Se ha comparado el *spray* nasal frente a gotas, irrigación, aerosol o Turbuhaler®, mostrando mejores resultados con las gotas¹⁷ y la irrigación¹⁸ frente al *spray* nasal. La administración del CIN mediante irrigación consigue mayor distribución del fármaco en la mucosa¹⁹, pero no muestra diferencias en CdV frente al placebo.

Respecto a los efectos adversos, se ha descrito un incremento de epistaxis en comparación con el placebo. Algunos estudios han comunicado úlceras de tabique nasal e, incluso, efectos sobre el eje cortico-suprarrenal, sin haberse demostrado insuficiencia suprarrenal¹⁸. No se ha observado un incremento de la presión intraocular o aparición de cataratas²⁰. Una adecuada aplicación del CIN minimiza los efectos secundarios y mejora la eficacia.

Ib

Ib

11.1.2 Corticoides sistémicos

En la estrategia de tratamiento de la RSCcPN se puede incluir un ciclo de corticoides orales como tratamiento adicional^{20,21} o antes de considerar cirugía²², aunque no está aún determinada qué dosis o duración de tratamiento es más adecuada.

Ia

Los corticoides sistémicos en pauta corta (7-21 días) asociados^{23,24} o no a CIN²⁵⁻²⁹ mejoran de forma transitoria los síntomas y reducen el tamaño de los pólipos.

Ia

Los corticoides sistémicos perioperatorios mejoran el lecho quirúrgico de forma transitoria, con efecto máximo a las 2 semanas³⁰.

II

Los corticoides sistémicos en el posoperatorio no parecen tener efecto en la CdV, no mejoran los síntomas a los 3-6 meses de la cirugía^{31,32} y la endoscopia nasal solo mejora en pacientes con RSCcPN no eosinofílica.

II

11.1.3 Corticoides orales

Al terminar el ciclo corto de corticoides orales (2-3 semanas) se evidencia una mejoría de los síntomas y CdV que no se mantiene a los 3-6 meses³³. La Guía POLINA recomienda 1-2 ciclos cortos (desde 5 días a dosis 0,5-1 mg /kg/día) al año.

Ia

Los corticoides orales en pauta corta para el tratamiento de la RSCcPN son seguros y los efectos adversos más frecuentes son insomnio, alteración del carácter o molestias gastrointestinales. En pacientes con diabetes *mellitus*, la glucemia puede incrementarse, por lo que los niveles de glucosa en sangre deben monitorizarse, ajustando la dosis de antidiabéticos orales o de insulina en caso necesario³⁴. Otro efecto adverso frecuente es osteoporosis a largo plazo³⁵.

IV

Los corticoides orales mejoran el olfato en pacientes con RSCcPN³⁶.

Ia

La administración de corticoides orales antes de la cirugía mejora la visibilidad del campo quirúrgico, aunque no influye en la pérdida de sangre³⁷.

II

Cuando la pérdida de olfato responde a corticoides orales la recuperación del olfato después de la cirugía es más probable³⁸.

II

11.1.4 Lavados nasales

Los lavados nasales con solución salina isotónica tienen eficacia en la RSCcPN³⁹⁻⁴³, aunque no hay datos suficientes para demostrar que un gran volumen sea más eficaz que un aerosol nasal.

Ib

La adición de xilitol^{44,45}, hialuronato de sodio⁴⁶ y xiloglucano⁴⁷ a la irrigación con solución salina nasal puede tener un efecto positivo.

II

11.2 Antihistamínicos, antibióticos, antileucotrienos, desensibilización a aspirina, fármacos no recomendados y otros contraindicados

11.2.1 Antihistamínicos

Tratamiento con antihistamínicos en pacientes con RSC

El efecto de los antihistamínicos (AH₁) orales de segunda generación o intranasales en la RSCcPN no ha sido suficientemente evaluado. Los estudios realizados muestran que el tratamiento con AH₁ orales de segunda generación (cetirizina y loratadina) no es efectivo para reducir los síntomas ni el TPN. Sin embargo pueden ser de utilidad en RSCcPN asociada a alergia respiratoria^{48,49}.

II

11.2.2 Antibióticos

Tratamiento con antibióticos a corto plazo (menos de 4 semanas) en pacientes con RSC

No se sabe con certeza si el uso de un curso corto de antibióticos tiene un impacto sobre la RSC, ni en pacientes con exacerbaciones agudas en comparación con el placebo^{50,51}.

Ib

Un estudio con pocos pacientes obtuvo resultados significativos con claritromicina a altas dosis en relación con la administración de este antibiótico a dosis bajas⁵².

II

Tratamiento con antibióticos a largo plazo (más de 4 semanas) en pacientes con RSC

No se ha demostrado ninguna diferencia en el uso de macrólidos a largo plazo en comparación con placebo en pacientes con RSC^{53,54}.

Ib

Hay pocos estudios que sugieren que los macrólidos podrían ser más eficaces en los pacientes con IgE baja⁵³.

II

El uso de azitromicina podría ser eficaz en el grupo de pacientes con EREA⁵⁵.

II

No se han demostrado diferencias en la adición de macrólidos a largo plazo al tratamiento con CIN, aunque en un ensayo clínico se concluyó que el tratamiento con azitromicina puede ser efectivo para mejorar la CdV^{56,57}.

Ib

No se ha demostrado que el uso de macrólidos a largo plazo sea más eficaz que la cirugía en el tratamiento de la RSC⁵⁸⁻⁶¹.

II

Se ha demostrado que algunos macrólidos usados a largo plazo pueden ocasionar efectos secundarios potencialmente graves a dosis normales (toxicidad cardíaca)⁶²⁻⁶⁴.

Ib

Tratamiento con antibióticos tópicos en pacientes con RSC

Los antibióticos tópicos no parecen ser más eficaces que el placebo para mejorar los síntomas en los pacientes con RSC. Sin embargo, puede haber una mejoría clínicamente no relevante de los síntomas, SNOT-22 y la puntuación endoscópica en comparación con los antibióticos orales⁶⁵⁻⁶⁷.

Ib

Los lavados nasales de alto volumen con mupirocina parecen capaces de erradicar *Staphylococcus aureus*⁶⁸⁻⁷⁰.

II

Para la erradicación, la nebulización tópica de antibióticos parece ser más eficaz que el tratamiento oral, sobre todo en pacientes con RSCcPN en los que se empleen tratamientos dirigidos por cultivo⁷¹.

II

Tratamiento con antibióticos intravenosos en pacientes con RSC

No hay estudios aleatorios que evalúen la eficacia de los antibióticos intravenosos en la RSC. Solo hay una serie de casos no controlados que informan una mejoría significativa de los síntomas cuando la antibioterapia oral o la cirugía fracasan⁷².

IV

Tratamiento profiláctico con antibióticos tras cirugía endoscópica de RSC

Se ha evaluado el uso profiláctico de antibióticos tras una CENS. Se ha mostrado efectivo el uso de claritromicina o azitromicina en bajas dosis, sobre todo en el subgrupo sin eosinofilia tisular (en el primer caso) o sin EREA (en el segundo)⁷³⁻⁷⁶.

Ib

11.2.3 Antileucotrienos

Antileucotrienos en el tratamiento de la RSCcPN

Se dispone de datos limitados sobre la eficacia de los antileucotrienos (principalmente montelukast) en la RSCcPN^{21,77,78}.

Ib

Hay pocas evidencias de que sea efectiva la asociación de montelukast al tratamiento con CIN⁷⁹⁻⁸¹.

Ib

11.2.4 Desensibilización a AINE

La desensibilización con aspirina o AAS en pacientes con EREA produce un periodo refractario de nuevas exacerbaciones y de mejoría clínica de 24 a 72 horas de duración⁸²⁻⁸⁴. Ello ha permitido desarrollar diferentes protocolos de desensibilización y tratamiento posdesensibilización con AINE (TPDA).

Ia

El TPDA con aspirina por vía oral en la EREA y la RSCcPN ha demostrado ser un tratamiento efectivo, con mejoría del SNOT-22, los síntomas nasales y el volumen espirado forzado en el 1 segundo (FEV₁)⁸⁵⁻⁹¹, aunque supone permanecer con tratamiento diario con AAS a altas dosis y, cada vez que se suspende, volver a realizar la desensibilización de nuevo.

Ib

El TPDA se asocia con eventos adversos (fundamentalmente gastrointestinales) en el 0-34% de los casos^{83,87}.

Ib

El TPDA con acetilsalicilato de lisina o lisina-aspirina (L-ASA) no ha demostrado ser un tratamiento efectivo en pacientes con EREA y RSCcPN^{92,93}.

II

Las dietas bajas en salicilatos parecen mostrar una mayor mejoría de la puntuación endoscópica nasosinusal (Lund-Kennedy Score) y de los síntomas en pacientes con EREA y RSCcPN que la dieta normal⁹⁴⁻⁹⁶.

Ib

11.2.5 Otros tratamientos médicos

Los tratamientos antifúngicos locales y sistémicos no tienen un efecto positivo sobre la RSC⁹⁷⁻¹⁰³.

Ia

Los datos sobre el efecto de los agentes mucoactivos en la RSC son muy limitados. El único estudio realizado mostró un porcentaje significativamente mayor de pacientes con respuesta eficaz y una mejora de las características de la secreción nasal a las 12 semanas^{104,105}.

Ib

Aunque las terapias con probióticos son teóricamente prometedoras, los dos estudios realizados hasta ahora no mostraron ninguna diferencia en comparación con el placebo^{106,107}.

Ib

El uso de hierbas medicinales para el tratamiento de la RSC se ha evaluado en algunos estudios de baja calidad y ha mostrado efectos favorables en la puntuación de síntomas^{108,109}.

Ib

Hay algunos indicios de que el verapamilo podría tener efectos antiinflamatorios. Un estudio piloto muy pequeño ha mostrado una mejora significativa de la CdV, la

Ib

puntuación endoscópica y de la TC del verapamilo oral respecto al placebo. Hay algunos indicios de que la furosemida tópica podría tener un efecto beneficioso sobre los síntomas y signos de la RSCcPN. En general, la calidad de la evidencia para el verapamilo oral y la furosemida tópica es muy baja²¹.

Dos pequeños estudios han evaluado la eficacia de la capsaicina. La capsaicina mostró una disminución significativa de la obstrucción nasal y de la puntuación endoscópica, aunque los resultados sobre otros síntomas, como la rino-rrea y la pérdida de olfato, no son significativos o no se han comunicado^{110,111}.

Se ha estudiado el efecto del omeprazol en pacientes con RSC, sin observarse diferencias entre grupo activo y control¹¹².

Dos estudios de fototerapia en la RSC han mostrado resultados variables. En un estudio no se apreció ningún efecto. El otro (con fototerapia además de CIN) mostró una reducción significativa en la NOSE, los síntomas nasales, el olfato y la puntuación endoscópica en el grupo de fototerapia y no en el grupo de CIN^{113,114}.

Recomendaciones

11.1 Se recomienda el uso de CIN como primera línea de tratamiento en la RSCcPN por su eficacia y seguridad, ya que mejoran los parámetros clínicos y reducen el TPN (por endoscopia).	A
11.2 No se han demostrado diferencias entre distintas moléculas de CIN, ni a mayores dosis ni según el dispositivo de administración, por lo que no existen diferencias que permitan priorizar su elección.	A
11.3 Se recomienda el uso de los CIN administrados tras la CENS para prevenir recidivas.	A
11.4 Los corticoides sistémicos en pauta corta pueden utilizarse en el tratamiento de la RSCcPN, aunque su efecto es transitorio.	A
11.5 Los corticoides sistémicos pueden tener efectos adversos significativos. Se recomienda valorar el beneficio a corto plazo frente a la pérdida de masa ósea a largo plazo.	D
11.6 Es recomendable la utilización de corticoides sistémicos perioperatorios para mejorar el olfato y la visualización del campo quirúrgico de forma transitoria.	B
11.7 Se recomienda el uso de lavados nasales en el tratamiento de la RSCcPN.	A

11.8 El tratamiento con antihistamínicos podría ser una opción únicamente en pacientes con RSC y RA asociada.	A
11.9 No se recomienda el uso de ciclos de antibióticos en pacientes con RSC. La falta de evidencia y de seguridad a largo plazo desaconseja el uso prolongado de macrólidos a dosis convencionales en el tratamiento de la RSC. El uso de macrólidos a bajas dosis podría ser útil en pacientes seleccionados.	B
11.10 No se recomienda el uso de antileucotrienos en los pacientes con RSCcPN.	A
11.11 A pesar de la eficacia de la desensibilización con aspirina en la EREA y en la RSCcPN en la mejora de la CdV, los síntomas y la función pulmonar, en la práctica su uso es excepcional debido al riesgo/beneficio.	B
11.12 No se recomienda el tratamiento TPDA con acetil salicilato de lisina nasal para pacientes con EREA y RSCcPN, por la limitada evidencia disponible, la elevada tasa de abandono de los pacientes y la falta de efecto terapéutico demostrada.	B
11.13 Basándose en los datos disponibles, no se recomienda el uso de agentes mucoactivos, probióticos, fototerapia, inhibidores de la bomba de protones, verapamilo, furosemida o hierbas medicinales en la RSC.	B

Bibliografía

1. Alobid I, Antón E, Armengot M, et al.; Rhinoconjunctivitis Committee; Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology; Rhinology and Allergy Commission; Spanish Society of Otorhinolaryngology. SEAIC-SEORL. Consensus Document on Nasal Polyposis. POLINA Project. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21 Suppl 1:1-58.
2. Castillo Vizuet JA, Sastre J, Del Cuvillo Bernal A, et al. Asthma, rhinitis, and nasal polyp multimorbidities. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2019 Mar 1;55(3):146-55.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. Rhinology. 2020 Apr 1;58(2):82-111.
4. Plaza V (coord). GEMA 5.1. Guía Española para el Manejo del Asma. Madrid: Luzán 5; 2021.
5. Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, et al. Topical steroids for nasal polyps. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD006549.
6. Bonsmann U, Bachert C, Delank KW, et al. Presence of fluticasone propionate on human nasal mucosal surface and in human nasal tissue over a period of 24 h after intranasal application. Allergy. 2001 Jun;56(6):532-5.
7. Valotis A, Neukam K, Elert O, et al. Human receptor kinetics, tissue binding affinity, and stability of mometasone furoate. J Pharm Sci. 2004 May;93(5):1337-50.
8. Thomas WW 3rd, Harvey RJ, Rudmik L, et al. Distribution of topical agents to the paranasal sinuses: an evidence-based review with recommendations. Int Forum Allergy Rhinol. 2013 Sep;3(9):691-703.

9. Palmer JN, Jacobson KW, Messina JC, et al. EXHANCE-12: 1-year study of the exhalation delivery system with fluticasone (EDS-FLU) in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018 Jun 1;8(8):869-76.
10. Chaudhry AL, Chaaban MR, Ranganath NK, et al. Topical triamcinolone acetonide/carboxymethylcellulose foam for acute exacerbations of chronic rhinosinusitis/nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy*. Jul-Aug 2014;28(4):341-4.
11. Hopkins C, Rudmik L, Lund VJ. The predictive value of the preoperative Sinonasal Outcome Test-22 score in patients undergoing endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015 Aug 1;125(8):1779-84.
12. Chong LY, Head K, Hopkins C, et al. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 26;4(4):CD011996.
13. Ficha técnica de Budesonida Alcon® 50 y 100 microgramos (µg)/dosis. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60537/FT_60537.html
14. Ficha técnica de Beclo-Rino® (beclometasona dipropionato) 50 microgramos/aplicación suspensión para pulverización nasal. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/54529/FT_54529.html
15. Ficha técnica de Flixonase® (propionato de fluticasona) 400 microgramos, gotas nasales en suspensión. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/62771/FT_62771.pdf
16. Ficha técnica de Nasonex® (mometasona furoato). Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61905/FT_61905.html
17. Demirel T, Orhan KS, Keleş N, et al. Comparison of the efficacy of nasal drop and nasal spray applications of fluticasone propionate in nasal polyps. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2008;18(1):1-6.
18. Harvey RJ, Snidvongs K, Kalish LH, et al. Corticosteroid nasal irrigations are more effective than simple sprays in a randomized double-blinded placebo-controlled trial for chronic rhinosinusitis after sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018 Apr;8(4):461-70.
19. Harvey RJ, Goddard JC, Wise SK, et al. Effects of endoscopic sinus surgery and delivery device on cadaver sinus irrigation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Jul;139(1):137-42.
20. Ahmadi N, Snidvongs K, Kalish L, et al. Intranasal corticosteroids do not affect intraocular pressure or lens opacity: a systematic review of controlled trials. *Rhinology*. 2015 Dec;53(4):290-302.
21. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464.
22. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016 Feb;6 Suppl 1:S22-209.
23. Kirtsreesakul V, Wongsritrang K, Ruttanaphol S. Does oral prednisolone increase the efficacy of subsequent nasal steroids in treating nasal polyposis? *Am J Rhinol Allergy*. Nov-Dec 2012;26(6):455-62.
24. Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011 Mar 1;154(5):293-302.
25. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 May;125(5):1069-76.e4.

26. Ecevit MC, Erdag TK, Dogan E, et al. Effect of steroids for nasal polypsis surgery: A placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope*. 2015 Sep;125(9):2041-5.
27. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polypsis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jul;118(1):128-33.
28. Zhang Y, Lou H, Wang Y, et al. Comparison of Corticosteroids by 3 Approaches to the Treatment of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019 Jul;11(4):482-97.
29. Xu Z, Luo X, Xu L, et al. Effect of short-course glucocorticoid application on patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *World Allergy Organ J*. 2020 Jun 11;13(6):100131.
30. Wright ED, Agrawal S. Impact of perioperative systemic steroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: Evaluation with the novel Perioperative Sinus Endoscopy (POSE) scoring system. *Laryngoscope*. 2007 Nov;117(11 Pt 2 Suppl 115):1-28.
31. Dautremont JF, Mechor B, Rudmik L. The role of immediate postoperative systemic corticosteroids when utilizing a steroid-eluting spacer following sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Apr;150(4):689-95.
32. Shen KH, Wang YH, Hsu TW, et al. Differential effects of postoperative oral corticosteroid on eosinophilic vs. non-eosinophilic CRSwNP subtypes. *Am J Otolaryngol*. Jan-Feb 2019;40(1):22-9.
33. Head K, Chong LY, Hopkins C, et al. Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. *Cochrane database Syst Rev*. 2016 Apr 26;4(4):CD011992.
34. Richards RN. Side effects of short-term oral corticosteroids. *J Cutan Med Surg*. Mar-Apr 2008;12(2):77-81.
35. Hox V, Lourijsen E, Jordens A, et al. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. *Clin Transl Allergy*. 2020 Jan 3;10:1.
36. Banglawala SM, Oyer SL, Lohia S, et al. Olfactory outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polypsis after medical treatments: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014 Dec 1;4(12):986-94.
37. Sieskiewicz A, Olszewska E, Rogowski M, et al. Preoperative corticosteroid oral therapy and intraoperative bleeding during functional endoscopic sinus surgery in patients with severe nasal polypsis: a preliminary investigation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006 Jul;115(7):490-4.
38. Bogdanov V, Walliczek-Dworschak U, Whitcroft KL, et al. Response to Glucocorticosteroids Predicts Olfactory Outcome After ESS in Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2020 Jul;130(7): 1616-21.
39. Giotakis AI, Karow EM, Scheithauer MO, et al. Saline irrigations following sinus surgery - a controlled, single blinded, randomized trial. *Rhinology*. 2016 Dec 1;54(4):302-10.
40. Jiang RS, Liang KL, Wu SH, et al. Electrolyzed acid water nasal irrigation after functional endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy*. Mar-Apr 2014;28(2):176-81.
41. Freeman SRM, Sivayoham ESG, Jepson K, et al. A preliminary randomised controlled trial evaluating the efficacy of saline douching following endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol*. 2008 Oct;33(5):462-5.
42. Liang KL, Su MC, Tseng HC, et al. Impact of pulsatile nasal irrigation on the prognosis of functional endoscopic sinus surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Apr;37(2):148-53.
43. Pinto JM, Elwany S, Baroody FM, et al. Effects of saline sprays on symptoms after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. Mar-Apr 2006;20(2):191-6.
44. Lin L, Tang X, Wei J, et al. Xylitol nasal irrigation in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol*. Jul-Aug 2017;38(4):383-9.

45. Weissman JD, Fernandez F, Hwang PH. Xylitol nasal irrigation in the management of chronic rhinosinusitis: a pilot study. *Laryngoscope*. 2011 Nov;121(11):2468-72.
46. Cantone E, Iengo M. Effect of sodium hyaluronate added to topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy*. 2016 Sep 2;30(5):340-3.
47. Passali D, Fiorella R, Camaioni A, et al. [Glucan solution nasal spray vs saline in the treatment of chronic rhinosinusitis: a multi-centric double blind randomised clinical trial]. *Clin Ter*. Mar-Apr 2007;158(2):139-45.
48. Muñoz del Castillo F, Jurado-Ramos A, Fernández-Conde BL, et al. Allergenic profile of nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(2):110-6.
49. Haye R, Aanesen J, Burtin B, et al. The effect of cetirizine on symptoms and signs of nasal polyposis. *J Laryngol Otol*. 1998 Nov;112(11):1042-6.
50. Sabino HAC, Valera FCP, Aragon DC, et al. Amoxicillin-clavulanate for patients with acute exacerbation of chronic rhinosinusitis: a prospective, double-blinded, placebo-controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017 Feb 1;7(2):135-42.
51. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 May;125(5):1069-76.e4.
52. Fan Y, Xu R, Hong H, et al. High and low doses of clarithromycin treatment are associated with different clinical efficacies and immunomodulatory properties in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol*. 2014 Mar 12;128(3):236-41.
53. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006 Feb;116(2):189-93.
54. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, et al. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2011 Nov 1;66(11):1457-68.
55. De Oliveira IS, Guimaraes AF, Pêgas GFA, et al. Azithromycin for chronic eosinophilic rhinosinusitis with nasal polyp: a placebo-controlled trial. *Rhinology*. 2020 Dec 1;58(6):610-7.
56. Haxel BR, Clemens M, Karaiskaki N, et al. Controlled trial for long-term low-dose erythromycin after sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015 May 1;125(5):1048-55.
57. Amali A, Saedi B, Rahavi-Ezabadi S, et al. Long-term postoperative azithromycin in patients with chronic rhinosinusitis: A randomized clinical trial. *Am J Rhinol Allergy*. Nov-Dec 2015;29(6):421-4.
58. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope*. 2004 May;114(5):923-30.
59. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G, et al. Impact of chronic rhinosinusitis therapy on quality of life: a prospective randomized controlled trial. *Rhinology*. 2010 Sep 1;48(3):305-11.
60. Perić A, Baletić N, Milojević M, et al. Effects of Preoperative Clarithromycin Administration in Patients with Nasal Polyposis. *West Indian Med J*. 2014 Dec;63(7):721-7.
61. Cornett E, Novitch MB, Kaye AD, et al. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. *Postgrad Med*. 2017 Sep;129(7):715-24.
62. Mosholder AD, Lee J-Y, Zhou EH, et al. Long-Term Risk of Acute Myocardial Infarction, Stroke, and Death With Outpatient Use of Clarithromycin: A Retrospective Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2018 Apr 1;187(4):786-92.
63. Winkel P, Hilden J, Hansen JF, et al. Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10 years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial. *Int J Cardiol*. 2015 Mar 1;182:459-65.

64. Wong AYS, Chan EW, Anand S, et al. Managing Cardiovascular Risk of Macrolides: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf.* 2017 Aug;40(8):663-77.
65. Sykes DA, Wilson R, Chan KL, et al. Relative importance of antibiotic and improved clearance in topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. A controlled study. *Lancet.* 1986 Aug 16;2(8503):359-60.
66. Desrosiers MY, Salas-Prato M. Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001 Sep;125(3):265-9.
67. Videler WJM, van Drunen CM, Reitsma JB, et al. Nebulized bacitracin/colimycin: a treatment option in recalcitrant chronic rhinosinusitis with *Staphylococcus aureus*? A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over pilot study. *Rhinology.* 2008 Jun;46(2):92-8.
68. Jervis-Bardy J, Boase S, Psaltis A, et al. A randomized trial of mupirocin sinonasal rinses versus saline in surgically recalcitrant staphylococcal chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2012 Oct 1;122(10):2148-53.
69. Rudmik L, Soler ZM. Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review. *JAMA.* 2015 Sep 1;314(9):926-39.
70. Kim JS, Kwon SH. Mupirocin in the Treatment of Staphylococcal Infections in Chronic Rhinosinusitis: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Dec 1;11(12):e0167369.
71. Shikani AH, Kourelis K, Alqudah MA, et al. Multimodality topical therapy for refractory chronic rhinosinusitis: our experience in thirteen patients with and twelve patients without nasal polyps. *Clin Otolaryngol.* 2013 Jun;38(3):254-8.
72. Anand V, Levine H, Friedman M, et al. Intravenous antibiotics for refractory rhinosinusitis in nonsurgical patients: preliminary findings of a prospective study. *Am J Rhinol.* Nov-Dec 2003;17(6):363-8.
73. Bonfils P, Escabasse V, Coste A, et al. Efficacy of tobramycin aerosol in nasal polyposis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2015 Jun 1;132(3):119-23.
74. Lehmann AE, Raquib AR, Siddiqi SH, et al. Prophylactic antibiotics after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled noninferiority clinical trial. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021 Jul 1;11(7):1047-55.
75. Lin CF, Wang MC, Merton AT, et al. Add-on effect of clarithromycin to oral steroids as post-operative therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomised controlled trial. *Rhinology.* 2020 Dec 1;58(6):550-8.
76. Maniakas A, Asmar MH, Renteria AE, et al. Azithromycin in high-risk, refractory chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery and corticosteroid irrigations: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021 Apr 1;11(4):747-54.
77. Pauli C, Fintelmann R, Klemens C, et al. [Polyposis nasi--improvement in quality of life by the influence of leukotrien receptor antagonists]. *Laryngorhinootologie.* 2007 Apr;86(4):282-6.
78. Schäper C, Noga O, Koch B, et al. Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(1):51-8.
79. Stewart RA, Ram B, Hamilton G, et al. Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Nov;139(5):682-7.
80. Suri A, Gupta R, Gupta N, et al. Montelukast as an adjunct to treatment of chronic rhinosinusitis with polyposis: A prospective randomized controlled trial. *JK Sci.* Jan-Mar 2015;17(1):92-5.

81. Van Gerven L, Langdon C, Cordero A, et al. Lack of long-term add-on effect by montelukast in postoperative chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps. *Laryngoscope*. 2018 Aug;128 (8):1743-51.
82. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jul-Aug 2017;5(4):1061-70.e3.
83. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2019 Jan;74(1):28-39.
84. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, et al. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol*. 1982 Jan;69(1 Pt 1):11-9.
85. Mortazavi N, Esmaeilzadeh H, Abbasinazari M, et al. Clinical and Immunological Efficacy of Aspirin Desensitization in Nasal Polyp Patients with Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Iran J Pharm Res*. 2017;16(4):1639-47.
86. Cooper T, Greig SR, Zhang H, et al. Objective and subjective sinonasal and pulmonary outcomes in aspirin desensitization therapy: A prospective cohort study. *Auris Nasus Larynx*. 2019 Aug 1;46(4):526-32.
87. Arshi S, Darougar S, Nabavi M, et al. The Effect of Aspirin on Moderate to Severe Asthmatic Patients with Aspirin Hypersensitivity, Chronic Rhinosinusitis, and Nasal Polyposis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2021 Jun 6;20(3):287-93.
88. Esmaeilzadeh H, Nabavi M, Aryan Z, et al. Aspirin desensitization for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Immunol*. 2015 Oct 1;160(2):349-57.
89. Świerczyńska-Krępa M, Sanak M, Bochenek G, et al. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Oct;134(4):883-90.
90. Fruth K, Pogorzelski B, Schmidtman I, et al. Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy*. 2013;68(5):659-65.
91. Forer B, Kivity S, Sade J, et al. Aspirin desensitization for ASA triad patients--prospective study of the rhinologist's perspective. *Rhinology*. 2011 Mar;49(1):95-9.
92. Pendolino AL, Scadding GK, Scarpa B, et al. A retrospective study on long-term efficacy of intranasal lysine-aspirin in controlling NSAID-exacerbated respiratory disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022 May;279(5):2473-84.
93. Parikh AA, Scadding GK. Intranasal lysine-aspirin in aspirin-sensitive nasal polyposis: a controlled trial. *Laryngoscope*. 2005 Aug;115(8):1385-90.
94. Laidlaw TM, Cahill KN, Cardet JC, et al. A trial of type 12 purinergic (P2Y12) receptor inhibition with prasugrel identifies a potentially distinct endotype of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan 1;143(1):316-24.e7.
95. Sommer DD, Hoffbauer S, Au M, et al. Treatment of aspirin exacerbated respiratory disease with a low salicylate diet: a pilot crossover study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Jan;152(1):42-7.
96. Sommer DD, Rotenberg BW, Sowerby LJ, et al. A novel treatment adjunct for aspirin exacerbated respiratory disease: the low-salicylate diet: a multicenter randomized control crossover trial. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016 Apr;6(4):385-91.
97. Hashemian F, Hashemian F, Molaali N, et al. Clinical effects of topical antifungal therapy in chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intranasal fluconazole. *EXCLI J*. 2016 Feb 5;15:95-102.

98. Weschta M, Rimek D, Formanek M, et al. Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, double-blind clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Jun; 113(6):1122-8.
99. Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Jan;115(1):125-31.
100. Ebbens FA, Scadding GK, Badia L, et al. Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Nov;118(5):1149-56.
101. Gerlinger I, Fittler A, Fónai F, et al. Postoperative application of amphotericin B nasal spray in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, with a review of the antifungal therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009 Jun;266(6):847-55.
102. Yousefi J, Akhavan A, Hoseini-Motlagh R, et al. Effect of Amphotericin B on Treatment of Chronic Rhinosinusitis: A Double-blind Randomized Clinical Trial. *Razavi Int J Med.* 2017 Dec;5(4):64550.
103. Jiang RS, Twu CW, Liang KL. Efficacy of nasal irrigation with 200 µg/mL amphotericin B after functional endoscopic sinus surgery: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018 Jan 1;8(1):41-8.
104. Majima Y, Kurono Y, Hirakawa K, et al. Efficacy of combined treatment with S-carboxymethyl-cysteine (carbocisteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp. *Auris Nasus Larynx.* 2012 Feb;39(1):38-47.
105. Hoza J, Salzman R, Starek I, et al. Efficacy and safety of erdosteine in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis - a pilot study. *Rhinology.* 2013 Jan 1;51(4):323-7.
106. Mukerji SS, Pynnonen MA, Kim HM, et al. Probiotics as adjunctive treatment for chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Feb;140(2):202-8.
107. Mårtensson A, Abolhalaj M, Lindstedt M, et al. Clinical efficacy of a topical lactic acid bacterial microbiome in chronic rhinosinusitis: A randomized controlled trial. *Laryngoscope Invest Otolaryngol.* 2017 Nov 8;2(6):410-6.
108. Jiang RS, Wu SH, Tsai CC, et al. Efficacy of Chinese herbal medicine compared with a macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy.* Jul-Aug 2012;26(4):293-7.
109. Liang KL, Su YC, Tsai CC, et al. Postoperative care with Chinese herbal medicine or amoxicillin after functional endoscopic sinus surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Rhinol Allergy.* May-Jun 2011;25(3):170-5.
110. Filiaci F, Zambetti G, Luce M, et al. Local treatment of nasal polyposis with capsaicin: preliminary findings. *Allergol Immunopathol (Madr).* Jan-Feb 1996;24(1):13-8.
111. Zheng C, Wang Z, Lacroix JS. Effect of intranasal treatment with capsaicin on the recurrence of polyps after polypectomy and ethmoidectomy. *Acta Otolaryngol.* 2000 Jan;120(1):62-6.
112. Anžić SA, Turkalj M, Župan A, et al. Eight weeks of omeprazole 20 mg significantly reduces both laryngopharyngeal reflux and comorbid chronic rhinosinusitis signs and symptoms: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Otolaryngol.* 2018 Apr;43(2):496-501.
113. Dulguerov N, Guinand N, Courvoisier D, et al. Rhinophototherapy in chronic rhinosinusitis: a double blind randomized placebo-controlled trial. *Rhinology.* 2017 Jan 1;55(2):106-12.
114. Kiricsi Á, Tiszlavicz L, Rázga Z, et al. Prospective, multicenter, randomized clinical study to evaluate the clinical efficacy and tolerability of long term mixed ultraviolet and visible light phototherapy in eosinophil nasal polyps. *J Photochem Photobiol B.* 2017 Nov;176:118-23.

CAPÍTULO 12

Tratamiento quirúrgico de la rinosinusitis crónica

12.1 Indicaciones

La CENS es el tratamiento de elección cuando la terapia médica adecuada no logra un control satisfactorio de la RSCcPN¹.

III

Un SNOT-22 ≥ 20 , a pesar del uso de CIN durante al menos 8 semanas, y de haber recibido al menos un ciclo corto de corticoides sistémicos, es el umbral mínimo requerido para indicar cirugía².

IV

La CENS se debe considerar cuando los pacientes precisan más de un ciclo de corticoides orales en 2 años para RSCcPN, 1 ciclo al año para RSCcPN/asma y 2 ciclos al año para EREA¹.

III

El retraso en la realización de CENS puede repercutir negativamente en la mejoría sintomática posquirúrgica y en la mejoría a largo plazo³.

II

12.2 Consideraciones prequirúrgicas

Antes de una CENS es necesario contar con una TC de senos que permita determinar la extensión de la patología e identificar las características anatómicas que podrían representar un riesgo de complicaciones³⁻⁵.

II

La TC de haz cónico (*cone beam*) es una alternativa rápida y eficiente a la TC convencional y genera una menor radiación⁶.

II

El uso prequirúrgico de CIN disminuye el sangrado intraoperatorio, reduce el tiempo de la cirugía y mejora la calidad del campo quirúrgico^{3,7}.

Ib

El uso de corticoides sistémicos mejora la visualización del campo quirúrgico y disminuye el tiempo quirúrgico⁸.

Ib

12.3 Tipo de cirugía

La CENS funcional es el procedimiento que se plantea en los pacientes sin cirugía previa³.

IV

La resección completa de la mucosa nasosinusal reduce la recurrencia en los pacientes con RSCcPN y asma⁹.

II

La cirugía de reinicio *reboot* con un Draf III está indicada en pacientes con mayor riesgo de recurrencia (asma, escala de Lund-Mackay > 16 y un *ostium* frontal < 4 mm)¹⁰.

III

La mucoplastia endonasal asociada a abordajes endoscópicos extensos favorece la cicatrización a corto plazo y mejora la CdV a medio plazo¹¹.

II

12.4 Tratamiento posquirúrgico

Las curas posoperatorias se asocian a un menor riesgo de sinequias a corto plazo. No existe suficiente evidencia sobre su impacto en la CdV ni en la recurrencia a largo plazo¹².

Ib

Los CIN han demostrado su efectividad para prevenir las recidivas y mejorar los resultados de la cirugía¹³.

Ib

Los implantes liberadores de corticoides colocados en el seno etmoidal o meatomedio ofrecen una penetración efectiva y mínimos efectos adversos¹⁴.

Ib

El taponamiento nasal absorbible empapado con corticoides es una alternativa más económica a los implantes y ha demostrado una mejoría en la exploración endoscópica en el posoperatorio¹⁵.

Ib

La utilización de lavados nasales con corticoides ha demostrado mejoría en la obstrucción nasal, en la escala de Lund-Mackay y en la inflamación posquirúrgica¹⁶.

Ib

Los corticoides sistémicos no aportan una mejoría significativa en el posoperatorio^{17,18}.

Ib

No existe evidencia suficiente en lo que respecta al uso de antibióticos posoperatorios¹⁹.

Ib

12.5 Evaluación de resultados

La valoración de la gravedad prequirúrgica de la RSCcPN (mediante SNOT-22) constituye un factor predictivo de mejoría posquirúrgica²⁰ y de necesidad de cirugía de revisión²¹.

II

Los pacientes con RSCcPN e hiposmia presentan mayor mejoría en la CdV tras la cirugía²².

II

La CENS mejora el olfato en pacientes con RSCcPN²³.

Ib

Las características endoscópicas de una fosa nasal tras una CENS exitosa incluyen: adecuada circulación mucosa, mucosa sana, mínimo edema y permeabilidad de todos los senos²⁴.

IV

12.6 Complicaciones

Las complicaciones mayores (fístula de líquido cefalorraquídeo, meningitis, complicaciones orbitarias y hemorragia) son muy raras en las cirugías primarias (0,36%) y en las cirugías de revisión (0,46%)²⁵.

III

Las complicaciones a largo plazo incluyen sinequias (4-35%) y mucocelos (25-35%)^{4,26}.

III

12.7 Recurrencia

El rango de recurrencia es muy variable (4-80%), con una media de 20%^{27,28}. Esto probablemente se debe a la variabilidad en el tiempo de seguimiento, las técnicas quirúrgicas, los tratamientos posquirúrgicos y la definición de recidiva (sintomática, endoscópica, radiológica). La recurrencia puede alcanzar el 100% de los asmáticos con inflamación de tipo 2 a largo plazo (12 años)²⁹. Arancibia y colaboradores fueron los primeros en definir el concepto de “recurrencia clínica” a largo plazo después de la CENS. Consideran recurrencia cuando el paciente presenta obstrucción nasal (mínimo 1 de 3) y la endoscopia demuestra al menos poliposis nasal GI²⁹.

II

La necesidad de cirugía de revisión depende de la intervención previa y del tratamiento médico posquirúrgico, siendo más elevada en la EREA^{27,30,31}.

II

Los factores de riesgo de recurrencia incluyen: niveles altos de IL-5²⁷, de eosinófilos en sangre, de eosinófilos en tejido²⁸, RSFA, asma, EREA y cirugía previa³².

Ib

12.8 Cirugía vs. biológicos

La CENS es más coste-efectiva que los tratamientos biológicos, incluso si la cirugía de revisión es necesaria³³. Faltan más estudios comparativos en la práctica clínica habitual (ver capítulo 13).

Ib

Recomendaciones

12.1 La CENS se debe considerar como primera opción en algunos pacientes cuando el tratamiento médico adecuado ha dejado de ser efectivo y no tienen antecedentes de cirugía.	B
12.2 El principal objetivo de la cirugía es lograr y mantener un control clínico adecuado. Se debe informar al paciente de la alta posibilidad de recurrencia.	B
12.3 Hay que mantener los CIN y, en casos seleccionados, valorar la prescripción de corticoides orales antes de la cirugía.	A
12.4 En el caso de una primera intervención se recomienda la realización de una cirugía funcional.	D
12.5 En pacientes con elevado riesgo de recidiva se recomienda considerar la realización cirugía <i>reboot</i> ± Draf III.	C
12.6 Se debe mantener un tratamiento con CIN tras la cirugía.	A
12.7 No se aconseja el uso generalizado de corticoides sistémicos posquirúrgicos.	A

Bibliografía

1. Leung RM, Dinnie K, Smith TL. When do the risks of repeated courses of corticosteroids exceed the risks of surgery? Int Forum Allergy Rhinol. 2014 Nov;4(11):871-6.
2. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, et al. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. Rhinology. 2016 Jun;54(2):117-28.
3. Hopkins C, Rimmer J, Lund VJ. Does time to endoscopic sinus surgery impact outcomes in Chronic Rhinosinusitis? Prospective findings from the National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Chronic Rhinosinusitis. Rhinology. 2015 Mar;53(1):10-7.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464.

5. Brooks SG, Trope M, Blasetti M, et al. Preoperative Lund-Mackay computed tomography score is associated with preoperative symptom severity and predicts quality-of-life outcome trajectories after sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018 Jun;8(6):668-75.
6. AlAbduwani J, ZilinSkienne L, Colley S, et al. Cone beam CT paranasal sinuses versus standard multidetector and low dose multidetector CT studies. *Am J Otolaryngol.* Jan-Feb 2016;37(1):59-64.
7. Albu S, Gocea A, Mitre I. Preoperative treatment with topical corticoids and bleeding during primary endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Oct;143(4):573-8.
8. Hwang SH, Seo JH, Joo YH, et al. Does the Preoperative Administration of Steroids Reduce Intraoperative Bleeding during Endoscopic Surgery of Nasal Polyps? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Dec;155(6):949-55.
9. Zhang L, Zhang Y, Gao Y, et al. Long-term outcomes of different endoscopic sinus surgery in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Rhinology.* 2020 Apr 1;58(2):126-35.
10. Naidoo Y, Bassiouni A, Keen M, et al. Risk factors and outcomes for primary, revision, and modified Lothrop (Draf III) frontal sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013 May;3(5):412-7.
11. Moreno-Luna R, González-García J, Palacios-García J, et al. Usefulness of endonasal mucoplasty in the surgical treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Prospective study. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed).* Jul-Aug 2021;72(4):256-61.
12. Tzelnick S, Alkan U, Leshno M, et al. Sinonasal debridement versus no debridement for the postoperative care of patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 8;11(11):CD011988.
13. Taulu R, Bizaki AJ, Numminen J, et al. A prospective, randomized clinical study comparing drug eluting stent therapy and intranasal corticoid steroid therapy in the treatment of patients with chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2017 Sep 1;55(3):218-26.
14. Goshtasbi K, Abouzari M, Abiri A, et al. Efficacy of steroid-eluting stents in management of chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery: updated meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019 Dec;9(12):1443-50.
15. Zhang M, Ryan PJ, Shashinder S. Efficacy of Absorbable Steroid-Impregnated Nasal Packing in Functional Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review. *Laryngoscope.* 2021 Aug;131(8):1704-14.
16. Harvey RJ, Snidvongs K, Kalish LH, et al. Corticosteroid nasal irrigations are more effective than simple sprays in a randomized double-blinded placebo-controlled trial for chronic rhinosinusitis after sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018 Apr;8(4):461-70.
17. Chang MT, Noel J, Ayoub NF, et al. Oral Corticosteroids Following Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021 May 1;147(5):434-41.
18. Swords CE, Wong JJ, Stevens KN, et al. The Use of Postoperative Antibiotics Following Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2021 Sep;35(5):700-12.
19. Arancibia C, Langdon C, Mullol J, et al. Lack of additive benefit of oral steroids on short-term postoperative outcomes in nasal polyposis. *Laryngoscope.* 2020 Dec;130(12):2742-7.
20. Hopkins C, Rudmik L, Lund VJ. The predictive value of the preoperative Sinonasal Outcome Test-22 score in patients undergoing endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2015 Aug;125(8):1779-84.

21. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C. Using postoperative SNOT-22 to help predict the probability of revision sinus surgery. *Rhinology*. 2016 Jun;54(2):111-6.
22. Katotomichelakis M, Simopoulos E, Tripsianis G, et al. Predictors of quality of life outcomes in chronic rhinosinusitis after sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Apr;271(4):733-41.
23. Zhao R, Chen K, Tang Y. Olfactory changes after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: A meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2021 Jan;46(1):41-51.
24. Saydy N, Moubayed SP, Bussi res M, et al. What is the optimal outcome after endoscopic sinus surgery in the treatment of chronic rhinosinusitis? A consultation of Canadian experts. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;50:36.
25. Krings JG, Kallogjeri D, Wineland A, et al. Complications of primary and revision functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2014 Apr;124(4):838-45.
26. Obeso S, Llorente JL, Pablo Rodrigo J, et al. [Paranasal sinuses mucocoeles. Our experience in 72 patients]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. Sep-Oct 2009;60(5):332-9.
27. Calus L, Van Bruaene N, Bosteels C, et al. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clin Transl Allergy*. 2019 Jun 14;9:30.
28. Wang X, Meng Y, Lou H, et al. Blood eosinophil count combined with asthma history could predict chronic rhinosinusitis with nasal polyp recurrence. *Acta Otolaryngol*. 2021 Mar;141(3):279-85.
29. Arancibia C, Langdon C, Mullol J, et al. Twelve-year long-term postoperative outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*. 2022;60(2):109-117.
30. Bachert C, Bhattacharyya N, Desrosiers M, et al. Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Asthma Allergy*. 2021 Feb 11;14:127-34.
31. Philpott C, Hopkins C, Erskine S, et al. The burden of revision sinonasal surgery in the UK--data from the Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study (CRES): a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2015;5(4):e006680.
32. Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Feb;10(2):199-207.
33. Scangas GA, Wu AW, Ting JY, et al. Cost Utility Analysis of Dupilumab Versus Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Laryngoscope*. 2021 Jan;131(1):E26-33.

CAPÍTULO 13

Tratamiento con biológicos

13.1 Eficacia y seguridad de los biológicos en el tratamiento de la RSCcPN

13.1.1 Anticuerpos anti-IgE (omalizumab)

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la IgE libre y disminuye la expresión de los receptores de IgE en los mastocitos, basófilos y células dendríticas, interfiriendo su activación¹ (Figura 13.1, Tabla 13.1).

El omalizumab demostró una mejoría de los síntomas nasales y pulmonares, TPN, CdV (SNOT-22, SF-36, Asthma Quality of Life Questionnaire [AQLQ]) y la reducción de la necesidad de CENS. Además, tiene un perfil de seguridad muy favorable^{2,3}.

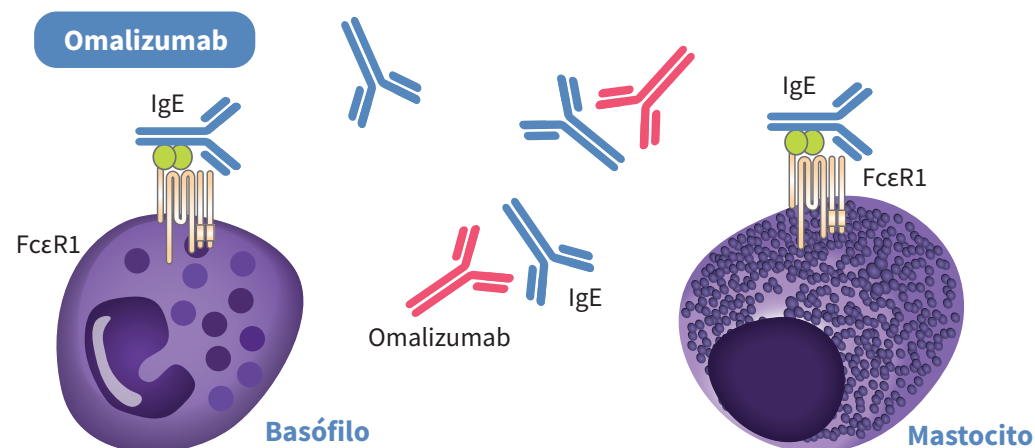


Figura 13.1 Mecanismos de acción de los biológicos en la RSCcPN: anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE (omalizumab)

FcεR1: receptor de IgE Fc-épsilon 1. IgE: inmunoglobulina E. RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales.

Tabla 13.1 Biológicos estudiados en la RSCcPN

	Estudio	RSCcPN	Tratamiento	Variables	Resultados
Anti-IgE	Gevaert <i>et al.</i> 2020 ³ ECADC	POLYP 1: N = 138 POLYP 2: N = 127	Omalizumab cada 2 o 4 sem durante 24 sem SC, dosis según niveles de IgE sérica y peso (N = 134). Placebo (N = 131).	• TPN. • Congestión nasal. • SNOT-22. • UPSIT. • Síntomas nasales. • AQLQ. • Reducción CENS. • Efectos secundarios.	• Mejoría en TPN y congestión nasal. • Mejoría en SNOT-22, UPSIT, hiposmia, rinorrea anterior y posterior. • Mejoría en AQLQ. • Reducción en número de CENS. • Sin diferencia en efectos adversos.
	Gevaert <i>et al.</i> 2013 ² ECADC	N = 24	Omalizumab cada 2 o 4 sem durante 16 sem SC, dosis según niveles de IgE sérica y peso (N = 16). Placebo (N = 8).	• RSOM-31, AQLQ, SF-36. • Puntación de síntomas. • TPN. • LMK (TC). • Espirometría. • Biomarcadores (nasales, sanguíneos). • Efectos secundarios.	• Mejoría en AQLQ, sumario físico SF-36, algún dominio RSOM-31. • Mejoría en síntomas: congestión nasal, rinorrea anterior, hiposmia, sibilancias y disnea. • Disminución de TPN y LMK. • Reducción IgE total y PCE solo en nariz. • Aumento resfriado común, un caso linfoma linfoblástico.
	Tiotiu <i>et al.</i> 2020 ²³ Práctica clínica habitual	N = 24	Omalizumab cada 2 o 4 sem durante 24 sem SC, dosis según niveles de IgE sérica y peso 6 meses.	• TPN. • Síntomas nasales. • LMK (TC).	• No mejoría en TPN. • Mejoría en síntomas nasales. • Mejoría en LMK (TC).
Anti-IL-5/SRA e - IL-5	Han <i>et al.</i> 2021 ⁶ ECADC	SYNAPSE: N = 407 RSCcPN grave (con al menos 1 cirugía nasosinusal previa)	Mepolizumab 100 mg SC cada 4 sem, durante 52 semanas (N = 206). Placebo (N = 201).	• TPN . • Obstrucción nasal (EVA). • Pérdida de olfato (EVA). • Síntomas nasales. • EVA-RSC. • SNOT-22. • Indicación de CENS. • ACQ-5. • Uso de CO. • Biomarcadores: eosinofilia sanguínea.	• Mejoría en TPN. • Mejoría en síntomas nasales (obstrucción nasal, olfato). • Mejoría en SNOT-22. • Mejoría en EVA-RSC. • Mejoría en ACQ-5. • Reducción en el uso de CO. • Reducción de eosinofilia sanguínea.

Anti-IL-5/5Rα	Bachert <i>et al.</i> 2017 ⁷ ECADC	N = 105	Mepolizumab 750 mg EV cada 4 sem, por 6 meses (N = 54). Placebo (N = 53).	- Indicación CENS. - EVA-RSC. - TPN. - Síntomas nasales. - UPSIT. - SNOT-22, EQ-5D. - PFIN. - FEV₁/CVF. - Biomarcadores: eosinofilia sanguínea.	- Reducción de CENS. - Mejoría en síntomas nasales (olfato), TPN, SNOT-22, PFIN y EVA-RSC. - No diferencia significativa en UPSIT, EQ-5Q o función pulmonar. - Reducción de eosinofilia sanguínea.
	Gevaert <i>et al.</i> 2011 ⁵ ECADC	N = 30 RSCcPN grave o recurrente	Mepolizumab 750 mg EV cada 4 sem 2 dosis (N = 20). Placebo (N = 10).	- TPN. - TC (mejor, peor, sin cambios). - PFIN. - Puntuación de síntomas. - Biomarcadores: eosinófilos, PCE, IL-5Rα, IL5, IgE.	- Sin cambios en síntomas nasales. - Mejoría en TPN y PFIN. - Reducción en sangre: Eos, PCE y IL-5Rα. - No reducción nasal en: PCE, IL5, IgE.
	Detoraki <i>et al.</i> 2021 ²⁴ Práctica clínica habitual	N = 44	Mepolizumab (100 mg cada 4 sem) 1 año.	- TNP. - SNOT-22.	- Mejoría del TPN. - Mejoría del SNOT-22.
	Gevaert <i>et al.</i> 2006 ⁴ ECADC	N = 24	Reslizumab 3 mg/kg EV 1 dosis (N = 8). Reslizumab 1 mg/kg EV 1 dosis (N = 8). Placebo (N = 8).	- TPN. - Síntomas nasales. - PFIN. - Eosinófilos, PCE, eotaxina, IL-5.	- Ausencia de mejoría en PFIN o síntomas nasales. - Disminución TPN solo para 1 mg/kg. - Disminución en Eos, PCE y IL-5.
	Bachert <i>et al.</i> 2021 ⁹ ECADC	OSTRO: N = 413	Benralizumab 30 mg, 3 dosis cada 4 semanas, seguido por 1 dosis cada 8 semanas durante 56 sem (N = 207). Placebo (N = 206).	- TNP. - Congestión nasal. - SNOT-22. - UPSIT. - Pérdida de olfato. - Tiempo a primera cirugía. - Uso de CO. - LMK (TC). - ACQ-6. - Efectos adversos. - Biomarcadores: eosinofilia sanguínea.	- Mejoría en TPN y congestión nasal. - Mejoría tardía de la pérdida del olfato y del SNOT-22. - No mejoría: reducción CENS, LMK, uso de CO. - Mejoría en ACQ-6. - Sin diferencia en efectos adversos. - Reducción de la eosinofilia sanguínea.

(continuación)

Tabla 13.1 Biológicos estudiados en la RSCcPN

	Estudio	RSCcPN	Tratamiento	Variables	Resultados
Anti-IL-5/5Ra	Tversky <i>et al.</i> 2021 ⁸ ECADC	N = 24 RSCcPN con polipectomía previa	Benralizumab 30 mg cada 4 semanas, seguido por 1 dosis cada 8 semanas durante 20 sem (N = 12). Placebo (N = 12).	• TPN. • Congestión nasal. • SNOT-22. • Pérdida del olfato. • UPSIT. • LMK (TC). • Efectos adversos.	• Mejoría: TPN, congestión nasal, SNOT-22 y LMK. • No mejoría: UPSIT. • Sin diferencia en efectos adversos.
	Canonica <i>et al.</i> 2022 ¹⁰ ECADC	ANDHI: N = 153, asma y RSCcPN	Benralizumab 30 mg cada 4 semanas, seguido por 1 dosis cada 8 semanas durante 24 sem (N = 96). Placebo (N = 57).	• SNOT-22. • Exacerbaciones. • SGRQ. • FEV ₁ . • ACQ-6.	• Mejoría del SNOT-22. • Mejoría de las variables de asma.
	Bagnasco <i>et al.</i> 2020 ²⁵ Práctica clínica habitual	N = 34	Benralizumab 30 mg cada 4 semanas, seguido por 1 dosis cada 8 semanas durante 24 sem.	• SNOT-22. • ACT. • Uso de CO. • Anosmia. • Biomarcadores: eosinofilia sanguínea.	• Mejoría del SNOT-22 y ACT. • Reducción del uso de CO. • La anosmia desapareció en el 31% de los pacientes. • Reducción de eosinofilia sanguínea.
	Bachert <i>C et al.</i> 2019 ¹³ ECADC	SINUS 24: N = 276 SINUS 52: N = 448	SINUS 24: 24 sem: Dupilumab 300 mg SC cada 2 sem (N = 143). Placebo (N = 133). SINUS 52: Dupilumab 300 mg SC cada 2 sem, por 52 sem (N = 150). Dupilumab 300 mg SC cada 2 sem por 24 sem + 300 mg SC cada 4 sem por 28 sem (n = 145). Placebo (N = 133).	• TPN. • Congestión nasal. • Pérdida del olfato. • SNOT-22. • EVA-RSC. • UPSIT. • LMK (TC). • ACQ-6. • FEV ₁ . • Uso de CO. • Necesidad de CENS. • Biomarcadores sanguíneos. • Biomarcadores nasales.	Mejoría en ambos estudios (semanas 24 y 52): • TPN. • Congestión nasal. • Pérdida de olfato (temprana y mantenida). • SNOT-22. • EVA-RSC. • UPSIT (proporción de anósmicos). • LMK (TC). • ACQ-6. • FEV ₁ . • Reducción de CENS. • Reducción del uso de CO. • Reducción de biomarcadores en sangre: IgE total, TARC, eotaxina 3, perfoistina. • No reducción de eosinófilos. • Reducción biomarcadores nasales: ECP, IgE total, eotaxina 3, IL-5.
Anti-IL-4Ra (IL-4 e IL-13)					

Anti-IL-4Rα (IL-4 e IL-13)	Bachert et al. 2016 ¹⁴ ECADC	N = 60	Dupilumab 600 mg SC inicial + 300 mg SC cada sem por 15 sem (N = 30). Placebo (N = 30).	• TPN. • Congestión nasal. • Pérdida del olfato. • SNOT-22. • EVA-RSC. • UPSIT. • LMK (TC). • ACQ6, FEV₁. • Biomarcadores en sangre: Eos, IgE total, eotaxina 3, TARC.	Mejoría significativa: • TPN. • Congestión nasal. • Pérdida de olfato. • SNOT-22. • EVA-RSC. • UPSIT (proporción anósmicos). • LMK (TC). • ACQ6, FEV₁. • Reducción de biomarcadores en sangre: IgE total, eotaxina 3, TARC (NO eosinófilos).
	Newshean et al. 2021 ²⁶ Práctica clínica habitual	N = 29	Dupilumab 300 mg, cada 2 sem, durante 11 meses (3-20 meses).	• TPN. • Congestión nasal. • Pérdida del olfato.	• 24 pacientes (82,8%) tuvieron respuesta completa, 3 (10,3%) parcial y 2 (6,9%) no respuesta.
	Lans et al. 2022 ²⁷ Práctica clínica habitual	Inicio: N = 131 48 sem: N = 26	Dupilumab 300 mg, cada 2 sem, durante 28 sem.	• TPN. • Pérdida del olfato. • SNOT-22. • Sniffin-Stick. • LMK (TC). • PNIF. • ACT.	Mejoría significativa de todas las variables a las 48 sem respecto al basal: • TPN. • Pérdida del olfato. • SNOT-22. • Sniffin-Stick. • LMK (TC). • PNIF. • ACT. Control EPOS 2020: • Controlado: 0%. • Parcialmente controlado: 94%. • No controlado: 6%.

ACQ: Asthma Control Questionnaire. ACT: Asthma Quality of Life Questionnaire. CENS: cirugía endoscópica nasosinusal. CVF: capacidad vital forzada. CO: corticoides orales. ECDC: ensayo clínico aleatorizado doble ciego. Eos: eosinófilos. EPOS 2020: *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020*. EQ-5D: *European Quality of Life-5 Dimensions*. EV: vía endovenosa. EVA-RSC: Escala Visual Analógica de la gravedad de la Rinosinusitis Crónica. FEV₁: volumen espirado forzado en 1 segundo. IgE: inmunoglobulina E. IL: interleucina. LMK (TC): puntuación de Lund y McKay por tomografía computarizada. PCE: proteína catiónica eosinofílica. PNIF: flujo inspiratorio nasal máximo. RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales. RSOM-31: cuestionario de calidad de vida para rinosinusitis. SC: vía subcutánea. sem: semanas. SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire. SF-36: 36-Item Short Form Health Survey. SNOT-22: Sino-Nasal Outcome Test 22. TARC: *thymic activation-regulated cytokine*. TC: tomografía computarizada. TPN: tamaño de los pólipos nasales por endoscopia nasal. UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test.

13.1.2 Anticuerpos anti-IL-5/IL-5R α (mepolizumab, benralizumab, reslizumab)

Se han publicado los resultados de reslizumab y mepolizumab, inhibidores de la IL-5 libre, así como del benralizumab, un inhibidor de la subunidad alfa del receptor de IL-5 (IL-5R α) (Figura 13.2, Tabla 13.1).

El reslizumab no demostró diferencias en las variables de eficacia (TPN e IL-5 en secreción nasal)⁴. Este fármaco no está siendo investigado actualmente en pacientes con RSCcPN.

Los pacientes tratados con mepolizumab presentaron una mejoría de los síntomas nasales (congestión nasal y pérdida de olfato), TPN, ocupación sinusal, gravedad de la enfermedad y SNOT-22 en la función pulmonar en los pacientes con asma, y reducción de los biomarcadores inflamatorios séricos (eosinófilos, proteína catiónica eosinofílica y receptor de la IL-5) y en el uso de corticoides sistémicos, de la necesidad de CENS pero no mejoró la puntuación del UPSIT⁵⁻⁷.

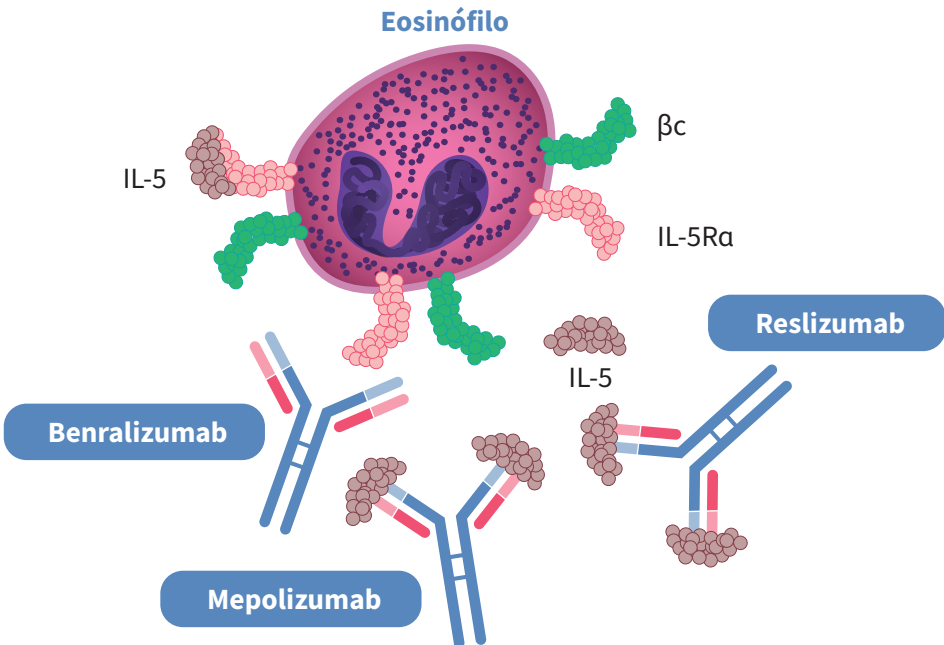


Figura 13.2 Mecanismos de acción de los biológicos en la RSCcPN: anticuerpos monoclonales humanizados anti-IL-5 (mepolizumab y reslizumab) y anti-IL-5R α (benralizumab)

Fc ϵ R: receptor de IgE Fc-épsilon. IgE: inmunoglobulina E. IL: interleucina. RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales. R α : fracción alfa del receptor de interleucina.

El benralizumab mejoró los síntomas nasales (congestión nasal y mejoría tardía de la pérdida del olfato), TPN, SNOT-22, en la función pulmonar en los pacientes asmáticos, pero no se observó una mejoría del olfato por UPSIT, ocupación sinusal, el tiempo hasta la primera cirugía ni en la reducción del uso de corticoides orales⁸⁻¹⁰.

Los estudios clínicos de los anticuerpos monoclonales anti IL-5 demostraron un excelente perfil de seguridad¹¹.

13.1.3 Anticuerpos anti-IL-4Rα (vías de la IL-4 e IL-13)

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal que actúa contra la subunidad del receptor IL-4Rα, inhibiendo la actividad de IL-4 e IL-13¹² (Figura 13.3, Tabla 13.1).

El dupilumab produjo una mejoría en los síntomas nasales, TPN, SNOT-22, gravedad de la enfermedad, UPSIT (mejora rápida y sostenida en el sentido del olfato), ocupación sinusal y en la función pulmonar y exacerbaciones en los asmáticos y reducción de la necesidad de ciclos de corticoides sistémicos y de cirugía¹³⁻¹⁸. En pacientes con EREA, además, mostró un mayor grado de mejoría en la congestión nasal y en el PNIF respecto al efecto en pacientes sin EREA¹⁷.

Los efectos adversos fueron iguales o menos frecuentes que en el grupo placebo¹³.

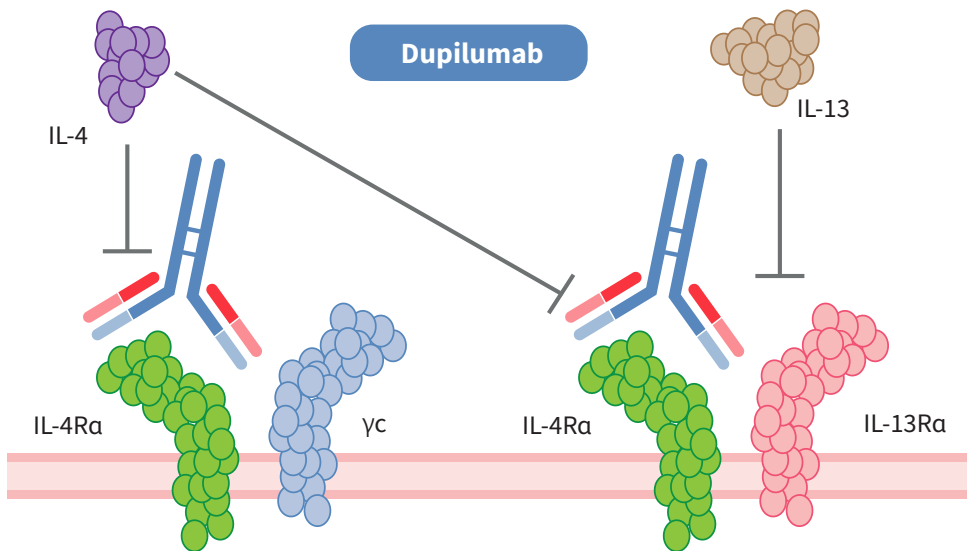


Figura 13.3 Mecanismos de acción de los biológicos en la RSCcPN: anticuerpo monoclonal humano anti-IL-4Rα (dupilumab)

FcεR: receptor de IgE Fc-épsilon. IgE: inmunoglobulina E. IL: interleucina. RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales. Rα: fracción alfa del receptor de interleucina.

13.1.4 Metaanálisis. ¿Todos los biológicos tienen la misma eficacia?
Tablas 13.2 y 13.3

Actualmente no hay estudios comparativos, solo comparaciones indirectas. Se han publicado varios metaanálisis en red en pacientes con RSCcPN grave que incluyen tanto comparaciones directas de biológicos (omalizumab, mepolizumab, dupilumab y benralizumab) frente a placebo, como indirectas entre los diferentes biológicos¹⁹⁻²². Todos muestran superioridad de los biológicos frente a placebo, tanto en la reducción del TPN como en la mejoría en la obstrucción nasal, en el cuestionario SNOT-22 y en la necesidad de cirugía o de medicación de rescate con corticoides orales. Los tres biológicos aprobados para tratamiento de la RSCcPN (dupilumab, mepolizumab y omalizumab) demostraron una mejoría de la pérdida del olfato comparados con placebo. Además, el dupilumab se asoció a una mejoría del olfato temprana y mantenida¹⁹⁻²².

Tabla 13.2 Eficacia del tratamiento biológico sobre las variables de la RSCcPN y grados de evidencia				
	Omalizumab 24 sem ³	Dupilumab 52 sem ¹³	Mepolizumab 52 sem ⁶	Benralizumab 40 sem ⁹
Reducción del tamaño de pólipos nasales (0-8), media	-1,3	-2,3	-0,7	-0,6
Reducción de la congestión nasal (0-3), media	-0,5	-0,9	-3,1 (0-10)	-0,7
Reducción de los síntomas nasales totales, media	-2,0 (0-12)	-2,4 (0-9)	-3,8 (0-10)	ND
Reducción de la pérdida de olfato (0-3), media	-0,4	-1,0	-0,4 (0-10)	-0,2
Mejoría del olfato por UPSIT (0-40), media	+3,8	+10,5	+0,4	NS
Mejoría de la calidad de vida por SNOT-22* (0-110), media	-15,6	-19,1	-16,5	-5,2 (NS)
Reducción de la ocupación sinusal por TC, LMK (0-24), media	-0,2	-7,0	N/A	-0,9 (NS)
Reducción de cirugía nasosinusal (%), media	-84	-83	-57	-10
Reducción de uso de corticoides sistémicos (%), media	-63	-74	-42	ND
Efectos adversos vs. placebo	NS	NS	NS	NS
Grado de evidencia	Ia	Ia	Ia	Ia

Las cifras se han obtenido de las referencias: (3, 6, 9, 13, 20, 22).

* SNOT-22: diferencia mínima clínicamente importante > 8,9.

LMK: puntuación de Lund y Mackay. N/A: no aplicable. ND: no disponible. NS: no significativo. RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales. TC, tomografía computarizada. UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test.

Tabla 13.3 Características de la población basal en los ensayos de fase 3 con biológicos en el tratamiento de la RSCcPN

Variables	Benralizumab (OSTRO)	Dupilumab (SINUS)	Mepolizumab (SYNAPSE)	Omalizumab (POLYP)
N.º de pacientes	410	724	407	265
Sexo (mujeres), N (%)	147 (36)	287 (40)	143 (35)	94 (35)
TPN (0-8), media	6,1	5,9	5,5	6,2
Congestión nasal (0-3)	> 2	> 2	9 (0-10)	> 2
Pérdida de olfato (0-3)	> 2	> 2	> 9 (0-10)	> 2
UPSIT (0-40), media	83% con < 18*	14,0	NA	13,1
EVA gravedad, media	ND	7,8 (0-10 cm)	9,1 (0-10)	ND
SNOT-22 (0-110), media	69	50,9	64	60
Puntuación LMK (0-24), media	ND	18,3	ND	ND
≥ 1 CENS previa, N (%)	300 (73)	459 (63)	407 (100)	158 (60)
Uso previo de corticoides sistémicos, N (%)	307 (75)	538 (74)	197 (48)	59 (22)
Eosinófilos en sangre, cél/μl, media	447	430	395	340
IgE total, KU/l, media	232	229	ND	175
EREA, N (%)	121 (30)	204 (28)	108 (26)	72 (27)
Asma, N (%)	278 (68)	428 (59)	289 (71)	151 (57)

*En el estudio OSTRO se observó anosmia (UPSIT < 18) en el 83% de los pacientes.

CENS: cirugía endoscópica nasosinusal. CO: corticoides orales. EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina/AINE. EVA: escala visual analógica. IgE: inmunoglobulina E. LMK: puntuación de Lund-Mackay. ND: no disponible. RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales. SNOT-22: Sino-Nasal Outcome Test 22. TPN: tamaño de pólipos nasales. UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test.

Las comparaciones indirectas realizadas en estos metaanálisis en red entre los diferentes biológicos para RSCcPN grave sugieren que dupilumab podría presentar un mayor efecto que otros en diversas variables de eficacia^{19,22}. No obstante, se trata de análisis exploratorios, basados en un número limitado de estudios con un porcentaje elevado de discontinuaciones y datos perdidos (*missing data*) y con heterogeneidad tanto en las poblaciones como en la metodología utilizada. Se necesitan estudios que comparen biológicos de forma directa en RSCcPN grave para establecer de manera concluyente si existen o no diferencias significativas en eficacia o seguridad entre ellos.

II

13.1.5 Tratamientos con biológicos en la práctica clínica habitual (Tabla 13.4)

Omalizumab: un estudio realizado en pacientes con asma grave y RSCcPN tratados con omalizumab observó una mejora en los síntomas nasales, gravedad de la RSC, exacerbaciones de la RSC y la ocupación sinusal, sin efectos importantes en el TPN²³.

II

Mepolizumab: un estudio efectuado en pacientes con asma grave y RSCcPN tratados con mepolizumab demostró mejoría del TPN, el SNOT-22 y una reducción del porcentaje de eosinófilos en sangre y en citología nasal, pero no del FeNO²⁴.

II

Benralizumab: un estudio realizado en pacientes con asma grave y RSCcPN tratados con benralizumab encontró una reducción del SNOT-22. La anosmia desapareció en el 31% de los pacientes²⁵.

II

Dupilumab: un estudio realizado en pacientes con RSCcPN tratados con dupilumab obtuvo una respuesta completa basada en la impresión del médico según mejoría de síntomas nasales, incluida la anosmia y ageusia; solo en dos pacientes la anosmia persistió²⁶. En otro estudio, los autores encontraron una mejoría en todas las variables, incluyendo el olfato. Según los criterios de la RSC según EPOS 2020, a las 48 semanas ningún paciente se consideró controlado, el 94% se consideró parcialmente controlados y el 6% no controlados²⁷.

II

Comparativos entre biológicos: un estudio efectuado en pacientes con asma grave y RSCcPN tratados con biológicos anti-IgE, anti-IL-5R α y anti-IL-4R α observó una mejoría en el SNOT-22 en todos los pacientes, que resultó superior en el grupo anti-IL-4R α que en los grupos anti-IgE y anti-IL-5R α . Los síntomas nasales y totales mejoraron con anti-IL-5R α y anti-IL-4R α , pero no con anti-IgE. Se concluyó que la mejoría global era superior en el grupo tratado con anti-IL-4R α ²⁸.

I

Tabla 13.4 Estado actual de los estudios de fase 3 de biológicos en el tratamiento de la RSCcPN

Compañía farmacéutica	Anticuerpo monoclonal	Molécula diana	Indicación en RSCcPN autorizada en Europa (Agencia Europea de Medicamentos/ Comisión Europea)
Sanofi-Genzyme y Regeneron	Dupilumab	IL-4Ra	Tratamiento adicional a los CIN para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticoides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.
Genentech/Roche Novartis	Omalizumab	IgE libre	Tratamiento adicional a los CIN para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con CIN no proporciona un control adecuado de la enfermedad.
GSK	Mepolizumab	IL-5 libre	Tratamiento adicional a los CIN para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticoides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.
AstraZeneca	Benralizumab	IL-5Ra	Todavía no autorizado en RSCcPN. Fase 3 en curso.
AstraZeneca/Amgen	Tezepelumab	TSLP	Todavía no autorizado en RSCcPN. Fase 3 en curso.
GSK	Depemokimab	IL-5	Todavía no autorizado en RSCcPN. Fase 3 en curso.

CIN: corticoides intranasales. EMA (European Medicines Agency): Administración de Medicamentos y Alimentos de la Unión Europea. FDA (Food and Drug Administration): Agencia Federal de Medicamentos de los Estados Unidos de América. IL: interleucina. Ra: receptor alfa. RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales. TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*): linfopoyetina estromal tímica.

En otro estudio realizado en pacientes con RSCcPN tratados con omalizumab, mepolizumab y benralizumab, los tratados con mepolizumab mostraron las mejores tasas de éxito (79%), seguido del omalizumab (50%) y benralizumab (50%). Se evidenció una mejoría importante en el olfato en un 29% de pacientes con mepolizumab, un 17% de pacientes con benralizumab y un 13% con omalizumab²⁹.

Un estudio efectuado en pacientes con asma grave y RSCcPN tratados con omalizumab, mepolizumab, reslizumab o benralizumab demostró que 4 de cada 10 pacientes presentaron una mejoría subjetiva en el sentido del olfato, pero la anosmia se mantuvo en un 60%, sin diferencias significativas entre los distintos biológicos³⁰.

II

II

13.2 Criterios de indicación de biológicos en RSCcPN

Se han publicado diversos consensos sobre el uso de biológicos en el tratamiento de la RSCcPN (EUFOREA y EPOS)³¹⁻³⁴.

IV

La Guía POLINA propone los siguientes criterios para el uso de biológicos (Figura 13.4) y los escalones terapéuticos para el tratamiento de la RSCcPN recogidos en Figura 13.5. Además, se han definido los criterios de respuesta/control de la enfermedad (ver Tabla 10.1).

IV

Los biológicos estarían indicados en la RSCcPN **bilateral grave intervenida** previamente mediante CENS. Además, se debe tener al menos un criterio adicional: inflamación tipo 2, pérdida grave del olfato, necesidad de corticoides orales o contraindicación, o tener asma y/o EREA concomitante.

IV

Una biopsia nasal bajo anestesia local permitiría, en primer lugar, excluir un tumor y, en segundo lugar, fenoendotipificar la RSCcPN identificando los biomarcadores de inflamación tipo 2 y el grado de eosinofilia tisular.

IV

Criterios POLINA para el uso de biológicos

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales **bilateral grave^a**
intervenida previamente mediante CENS^b



+ como mínimo **1** criterio adicional

Criterios adicionales	Valores
Inflamación tipo 2	Eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ l, y/o eosinófilos tisulares ≥ 10 células/campo, y/o IgE total sérica > 100 UI/ml
Pérdida importante del olfato	EVA > 7 cm o hiposmia grave/anosmia (olfatometría)
Necesidad de corticoides orales o contraindicación	≥ 2 ciclos en el último año ^c
Asma y/o EREA concomitante	Corticoides inhalados de forma continuada

Figura 13.4 Criterios POLINA para el uso de biológicos en RSCcPN

^aEVA > 7 cm y/o SNOT-22 > 50 . ^bCirugía endoscópica nasosinusal (CENS) con apertura de senos paranasales > 6 meses. ^cCiclos cortos desde 5 días a dosis 0,5-1 mg /kg/día.

EVA: escala visual analógica. EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina/AINE. IgE: inmunoglobulina E. RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales. SNOT-22: Sino-Nasal Outcome Test 22.

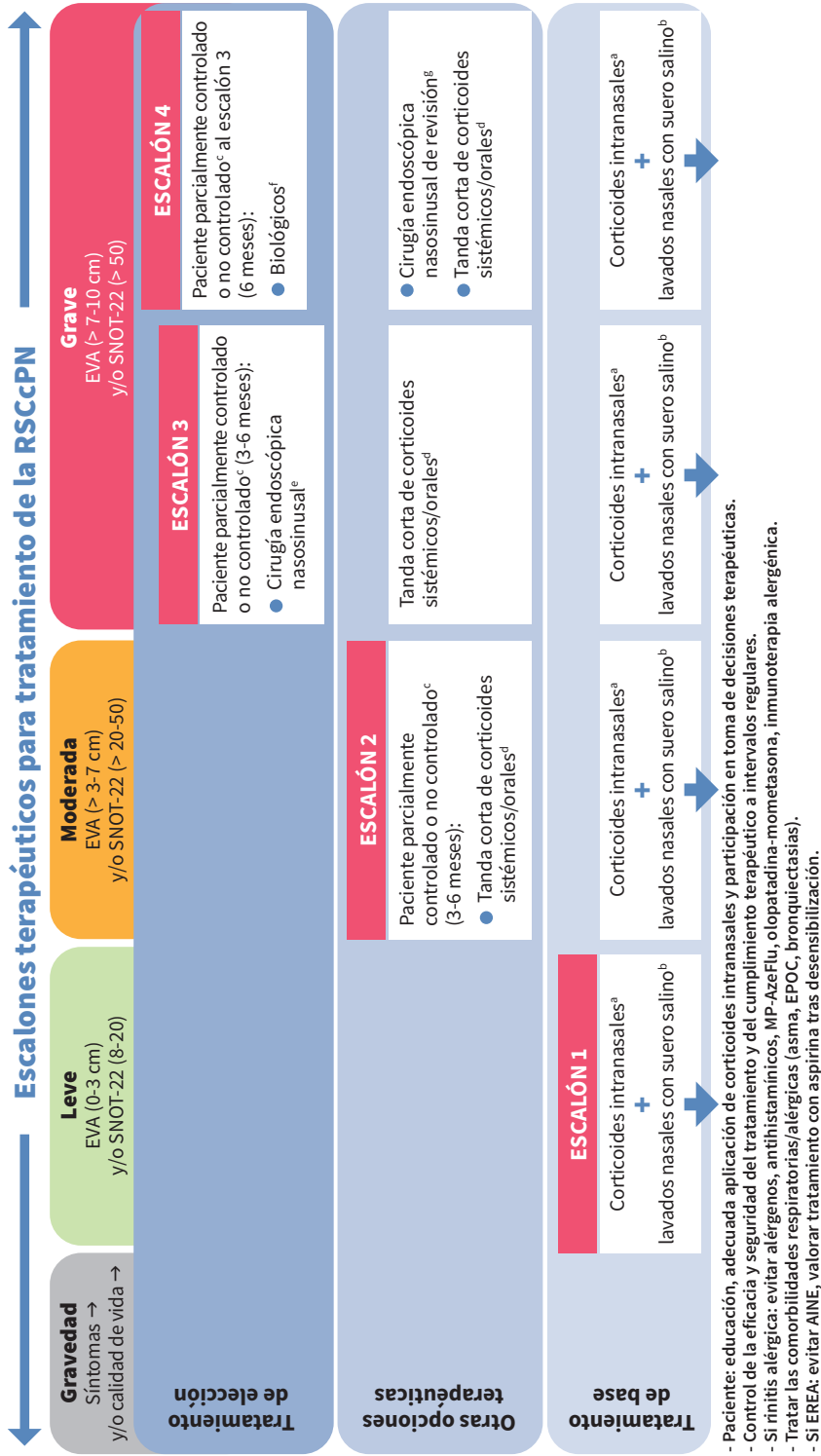


Figura 13.5 Escalones terapéuticos para tratamiento de la RSCcPN

AINE: antiinflamatorios no esteroideos. EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina/AINE. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. EVA: escala visual analógica. RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales. SNOT-22: Sino-Nasal Outcome Test 22.

^a En spray, gotas o lavados. ^b Lavados con solución salina isotónica o lactato de Ringer. ^c Ver criterios POLINA para el control de RSCcPN (Figura 13.6). ^d Ciclos cortos desde 5 días a dosis 0,5-1 mg /kg/día. ^e Apertura de senos paranasales afectados. ^f Posible elección según endotipo. ^g Valorar cirugía más radical/extendida según consenso entre médico y paciente.

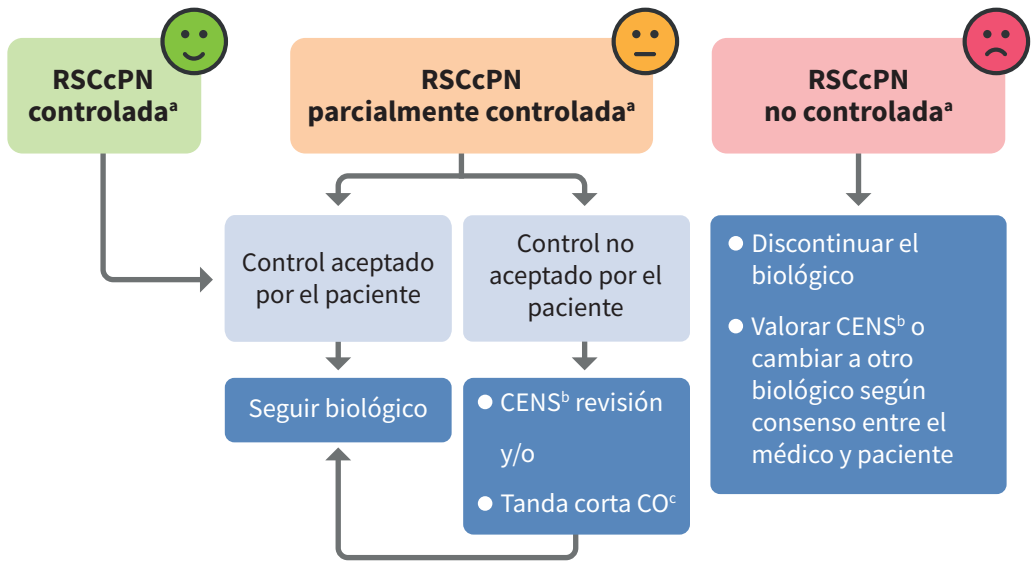


Figura 13.6 Criterios POLINA para la evaluación del biológico como tratamiento de la RSCcPN a los 6 y 12 meses

^a Ver criterios de control de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) (Tabla 10.1). ^b CENS: cirugía endoscópica nasosinusal con apertura de senos paranasales afectados. ^c CO: corticoides orales: desde 5 días a dosis 0,5-1 mg/kg/día.

Valorar el efecto del tratamiento biológico a los 6 y 12 meses. Seguir con el tratamiento si la RSCcPN está controlada o parcialmente controlada, pero aceptada por el paciente. En caso de que el paciente no considere estar controlado, valorar CENS de revisión o añadir ciclos cortos de corticoides orales. Se debe parar el biológico en caso de RSCcPN no controlada y valorar CENS o cambiar a otro biológico según preferencias del paciente (Figura 13.6).

IV

13.3 Tratamiento con biológicos en RSCcPN y asma

Todos los biológicos aprobados (omalizumab, dupilumab, mepolizumab) o pendientes de aprobar para el tratamiento de la RSCcPN (benralizumab) están aprobados también para el tratamiento del asma grave. No obstante, los criterios de indicación de los biológicos para la RSCcPN y para el asma son diferentes^{32,33,35-38}.

IV

Los biológicos estudiados hasta ahora en el tratamiento de la RSCcPN han demostrado diferentes niveles de mejoría del asma concomitante: dupilumab^{13,14,18,38}, omalizumab^{2,3} y mepolizumab^{6,7}. Por su parte, en los estudios con biológicos para el tratamiento del asma no se ha estudiado específicamente

I

el efecto sobre la patología nasosinusal, a excepción de un análisis de benralizumab³⁹ y dupilumab en SNOT-22¹⁸. Se ha observado mejoría de las exacerbaciones asmáticas en pacientes con RSCcPN tratados con dupilumab¹⁸, omalizumab^{23,40}, mepolizumab^{28,29}, benralizumab⁴¹ o reslizumab⁴².

Recomendaciones

13.1. Los biológicos estarían indicados en la RSCcPN bilateral grave intervenida previamente mediante CENS. Además, se debe tener al menos un criterio adicional de inflamación tipo 2, pérdida grave del olfato, necesidad de corticoides orales o contraindicación, o tener asma y/o EREA concomitante.	C
13.2. Se recomienda seguir con el tratamiento si a los 6 meses la RSCcPN está controlada o parcialmente controlada, pero aceptada por el paciente. En caso de que no esté aceptada, valorar CENS de revisión o añadir ciclos cortos de corticoides orales.	C
13.3. Se recomienda parar el biológico a los 6 meses en caso de RSCcPN no controlada y valorar CENS o cambiar a otro biológico según preferencias del paciente.	C
13.4. A fecha actual, dupilumab, mepolizumab y omalizumab son los únicos anticuerpos monoclonales con indicación aprobada por la FDA y la EMA para el tratamiento de los pacientes con RSCcPN en asociación a CIN, estando en espera la aprobación futura de benralizumab.	

Bibliografía

1. Guntern P, Eggel A. Past, present, and future of anti-IgE biologics. *Allergy*. 2020;75(10): 2491-502.
2. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):110-6.e1.
3. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(3):595-605.
4. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(5):1133-41.
5. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):989-95.e1-8.
6. Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(10):1141-53.

7. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):1024-31.e14.
8. Tversky J, Lane AP, Azar A. Benralizumab effect on severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(6):836-44.
9. Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;149(4):1309-17.e12.
10. Canonica GW, Harrison TW, Chanez P, et al. Benralizumab improves symptoms of patients with severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis. *Allergy*. 2022;77(1):150-61.
11. Mitchell P, Leigh R. A drug safety review of treating eosinophilic asthma with monoclonal antibodies. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(12):1161-70.
12. Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G, et al. A Critical Evaluation of Anti-IL-13 and Anti-IL-4 Strategies in Severe Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;170(2):122-31.
13. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638-50.
14. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(5):469-79.
15. Desrosiers M, Mannent LP, Amin N, et al. Dupilumab reduces systemic corticosteroid use and sinonasal surgery rate in CRSwNP. *Rhinology*. 2021;59(3):301-11.
16. Mullol J, Bachert C, Amin N, et al. Olfactory Outcomes with Dupilumab in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(4):1086-95.e5.
17. Mullol J, Laidlaw TM, Bachert C, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with uncontrolled severe CRSwNP and a clinical diagnosis of NSAID-ERD: Results from two randomized placebo-controlled phase 3 trials. *Allergy*. 2022;77(4):1231-44.
18. Laidlaw TM, Bachert C, Amin N, et al. Dupilumab improves upper and lower airway disease control in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(5):584-92.e1.
19. Boechat JL, Silva D, Sousa-Pinto B, et al. Comparing biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A network meta-analysis. *Allergy*. 2022;77(4):1299-306.
20. Oykhman P, Paramo FA, Bousquet PJ, et al. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(4):1286-95.
21. Peters AT, Han JK, Hellings P, et al. Indirect Treatment Comparison of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2461-71.e5.
22. Lipworth BJ, Chan R. The Choice of Biologics in Patients with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(12):4235-8.
23. Tiotiu A, Oster JP, Roux PR, et al. Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma and Nasal Polyposis: A Real-Life Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):49-57.

24. Detoraki A, Tremante E, D'Amato M, et al. Mepolizumab improves sino-nasal symptoms and asthma control in severe eosinophilic asthma patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps: a 12-month real-life study. *Ther Adv Respir Dis*. 2021;15:17534666211009398.
25. Bagnasco D, Brussino L, Bonavia M, et al. Efficacy of Benralizumab in severe asthma in real life and focus on nasal polyposis. *Respir Med*. 2020;171:106080.
26. Nowsheen S, Darveaux JI. Dupilumab in the treatment of nasal polyposis: A retrospective, real-world study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(3):386-7.
27. Lans R, Fokkens WJ, Adriaensen G, et al. Real-life observational cohort verifies high efficacy of dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy*. 2022;77(2):670-4.
28. Mümmeler C, Dünzelmann K, Kneidinger N, et al. Real-life effectiveness of biological therapies on symptoms in severe asthma with comorbid CRSwNP. *Clin Transl Allergy*. 2021 Jul;11(5):e12049.
29. Meier EC, Schmid-Grendelmeier P, Steiner UC, et al. Real-Life Experience of Monoclonal Antibody Treatments in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(8):736-43.
30. Barroso B, Valverde-Monge M, Alobid I, et al. Smell improvement by anti-IgE and anti-IL 5 biologics in patients with CRSwNP and severe asthma. A real life study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022 Apr 12:0.
31. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74(12):2312-9.
32. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*. 2020;58(2):82-111.
33. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464.
34. Bachert C, Han JK, Wagenmann M, Hosemann W, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):29-36.
35. Castillo Vizuite JA, Sastre J, Del Cuavillo Bernal A, et al. Asthma, rhinitis, and nasal polyp multimorbidities. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2019;55(3):146-55.
36. Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, et al. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1133-41.
37. Mullol J, Del Cuavillo A, Lockett RF. Rhinitis Phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1492-503.
38. Laidlaw TM, Mullol J, Fan C, et al. Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2462-5.e1.
39. Maza-Solano J, Calvo-Henríquez C, Alobid I, et al. Nasal Symptoms in Asthmatic Patients under Treatment with Anti-IL-5 Monoclonal Antibodies. A Real-Life Cohort Study. *J Clin Med*. 2022;11(23):7056.
40. Vennera Mdel C, Picado C, Mullol J, et al. Efficacy of omalizumab in the treatment of nasal polyps. *Thorax*. 2011;66(9):824-5.
41. Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J*. 2018;52(4):1800936.
42. Weinstein SF, Katial RK, Bardin P, et al. Effects of Reslizumab on Asthma Outcomes in a Subgroup of Eosinophilic Asthma Patients with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):589-96.e3.



PARTE III

Aspectos específicos



CAPÍTULO 14

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal en Pediatría

14.1 Introducción

La RSCcPN es poco frecuente en la edad pediátrica (0,1%) y los datos sobre prevalencia son escasos¹. En las RSCcPN primarias la forma clásica asociada a inflamación eosinofílica y asma es poco frecuente y ocurre principalmente en adolescentes. Dentro de las secundarias la mayoría de los casos se asocian a FQ²⁻⁴ y DCP⁵.

IV

14.2 Fisiopatología y clasificación

La clasificación está basada en si la inflamación de la RSCcPN queda delimitada al aparato respiratorio o si es consecuencia de una alteración que va más allá de este²; adicionalmente, se tiene en cuenta la localización anatómica y el tipo de inflamación predominante.

IV

Esta clasificación está inicialmente concebida en población adulta. En Pediatría no todos los fenotipos están presentes (Tabla 14.1).

- Primaria: inflamación que afecta al aparato respiratorio.
- Secundaria: inflamación debida a una enfermedad sistémica. Es la forma más frecuente, dado que la mayor parte de pólipos se asocia a FQ (la gran mayoría de los pacientes presenta afectación nasosinusal y hasta un tercio tiene pólipos nasales)^{3,4} y/o a DCP (hasta un tercio también presenta pólipos y un 69% afectación nasosinusal)⁵.

IV

En función de la localización se clasifica en: difusa (más frecuente en Pediatría) y localizada².

IV

Tabla 14.1 Clasificación de la RSC con pólipos en Pediatría

	Distribución anatómica	Endotipo dominante	Ejemplo de fenotipo	Frecuencia en Pediatría
RSC con pólipos primaria	Localizada	Tipo 2	RSFA	Muy poco frecuente
		No tipo 2	RSC aislada	Muy poco frecuente
	Difusa	Tipo 2	RSCcPN en contexto de alergia respiratoria	Frecuente
		No tipo 2	RSC no-e	Muy poco frecuente
RSC con pólipos secundaria	Localizada	Patología local	Odontógena Bola fúngica Tumor	Muy poco frecuente
	Difusa	Mecánica	Discinesias ciliares primarias Fibrosis quística	Muy frecuente
		Inflamatoria	Vasculitis	Muy poco frecuente
		Autoinmunitaria	Inmunodeficiencia selectiva	Poco frecuente

RSC: rinosinusitis crónica. RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales. RSC no-e: rinosinusitis crónica no eosinofílica. RSFA: rinosinusitis fúngica alérgica. Fuente: adaptado de Grayson JW, et al. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2020 Sep 1;146(9):831-8².

En las formas primarias se clasifica en función de si la inflamación predominante es de tipo 2² (con eosinofilia e IgE y citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 elevadas), la más frecuente en Pediatría, o no tipo 2. El tipo de inflamación refleja la implicación fisiopatológica.

IV

Las formas secundarias se clasifican en función del tipo de alteración que acompaña: alteraciones mecánicas con disminución del aclaramiento mucociliar (como ocurre en la FQ o en la DCP), alteraciones autoinmunes con vasculitis (poco frecuentes en la edad pediátrica) o por trastornos congénitos de la inmunidad (más asociada a rinosinusitis persistente que a pólipos⁶ y que habitualmente aparece en formas más avanzadas de la enfermedad en la edad adulta).

IV

14.3 Clínica

A diferencia de la edad adulta, en la edad pediátrica es menos frecuente la pérdida de olfato, aunque también puede acontecer que el niño no sepa identificar o expresar este trastorno⁷. En parte se debe a la falta de herramientas validadas, especialmente en los menores de 6 años⁸.

IV

Otra diferencia respecto al adulto es la frecuencia de tos crónica. En este caso habrá que plantear el diagnóstico diferencial con asma, hipertrofia de adenoides, adenoiditis y RGE.

IV

La fisiopatología de la RSCcPN influirá en el desarrollo de la clínica. Cuando es secundaria a FQ es habitual que la clínica sea escasa y esta baja percepción puede deberse a la cronicidad de los síntomas o a la presencia de clínica pulmonar o gastrointestinal más importante³.

IV

14.4 Diagnóstico

Una vez que, por la clínica, se tiene la sospecha diagnóstica, se deben realizar una serie de exploraciones⁹:

- La exploración física con la presencia de ojeras (líneas de Dennie) puede orientar hacia RA¹⁰. La rinoscopia anterior demuestra signos de RSC como rinorrea purulenta, edema y congestión. En algunos casos se pueden detectar los pólipos en el meato medio.
- La endoscopia rígida en los niños no es bien tolerada. Sin embargo, con el nasofibroscopio flexible se puede diagnosticar con más precisión^{11,12}.

IV

14.4.1 Pruebas de imagen

- La radiología simple no se debe hacer, ya que tiene muy poca sensibilidad y especificidad y no estaría recomendada en la RSCcPN¹³.
- La TC es el método de elección. Define la localización, extensión y el diagnóstico diferencial¹⁴. Es imprescindible cuando se prevé una CENS¹⁵. Su inconveniente es una dosis de radiación superior a la radiología simple¹⁶.
- La RM se reserva para descartar complicaciones (extensión intracraneal u orbitaria). Sus inconvenientes son que para el hueso tiene poca definición, los falsos positivos, su elevado coste y la necesidad de sedación o anestesia general en muchos casos. Por tanto, en el caso de RSCcPN en Pediatría no está indicada¹⁷.

IV

14.5 Tratamiento médico

14.5.1 Corticoides

No existen estudios de eficacia y seguridad de los CIN en el tratamiento de la RSCcPN en la población pediátrica, pero sí en la RA¹⁸. Dados los posibles efectos adversos, sería recomendable el uso de CIN con biodisponibilidad sistémica muy baja (ver capítulo 11.1). Los CIN pueden mejorar el TPN en FQ, pero tienen escaso efecto sobre la sintomatología¹⁹. Los ciclos cortos de corticoides sistémicos también pueden aportar mejoría clínica²⁰.

IV

14.5.2 Tratamientos biológicos

Los ensayos de anticuerpos monoclonales en RSCcPN no han incluido población pediátrica²¹⁻²³ y, dada la baja prevalencia en esta edad, es poco probable que se realicen en el futuro. Como existen datos de seguridad de estos tratamientos en este grupo de edad para otras patologías (asma, dermatitis atópica), podría plantearse su uso compasivo en pacientes con RSCcPN que no respondan a otros tratamientos.

IV

14.5.3 Otros tratamientos

En los pacientes con FQ algunos mucolíticos han mejorado la clínica nasosinusal. El uso de dornasa alfa inhalada tras la CENS mejoró la evolución a nivel nasosinusal²⁴.

IV

En los pacientes con clínica alérgica respiratoria puede ser útil el uso de inmunoterapia específica con neumoalérgenos²⁵. No existen estudios acerca del efecto directo sobre los pólipos.

IV

14.6 Tratamiento quirúrgico

La cirugía de la RSCcPN en Pediatría está indicada cuando el tratamiento médico no funciona. Son indicaciones absolutas:

- En casos de una obstrucción nasal total, ocasionada por una poliposis masiva con o sin desplazamiento medial de la pared lateral nasal.
- Cuando hay complicaciones extranasales, como un absceso orbitario o intracraneal.

IV

La CENS debe hacerse con mucha precaución en los niños; si tienen menos de 7 años, el abordaje se debe limitar a una antrostomía maxilar y a una etmoidectomía anterior, dado que es más seguro que un abordaje completo de CENS²⁶.

IV

En los niños con FQ, además de la adenoidectomía, es necesario realizar una CENS, dado que la patología está más extendida. En los niños con FQ las recidivas suelen ocurrir en un 50% de los casos y muchas veces requieren cirugía de revisión²⁶.

IV

Otras técnicas quirúrgicas empleadas en el tratamiento de la RSC son los lavados sinusales y la sinuplastia con balón, pero faltan más estudios que avalen estas técnicas en la RSCcPN en edad pediátrica²⁷⁻³¹.

IV

Recomendaciones

14.1 Una historia clínica detallada que valore las diferentes comorbilidades podría orientar hacia el fenotipo concreto de RSCcPN en niños.	D
14.2 La exploración endoscópica con el nasofibroscopio flexible es la prueba diagnóstica con la que se visualizan los pólipos. No es preciso utilizar pruebas de imagen.	D
14.3 El tratamiento de primera línea de la RSCcPN son los CIN. A pesar de que no existen estudios de eficacia y seguridad en pacientes pediátricos, serían esperables resultados similares a la población adulta.	D
14.4 La cirugía se debe reservar a los casos en los que haya complicaciones y, de hacerse, tiene que ser muy conservadora.	D

Bibliografía

- Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. Allergy Asthma Proc. Sep-Oct 1996;17(5):231-6.
- Grayson JW, Hopkins C, Mori E, et al. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis Beyond Polyps vs No Polyps: A Review. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2020 Sep 1;146(9):831-8.
- Robertson JM, Friedman EM, Rubin BK. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2008 Sep;9(3):213-9.
- Weinstock MS, Shaffer AD, Stapleton AL. Predictors of sinonasal disease onset, progression, and severity in pediatric cystic fibrosis patients. Am J Otolaryngol. 2021 Sep-Oct;42(5):103016.
- Maravelas R, Gregoire-Bottex M. Primary ciliary dyskinesia. Chronic Dis Disabil Pediatr Lung. 2018 Jan 1;251-64.

6. Mazza JM, Lin SY. Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016 Oct;6(10):1029-33.
7. Hugh SC, Siu J, Hummel T, et al. Olfactory testing in children using objective tools: comparison of Sniffin' Sticks and University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT). *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Mar 1;44:10.
8. Hauser LJ, Jensen EL, Mirsky DM, et al. Pediatric anosmia: A case series. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018 Jul;110:135-9.
9. Brietzke SE, Shin JJ, Choi S, et al. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Oct;151(4):542-53.
10. Elwany S, El-Dine AN, El-Medany A, et al. Relationship between bacteriology of the adenoid core and middle meatus in children with sinusitis. *J Laryngol Otol*. 2011 Mar;125(3):279-81.
11. Brietzke SE, Brigger MT. Adenoidectomy outcomes in pediatric rhinosinusitis: a meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008 Oct;72(10):1541-5.
12. Parsons DS, Phillips SE. Functional endoscopic surgery in children: a retrospective analysis of results. *Laryngoscope*. 1993 Aug;103(8):899-903.
13. Ramadan HH. Adenoidectomy vs endoscopic sinus surgery for the treatment of pediatric sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999 Nov;125(11):1208-11.
14. Vlastarakos PV, Fetta M, Segas JV, et al. Functional endoscopic sinus surgery improves sinus-related symptoms and quality of life in children with chronic rhinosinusitis: a systematic analysis and meta-analysis of published interventional studies. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013 Dec;52(12):1091-7.
15. Beswick DM, Messner AH, Hwang PH. Pediatric Chronic Rhinosinusitis Management in Rhinologists and Pediatric Otolaryngologists. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2017 Sep;126(9):634-9.
16. Criddle MW, Stinson A, Savliwala M, et al. Pediatric chronic rhinosinusitis: a retrospective review. *Am J Otolaryngol*. Nov-Dec 2008;29(6):372-8.
17. Deckard NA, Kruper GJ, Bui T, et al. Comparison of two minimally invasive techniques for treating chronic rhinosinusitis in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011 Oct;75(10):1296-300.
18. Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child*. 2015 Jun;100(6):576-82.
19. Tran K, McCormack S. Intranasal Corticosteroids for the Management of Chronic Rhinosinusitis or Nasal Polyposis in Cystic Fibrosis: A Review of Clinical Effectiveness. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2019 Mar 18 [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542752/>
20. Hox V, Lourijsen E, Jordens A, et al. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. *Clin Transl Allergy*. 2020 Jan 3;10:1.
21. Chong L-Y, Piromchai P, Sharp S, et al. Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 12;3(3):CD013513.
22. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019 Nov 2;394(10209):1638-50.
23. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Sep 1;146(3):595-605.

24. Raynor EM, Butler A, Guill M, et al. Nasally inhaled dornase alfa in the postoperative management of chronic sinusitis due to cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 May;126(5):581-3.
25. Health J, Hartzell L, Putt C, et al. Chronic Rhinosinusitis in Children: Pathophysiology, Evaluation, and Medical Management. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018 May 29;18(7):37.
26. Leo G, Incorvaia C, Masieri S, et al. Imaging criteria for diagnosis of chronic rhinosinusitis in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2010;42(6):199-204.
27. Triulzi F, Zirpoli S. Imaging techniques in the diagnosis and management of rhinosinusitis in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007 Nov;18 Suppl 18:46-9.
28. Fatterpekar GM, Delman BN, Som PM. Imaging the paranasal sinuses: where we are and where we are going. *Anat Rec (Hoboken).* 2008 Nov;291(11):1564-72.
29. Branstetter BF 4th, Weissman JL. Role of MR and CT in the paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am.* 2005 Dec;38(6):1279-99.
30. Soler ZM, Rosenbloom JS, Skarada D, et al. Prospective, multicenter evaluation of balloon sinus dilation for treatment of pediatric chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017 Mar;7(3):221-9.
31. Patel VA, O'Brien DC, Ramadan J, et al. Balloon Catheter Dilation in Pediatric Chronic Rhinosinusitis: A Meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2020 Sep;34(5):694-702.

CAPÍTULO 15

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal y COVID-19

15.1 Concentración de receptores para el SARS-CoV-2 en RSCcPN

El epitelio nasal es el que demuestra mayor expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2) del organismo^{1,2}.

Existe menor concentración de ACE2 y TMPRSS2 en la RSCcPN, lo que sugiere un menor riesgo de padecer COVID-19³⁻⁵. Además, la RSCcPN tiene menor expresión de ACE2 que la RSCsPN⁶.

15.2. RSCcPN, endotipo inflamatorio y receptores para SARS-CoV-2

Los niveles de ACE2 están reducidos en condiciones de alergia o eosinofilia⁷. La inflamación de tipo 2 reduce la expresión de ACE2 en las células infectadas por SARS-CoV-2⁸.

Se identificó una menor expresión de ACE2 y TMPRSS2 en pacientes con RSCcPN eosinofílica que en aquellos con RSCcPN no eosinofílica^{3,6,9}. Otro trabajo también encontró menor expresión de ACE2 en la RSCcPN eosinofílica respecto a la RSCcPN no eosinofílica y los controles sanos, pero a diferencia del resto de trabajos, encontraron menor expresión de TMPRSS2 en la RSCcPN que en los controles sanos⁴.

Se observó menor inmunorreactividad para ACE2 en la capa epitelial de pacientes con RSC comparada con controles. Es decir, no solo hay menor expresión génica de ACE2, sino que también hay un menor número de estos receptores en la membrana⁹.

15.3. RSCcPN y gravedad de la COVID-19

Una concentración mayor de ACE2 *in vitro* aumenta la infectividad del SARS-CoV-2¹⁰.

II

Un estudio reciente observó que no se modificaba el riesgo de padecer COVID-19 ni la gravedad en los pacientes con RSCcPN. Por el contrario, los pacientes con RSCsPN manifestaron un aumento del 24% en el riesgo de padecer COVID-19 y del 75% de padecer COVID-19 grave¹¹.

II

15.4. RSCcPN, corticoides orales o intranasales y COVID-19

Existen comunicaciones iniciales que sugieren que los corticoides inhalados en asmáticos pueden disminuir la expresión de ACE2¹².

I

Tras la incubación de fibroblastos bronquiales de controles sanos con dexametasona disminuyó la expresión de la proteína ACE2, sugiriendo un menor riesgo de infección en los pacientes tratados con corticoides³. La expresión de ACE2 disminuyó en los pacientes con RSCcPN no eosinofílica tratados con corticoide oral, pero no en los pacientes con RSCcPN eosinofílica, mientras que la expresión de TMPRSS2 no se alteró en ninguno de los grupos⁴. Además, en cultivos de células nasales la budesonida y la dexametasona no afectaron directamente la expresión de ACE2.

I

15.5. RSCcPN, biológicos y COVID-19

El SARS-CoV-2 estimula la secreción de IL-4 e IL-10^{13,14}.

II

Los documentos de consenso iniciales indicaban una falta de evidencia para suspender o contraindicar el tratamiento con biológicos, recomendando su discontinuación si el paciente sufría COVID-19, así como para diferir el inicio del tratamiento monoclonal en los pacientes de riesgo¹⁵⁻¹⁹.

IV

Se observó una menor incidencia y gravedad de la COVID-19 en los pacientes con dermatitis atópica tratados con dupilumab, lo que sugiere un efecto protector de este fármaco frente a la COVID-19²⁰. Asimismo, no aumentó la incidencia de COVID-19 en pacientes con asma grave tratados con diferentes biológicos²¹.

II

Se registró una cierta incidencia de infecciones virales en los ensayos clínicos con biológicos, aunque ninguno de ellos demostró un incremento en el riesgo de infección viral^{22,23}.

I

Recomendaciones

15.1 Los pacientes con RSCcPN pueden recibir tratamiento con CIN u orales sin incremento en el riesgo de padecer COVID-19 o formas graves de COVID-19.	C
15.2 Los pacientes con RSCcPN pueden recibir tratamiento con biológicos sin incremento en el riesgo de padecer COVID-19 o formas graves de COVID-19.	B

Bibliografía

- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-80.e8.
- Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020 May;26(5):681-7.
- Saheb Sharif-Askari F, Saheb Sharif-Askari N, Goel S, et al. Are patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps at a decreased risk of COVID-19 infection? *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Oct;10(10):1182-5.
- Wang M, Bu X, Fang G, et al. Distinct expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 correlates with endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy*. 2021 Mar;76(3):789-803.
- Marín C, Tubita V, Langdon C, et al. ACE2 downregulation in olfactory mucosa: Eosinophilic rhinosinusitis as COVID-19 protective factor? *Allergy*. 2021 Sep;76(9):2904-7.
- Hong S-N, Kim JK, Kim J-A, et al. Viral stimulation modulates endotype-related ACE2 expression in eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2021 Oct 1;59(5):460-9.
- Dhawale VS, Amara VR, Karpe PA. Activation of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) attenuates allergic airway inflammation in rat asthma model. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2016 Sep 1;306:17-26.
- De Lang A, Osterhaus ADME, Haagmans BL. Interferon-gamma and interleukin-4 downregulate expression of the SARS coronavirus receptor ACE2 in Vero E6 cells. *Virology*. 2006 Sep 30;353(2):474-81.
- Kawasumi T, Takeno S, Nishimura M, et al. Differential expression of angiotensin-converting enzyme-2 in human paranasal sinus mucosa in patients with chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol*. 2021 Sep;135(9):773-8.
- Jia HP, Look DC, Shi L, et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol*. 2005 Dec;79(23):14614-21.
- Lee SW, Kim SY, Moon SY, et al. Estimating COVID-19 Infection and Severity Risks in Patients with Chronic Rhinosinusitis: A Korean Nationwide Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jun;9(6):2262-71.e2.
- Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jul 1;202(1):83-90.

13. Rajamanickam A, Pavan Kumar N, Chandrasekaran P, et al. Effect of SARS-CoV-2 seropositivity on antigen - specific cytokine and chemokine responses in latent tuberculosis. *Cytokine*. 2022 Feb;150:155785.
14. Cohen H, Rotem S, Elia U, et al. T Cell Response following Anti-COVID-19 BNT162b2 Vaccination Is Maintained against the SARS-CoV-2 Omicron B.1.1.529 Variant of Concern. *Viruses*. 2022 Feb 8;14(2):347.
15. Förster-Ruhrmann U, Szczepiek AJ, Bachert C, et al. COVID-19 in a patient with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps during therapy with dupilumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):218-20.e2.
16. Klimek L, Pfaar O, Worm M, et al. Use of biologicals in allergic and type-2 inflammatory diseases during the current COVID-19 pandemic: Position paper of Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA) A, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) B, Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) C, Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI)D, Luxemburgische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (LGAI) E, Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP) F in co-operation with the German, Austrian, and Swiss ARIA groups G, and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) H. *Allergol Select*. 2020 Sep 7;4:53-68.
17. Vultaggio A, Agache I, Akdis CA, et al. Considerations on biologicals for patients with allergic disease in times of the COVID-19 pandemic: An EAACI statement. *Allergy*. 2020 Nov;75(11):2764-74.
18. Pfaar O, Klimek L, Hamelmann E, et al. COVID-19 vaccination of patients with allergies and type-2 inflammation with concurrent antibody therapy (biologicals) - A Position Paper of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Society for Applied Allergology (AeDA). *Allergol Select*. 2021 Apr;5:140-7.
19. Yao Y, Wang H, Liu Z. Expression of ACE2 in airways: Implication for COVID-19 risk and disease management in patients with chronic inflammatory respiratory diseases. *Clin Exp Allergy*. 2020 Dec;50(12):1313-24.
20. Thangaraju P, Venkatesan N, Sudha TYS, et al. Role of Dupilumab in Approved Indications of COVID-19 Patient: an Efficacy-Based Nonsystematic Critical Analysis. *SN Compr Clin Med*. 2020 Sep 10;1-5.
21. Rial MJ, Valverde M, Del Pozo V, et al. Clinical characteristics in 545 patients with severe asthma on biological treatment during the COVID-19 outbreak. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jan;9(1):487-9.e1.
22. Han J, Bachert C, Fokkens W, et al.; SYNAPSE study investigators. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Oct;9(10):1141-53.
23. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019 Nov 2;394(10209):1638-50.

CAPÍTULO 16

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal en Atención Primaria



16.1 Introducción

En el manejo de la RSCcPN están implicadas las especialidades de Atención Primaria, Neumología, Alergología y Otorrinolaringología, siendo fundamental un abordaje multidisciplinar, tanto para el diagnóstico como para decidir una estrategia terapéutica.

El papel de los médicos de familia es fundamental para optimizar el manejo adecuado de los pacientes con RSCcPN.

16.2 Definición y epidemiología

La definición de RSCcPN en el ámbito de Atención Primaria se basa en la sintomatología, generalmente sin exploración otorrinolaringológica o radiológica, según la guía EPOS 2020¹.

La rinosinusitis (aguda y crónica) representa en el ámbito de Atención Primaria el 0,8% del total de los motivos de consulta, estando presente en el 1,3% de ellas².

En Atención Primaria se puede distinguir entre rinosinusitis y rinitis, en el segundo nivel asistencial los otorrinolaringólogos pueden distinguir entre fenotipos y, en el tercer nivel asistencial, los rinólogos pueden distinguir los endotipos¹.

16.3 Diagnóstico y gravedad

Su diagnóstico en Atención Primaria es esencialmente clínico, basado en los síntomas, su tiempo de evolución y en la gravedad con que afectan al paciente^{1,3-5}.

IV

III

IV

III

Se sospechará el diagnóstico de RSCcPN en Atención Primaria en aquellos individuos con inflamación nasosinusal durante más de 12 semanas¹.

IV

La prevalencia de cada uno de los síntomas cardinales de la RSCcPN en Atención Primaria en orden decreciente es: obstrucción nasal, pérdida del olfato, dolor/presión facial y secreción nasal¹.

III

Los estudios muestran un grado de correlación entre el diagnóstico de la RSCcPN basado en síntomas y el diagnóstico basado en pruebas de imagen (moderado para la endoscopia nasal y alto para la TC)⁶, con *odds ratio* más elevada para las combinaciones de síntomas que para los síntomas individuales, especialmente para las combinaciones de hiposmia o anosmia con otros síntomas⁵.

III

La puntuación EVA media de la RSCcPN en la población general está en torno a 8,2¹, poniendo de manifiesto en la mayoría de los casos una importante afectación de la CdV.

III

Aunque la **rinoscopia anterior** por sí sola es una investigación muy limitada (solo visualiza el tercio anterior de las fosas nasales), debería realizarse en el ámbito de Atención Primaria como parte de la evaluación clínica de una sospecha de RSCcPN. Puede revelar hallazgos de apoyo como la inflamación nasal, el edema de la mucosa y la secreción nasal purulenta y, en ocasiones, puede revelar hallazgos previamente insospechados, como pólipos o anomalías anatómicas².

IV

La **radiografía simple de senos paranasales** no tiene valor para el diagnóstico de RSC, dada su baja sensibilidad y especificidad².

III

La **endoscopia nasal** no suele estar disponible en los centros de Atención Primaria y no es necesaria en caso de sospecha clínica de la RSCcPN².

IV

La **TC nasal y de senos paranasales** no es necesaria en el diagnóstico inicial de la RSC en Atención Primaria, ya que este generalmente se puede hacer de manera clínica y la imagen no tiene inicialmente ninguna consecuencia terapéutica².

IV

La **RM** se emplea en casos de sospecha de complicaciones o patología tumoral^{1,6}.

III

Se consideran signos y síntomas de alarma que precisan valoración urgente en el segundo nivel asistencial: complicaciones orbitarias, intracraneales, signos de sepsis, meningismo, síntomas unilaterales, epistaxis, presencia de costras o cacosmia¹.

III

16.4 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial en Atención Primaria incluye la rinitis, tanto alérgica como no alérgica. Por ello, en la anamnesis deben incluirse preguntas sobre los síntomas alérgicos (estornudos, rinorrea acuosa, picor nasal y picor/lagrimo de ojos) o alérgenos desencadenantes¹.

IV

Los individuos < 35 años con estacionalidad de los síntomas, exacerbaciones con la exposición a alérgenos y afectación de otras zonas (conjuntiva, pulmón, piel) es más probable que tengan rinitis, sobre todo si no presentan alteración del sentido del olfato¹.

IV

16.5 Comorbilidades

Se debe averiguar la asociación de la RSCcPN con la RA, el asma o la EREA¹.

II

Los pacientes con EPOC presentan síntomas nasales y hallazgos patológicos en la endoscopia nasal en el 38% de los casos⁷, sugiriendo el tabaco como factor común a ambas entidades, pero especialmente con la RSCsPN, no con la RSCcPN⁸.

II

La RSC se asocia a formas más graves de bronquiectasias⁹ y a la enfermedad por RGE.

II

En cuanto a la prevalencia de fenómenos alérgicos, varía según el fenotipo correspondiente, siendo más fuerte la asociación en casos de EACC y RSFA¹.

III

16.6 Tratamiento

El objetivo del tratamiento para la RSC es que el paciente no tenga síntomas o que los síntomas no afecten a su CdV¹.

IV

El tratamiento médico de la RSCcPN se basa en la utilización de CIN de forma continua y prolongada¹⁰.

Ib

Los CIN han demostrado ser seguros y eficaces para reducir el TPN y los síntomas en la RSCcPN¹.

Ib

Algunos estudios recomiendan dosis altas de CIN frente a dosis bajas¹.

III

La administración de uno o dos ciclos de corticoides sistémicos al año añadidos al CIN puede ser beneficiosa en la RSCcPN parcialmente controlada o no controlada¹.

Ib

Los lavados nasales con solución salina isotónica o lactato de Ringer muestran eficacia en los pacientes con RSCcPN¹.

Ib

No hay datos suficientes que demuestren que la irrigación de las fosas nasales con un volumen grande de solución salina sea más eficaz que con un *spray* nasal^{1,11}.

IV

La baja calidad de los estudios existentes no permite determinar si el uso de un tratamiento con antibióticos tiene un impacto en los resultados de los pacientes adultos con RSC o exacerbaciones agudas de RSC en comparación con el placebo¹.

IV

No existe evidencia suficiente sobre el uso de descongestionantes para el tratamiento de la RSCcPN. En general, no se recomienda su utilización¹.

IV

En la RSCcPN no existe evidencia de que el uso de antihistamínicos aporte beneficios¹.

IV

La muy baja calidad de los estudios en relación con el tratamiento con antileucotrienos (montelukast) no permite recomendar su uso en la RSCcPN¹.

IV

En aquellos pacientes en los que no se consigue el control clínico con el tratamiento médico adecuado se debe revisar la técnica de administración y grado de cumplimiento terapéutico, educar sobre conductas de evitación de factores exacerbantes y evaluar la presencia de comorbilidades y la existencia de rasgos tratables¹.

IV

En los pacientes que no se consigue alcanzar el control clínico en Atención Primaria, definido por la ausencia de síntomas que afectan la CdV, es preciso su valoración en el segundo nivel asistencial¹.

IV

16.7 Nivel de control de la enfermedad en Atención Primaria

Para establecer el nivel (grado) de control, los expertos del consenso POLINA han propuesto una combinación de varios parámetros: la gravedad de la enfermedad, pérdida del olfato, afectación de CdV, exploración endoscópica nasal, uso de corticoides sistémicos en último año y la necesidad de realizar cirugía (ver capítulo 10).

IV

16.8 Recomendaciones

16.1 En Atención Primaria se recomienda el diagnóstico de la RSCcPN basado en síntomas en lugar de en pruebas de imagen.	C
16.3 Se recomienda utilizar una EVA para evaluar la gravedad de la RSCcPN.	C
16.4 Se recomienda la rinoscopia anterior en el ámbito de la Atención Primaria como parte de la evaluación clínica de la sospecha de RSCcPN.	D
16.5 Se recomienda evitar la realización de la radiografía simple de senos paranasales para el diagnóstico de la RSCcPN.	C
16.6 Se recomienda valoración urgente en el segundo nivel asistencial ante la presencia de signos y síntomas de alarma orbitarios o intracraneales.	C
16.7 En un paciente con RSCcPN se debería investigar la presencia de asma y viceversa.	B
16.8 Se recomienda la utilización de CIN de forma continua y prolongada, así como lavados nasales como tratamiento médico de la RSCcPN.	A
16.9 En los pacientes con RSCcPN parcialmente controlada o no controlada, a pesar de tratamiento con CIN, se recomienda la administración de uno o dos ciclos de corticoides sistémicos al año.	A
16.10 En Atención Primaria se recomienda evitar el tratamiento con antibióticos en la RSCcPN, por la falta de evidencia de que tenga un impacto positivo en los resultados de los pacientes adultos.	D
16.12 En aquellos pacientes con RSCcPN en los que no se consigue el control clínico con un tratamiento médico adecuado se recomienda revisar la técnica de administración y grado de cumplimiento, educar sobre conductas de evitación de factores exacerbantes y evaluar la presencia de comorbilidades.	D
16.13 En los pacientes con RSCcPN en los que no se consigue alcanzar el control clínico en Atención Primaria se recomienda su valoración en el segundo nivel asistencial.	D

Bibliografía

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464.
2. Britt H, Miller GC, Henderson J, et al. General practice activity in Australia 2015-16. General practice series no. 40. Sydney: Sydney University Press; 2016.
3. Castillo Vizuite JA, Sastre J, del Cuvillo Bernal A, et al. Rinitis, poliposis nasal y su relación con el asma. *Arch Bronconeumol*. 2019 Mar;55(3):146-55.
4. Park DY, Lee EJ, Kim JH, et al. Correlation between symptoms and objective findings may improve the symptom-based diagnosis of chronic rhinosinusitis for primary care and epidemiological studies. *BMJ Open*. 2015 Dec 16;5(12):e009541.
5. Gabaldón NG, Arnaiz CM, Cánovas LN, et al. Manejo de las rinosinusitis en Atención Primaria. *Medicina de Familia-SEMERGEN*. 2018 Oct;44(7):492-9.
6. Caliperoumal VBB, Gs D, Velayutham P, et al. Correlation of Clinical Symptoms With Nasal Endoscopy and Radiological Findings in the Diagnosis of Chronic Rhinosinusitis: A Prospective Observational Study. *Cureus*. 2021 Jul 23;13(7):e16575.
7. Håkansson K, Konge L, Thomsen SF, et al. Sinonasal inflammation in COPD: a systematic review. *Eur Respir J*. 2013 Nov;42(5):1402-11.
8. Handley E, Nicolson CH, Hew M, et al. Prevalence and Clinical Implications of Chronic Rhinosinusitis in People with Bronchiectasis: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jul-Aug 2019;7(6):2004-12.e1.
9. Plaza V (coord). GEMA 5.1. Guía Española para el Manejo del Asma. Madrid: Luzán 5; 2021.
10. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. Executive Summary of EPOS 2020 Including Integrated Care Pathways. *Rhinology*. 2020 Apr 1;58(2):82-111.
11. Castillo JA, Picado C, Plaza V, et al. Cigarette smoking is decreased in severe asthma and associated with chronic rhinosinusitis without nasal polyps. *Eur Respir J* 2019 54: PA1688.

CAPÍTULO 17

RSCcPN: aspectos para farmacéuticos

17.1 El farmacéutico en la rRSCcPN

El farmacéutico desarrolla un papel importante en el manejo de la RSCcPN.

- El farmacéutico comunitario es un profesional cercano al paciente que realiza la dispensación de medicamentos con receta, la indicación farmacéutica en los medicamentos sin receta, la educación sobre la técnica de uso de fármacos nasales o inhalados, la resolución de consultas específicas sobre la farmacoterapia, la detección de problemas del manejo de la patología, el seguimiento de la adherencia o la detección de efectos adversos, entre otras actividades¹.
- El farmacéutico hospitalario interacciona con pacientes graves que usan medicamentos biológicos, realizando actividades de atención farmacéutica complementarias a las anteriores y aquellas relacionadas con la terapia biológica.

La mayor parte de la evidencia científica se acumula en la RA/asma, con pocos datos específicos en relación con RSC, si bien la experiencia disponible del farmacéutico comunitario y el farmacéutico hospitalario podría ser extrapolable a esta última^{2,3}.

Las guías de la Global Initiative for Asthma (GINA), *Guía Española para el Manejo del Asma* (GEMA), *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) y EPOS destacan la importancia del trabajo del farmacéutico y abogan por la creación de equipos multidisciplinares^{4,5}.

IV

II

IV

17.2 Actividades del farmacéutico

17.2.1 Medidas generales para el control de la enfermedad desde la farmacia

El farmacéutico comunitario puede detectar la falta de control de la RA o la ausencia de diagnóstico⁶ cuando el usuario refiere en la farmacia síntomas de congestión nasal^{7,8}. El farmacéutico comunitario puede evaluar el impacto de la RA sobre la CdV y la idoneidad del tratamiento y aconsejar derivar al paciente al especialista en caso necesario. Asimismo, se puede apoyar en herramientas informáticas⁹.

III

Existen pocos estudios que evalúen las actividades del farmacéutico comunitario en RSCcPN. Lourenço *et al.*⁶ apuntan a que el farmacéutico comunitario puede detectar RA y asma y dar apoyo para mejorar el control de la enfermedad. Otro estudio demostró que los farmacéuticos comunitarios identificaron un gran número de síntomas y desencadenantes e idearon diferentes estrategias para disminuir los síntomas de la RA y la exposición a desencadenantes¹⁰.

III

Bertsche *et al.*⁹ observaron que la ayuda de un programa informático puede aumentar el número de preguntas a realizar al paciente con RA para decidir si su automedicación es efectiva.

III

Diversas intervenciones llevadas a cabo en Farmacia Comunitaria en pacientes con RA^{11,12}, como por ejemplo programas educativos, reflejan una mejora en la intensidad de los síntomas, en la adherencia a la medicación, en el automanejo de la enfermedad y en la CdV^{13,14}.

II

17.2.2 Detección de síntomas y derivación desde la Farmacia Comunitaria

El farmacéutico comunitario puede ayudar a diferenciar entre los distintos tipos de rinitis y actuar de forma protocolizada¹⁵ (Tabla 17.1)^{5,16}.

IV

Se debe aconsejar una derivación urgente al médico ante una complicación orbitaria o intracraneal⁵.

IV

Además, debe aconsejarse una derivación al médico de familia ante la sospecha de RSC o en pacientes ya diagnosticados en:

- Niños menores de 6 años.
- Mayores de 75 años con patologías asociadas.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

III

Tabla 17.1 Características principales de los diferentes tipos de rinitis identificables por el farmacéutico, uso de antibióticos y derivación

Tipo de rinitis	Crónica	Alérgica	Aguda viral	Aguda posviral	Medicamentosa
Edad de aparición	Adultos de mediana edad.	Niños-adultos jóvenes.	Cualquier grupo de edad.	Cualquier grupo de edad.	Cualquier grupo de edad.
Estacionalidad	Todo el año.	Todo el año*.	Otoño-invierno.	Otoño-invierno.	Todo el año.
Duración	> 3 meses.	Variable.	5-10 días.	10 días-3 meses.	Variable.
Características	Obstrucción nasal. Rinorrea mucopurulenta. Presión o dolor facial. Anosmia o hiposmia.	Dos o más: Obstrucción nasal. Rinorrea acuosa. Estornudos paroxísticos. Prurito nasal. Conjuntivitis.	Obstrucción nasal y/o rinorrea. Estornudos. Otros: dolor de garganta, malestar.	Obstrucción nasal. Rinorrea mucopurulenta. Presión o dolor facial. Anosmia o hiposmia. Tos.	Historia de uso de descongestivos nasales** o cocaína. Clínica previa de resfriado o rinitis. Obstrucción nasal. Otros: rinorrea, dolor de garganta, boca seca, dependencia psicológica, etc.
Antibióticos	Evitar si no está justificado.				
Derivación***	Recomendable si no está diagnosticada o si hay mal control.	Recomendable si no está diagnosticada o si hay mal control.	Valorable.	Valorable.	Recomendable si no está diagnosticada o si hay mal control.

* Más frecuente en épocas de polinización.

** Se recomienda no utilizar más de 5 días seguidos y las mínimas veces posibles durante ese periodo. Algunos fármacos orales también pueden producir este efecto, especialmente los simpaticomiméticos utilizados como descongestivos.

*** Ante síntomas respiratorios, se recomienda valorar cribado por *coronavirus disease 2019* (COVID-19).

NOTA: la rinorrea puede ser anterior y/o posterior.

Fuente: adaptado de Fokkens WJ, et al. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464⁵ y Liva GA, et al. *J Clin Med*. 2021 Jul 19;10(14):3183¹⁶.

- Pacientes inmunodeprimidos.
- Pacientes con síntomas que no están asociados a la RA.
- Pacientes con síntomas de asma o EPOC mal controlada.
- Falta de efectividad o seguridad del tratamiento farmacológico¹⁷.
- Excesivo uso de medicamentos sin receta, dado que ello puede indicar un mal control e infradiagnóstico de la enfermedad⁷.

III

17.2.3 Disponibilidad de productos en la farmacia

En la Farmacia Comunitaria y Hospitalaria se dispone de una serie de productos para la RSCcPN (Tabla 17.2)^{18,19}.

I

17.2.4 Educación farmacoterapéutica

El farmacéutico puede desarrollar un papel importante en la educación del paciente con RSCcPN. Existe margen de mejora en la técnica de administración de los CIN y en el uso racional de antibióticos y de medicamentos sin receta (descongestivos nasales)²¹. Es importante informar a los pacientes de que son necesarias al menos dos semanas de tratamiento con CIN para percibir sus efectos beneficiosos, con el objetivo de que no suspendan el tratamiento antes.

III

El farmacéutico comunitario debe formarse en la técnica adecuada de administración de los CIN²⁰⁻²² (Tabla 17.3)²³.

El farmacéutico comunitario es el último responsable de garantizar la correcta dispensación de antibióticos. Al estar en contacto tanto con pacientes como con los médicos prescriptores, el farmacéutico comunitario puede realizar educación sanitaria en la necesidad de dispensación de antibióticos^{24,25}.

III

Es importante detectar la sobreutilización de descongestivos, intervenir a nivel del farmacéutico o de gestión sanitaria e insistir en las medidas educativas generales⁸.

III

17.2.5 Seguimiento y mejora de la adhesión en la farmacia

Los farmacéuticos comunitarios desempeñan un papel importante en la supervisión de la adhesión o adherencia al tratamiento y en las técnicas de administración²⁶. Además, participan en programas de manejo de enfermedades y son los primeros proveedores de asesoramiento en el uso de medicamentos sin receta¹³.

IV

Tabla 17.2. Productos farmacéuticos utilizados en el tratamiento de la RSCcPN en España: tipo de dispensación y estatus de financiación

Tipo de producto (nombre comercial)	Tipo de dispensación	Financiado (sí/no). Aportación del beneficiario
Corticoides intranasales (CIN)		
Beclometasona (Beclor-rino [®] , Beconase [®]), furoato de fluticasona (Avamys [®]), propionato de fluticasona (Flixonase [®] gotas y <i>spray</i> , Fluticasona Teva, Rinosone [®]), furoato de mometasona (Nasonex [®] , Nasoaldo [®] , MF Alter, Cinfa, Cipla, Stada, Organon, Sandoz, Kern Pharma, Ratiopharm, Teva, Vir), triamcinolona (Nasacort [®]).	Con receta.	Sí. Normal ^a .
Propionato de fluticasona (Flonase [®] 50).	Sin receta.	No. 100%.
Corticoide intranasal + antihistamínico intranasal		
Fluticasona + azelastina (Dymista [®]).	Con receta.	No. 100%.
Glucocorticoides orales de acción intermedia (18-36 horas)		
Prednisona (Dacortin [®] ; Prednisona Alonga, Cinfa, Kern Pharma, Pensa, Tarbis), prednisolona (Paidocort [®]), metilprednisolona (Urbason [®]), deflazacort (Dezacor [®] ; Zamene [®] ; Deflazacort Alter, Cinfa, Efarmes, Kern Pharma Normon, Pensa, Sandoz, Stada, Sun, Veris, Vir).	Con receta.	Sí. Normal ^a .
Antibióticos		
Amoxicilina con o sin ácido clavulánico (Amitron [®] , Augmentine [®] , Clamoxyl [®] , Medoclav [®] , Amoxicilina (clávulánico) Almus, Alter, Apotex, Ardine, Ardineclav, Aristo, Aurobindo, Aurovitas, Bluefish, Cinfa, Combix, Desgen, Kern Pharma Mylan, Normon, Pensa, Ranbaxy, Ratiopharm, Sala, Sandoz, Stada, Sun, Tarbis, Tecnigen, Teva, Tevagen).	Con receta.	Sí. Normal ^a .
Antihistamínicos orales		
Bilastina (Bilaxten [®] ; Ibis [®] ; Bilastina Alter, Aristo, Cinfa, Kern Pharma, Mylan, Normon, Pensa, Sandoz, Stada, Tecnigen, Teva), cetirizina (Alerlisin [®] ; Zyrtec [®] ; Cetirizina Almus, Alter, Apotex, Aristo, Aurovitas, Cinfa, Cipla, Kern Pharma, Mylan, Normon, Pensa, Ratiopharm, Sandoz, Tarbis, Teva, Tevagen), desloratadina (Aerius [®] ; Dasselta [®] ; Desloratadina Alter, Aristo, Aurovitas, Cinfamed, Combix, Kern Pharma, Krka, Mylan, Normon, Pensa, Qualigen, Sandoz, Stada, Tarbis, Tecnigen, Teva, Vir, Viso), ebastina (Ebastel [®] ; Rinobactil [®] ; Alastina [®] ; Ebastina Alter, Apotex, Aristo, Aurovitas, Cinfa, Combix, Gador, Mylan, Normon, Kern Pharma, Qualigen, Quasset, Ratiopharm, Sandoz, Stada, Tarbis, Tecnigen, Teva, Tevagen, Vir), levocetirizina (Aralevo [®] ; Muntel [®] ; Xazal [®] ; Levocetirizina Aurovitas, Krka, Mylan, Pensa, Pharma Combix, Ratiopharm, Sandoz, Stada, Tarbis, Teva), loratadina (Loratadina Normon y Stada); rupatadina (Alergoliber; Rinialer; Rupafin; Rupatadina Aurovitas, Bluefish, Cinfa, Kern Pharma, Mabo, Normon, Ratiopharm, Stada, Teva).	Con receta.	Sí. Normal ^a .
Cetirizina (Alercina [®]), ebastina (Bactil [®]), loratadina (Clarityne [®] ; Loratadina Farmalider), desloratadina (Desloratadina Ratiopharm).	Sin receta.	No. 100%.

Tabla 17.2. Productos farmacéuticos utilizados en el tratamiento de la RSCcPN en España: tipo de dispensación y estatus de financiación		
Tipo de producto (nombre comercial)	Tipo de dispensación	Financiado (sí/no). Aportación del beneficiario
Descongestivos nasales tópicos		
Fenilefrina (Disneumón pernasal [®]), nafazolina (Vasoconstrictor Pensa [®]), oximetazolina (Antirrinum adultos [®] , Cuvenax [®] , Interfrin [®] , Lairesp [®] , Nasalvicks [®] , Nasolina [®] , Nebulizina [®] , Normonasal [®] , Novag rino [®] , Respibien [®] , Respir [®] , Rinotec [®] , Utabon [®] , Oximetazolina Farline, Tecnimed), tramazolina (Rhinospray [®]), xilometazolina (Amidrin [®] , Idasal [®] , Rhinovín [®]).	Sin receta.	No. 100%.
Descongestivos nasales sistémicos solos		
Pseudoefedrina (Respidina [®]).	Sin receta.	No. 100%.
Descongestivos nasales sistémicos con antihistamínicos		
Pseudoefedrina + ebastina (Rinobactil [®]), pseudoefedrina + cetirizina (StopCold [®]), pseudoefedrina + loratadina (Narine repetabs [®]).	Con receta.	Sí. Normal ^a .
Pseudoefedrina + ebastina (Rino-ebastel [®]), pseudoefedrina + cetirizina (Virlix plus [®] , Reactine [®]), pseudoefedrina + loratadina (Clarityne plus [®]).	Sin receta.	No. 100%.
Inhibidores de receptores de leucotrienos		
Montelukast (Singulair [®] ; Pluralais [®] ; Monkasta [®] ; Montelukast Accord, Almus, Alter, Asthmapharma, Aurovitas, Cinfa, Combix, Kern Pharma, Mabo, Mylan, Normon, Pensa, Qualigen, Ratiopharm, Sandoz, Stada, Sun, Tarbis, Tecnigen, Teva, UR, Vir).	Con receta.	Sí. Reducida ^b .
Biológicos		
Autorizados para RSCcPN: dupilumab (Dupixent [®]), omalizumab (Xolair [®]) y mepolizumab (Nucala [®]). Todavía no autorizados para RSCcPN: reslizumab (Cinqaero [®]) y benralizumab (Fasenra [®]).	Con receta.	No financiados para RSCcPN. DH. Sin aportación ^c .
Soluciones salinas para irrigación nasal		
Suero salino (Braun, Labipac, Labesfal, Versylene, SinuSal sobres, RhinoDouche, etc.), agua de mar (Rhinomer [®] , Sterimar [®] , Ialumar [®] , etc.).	Higiene personal. Sin receta.	No. 100%.

CIN: corticoides intranasales. DH: diagnóstico hospitalario. MF: mometasona furoato. RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales.

^a Varios tramos de aportación dependiendo de la renta y de si se es activo o pensionista: del 0% al 60%. Para activo con ingresos entre 18.000 y 100.000 euros la aportación es del 50% del precio de venta al público (PVP).

^b 10% del PVP, valor máximo de 4,24 euros por envase.

^c Compra por hospital. El beneficiario no aporta.

Fuente: adaptado de Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (CIMA) [Internet]¹⁸ y Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos (BIFIMED) [Internet]¹⁹.

Tabla 17.3. Técnicas de utilización de espráis y gotas nasales

Tipo de dispositivo	Antes de la administración	Posición de la cabeza	Administración y forma de respiración	Después de la administración del dispositivo
Spray nasal	1. Suénese suavemente la nariz para despejar las fosas nasales. 2. Agite el <i>spray</i> nasal suavemente durante 5 segundos. 3. Retire el tapón de protección.	4. Mantenga la cabeza inclinada hacia sus pies, no incline la cabeza hacia atrás.	5. Mantenga el frasco en posición recta e inserte con cuidado la punta del pulverizador en una fosa nasal. 6. Oriente la dirección del pulverizador a la zona externa de la fosa nasal, apuntando hacia la oreja. 7. Pulse rápidamente una sola vez y, al mismo tiempo, efectúe una suave inspiración.	8. Respire por la boca. 9. Repita los pasos de administración en la otra fosa nasal. 10. Respire suavemente y no incline la cabeza hacia atrás después de la aplicación. 11. La boquilla de pulverización debe limpiarse con un paño limpio y volver a colocar el tapón de protección.
Gotas nasales	1. Suénese suavemente la nariz para limpiar los orificios nasales. 2. Sacuda y agite el dispositivo varias veces para que esté bien mezclado.	3. Inclínese hacia adelante si está de pie,  inclínese hacia adelante si está arrodillado  o incline la cabeza en el borde si está tumbado en la cama. 	4. Inserte el dispositivo dentro de un orificio nasal y apriete suavemente.	5. Mantenga la cabeza hacia abajo durante al menos 1 minuto después de ponerse las gotas. 6. Repita este paso para el otro orificio.

Fuente modificada: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Prospectos de Dymista® pulverización nasal y Flixonase® gotas [Internet]²³.

Aproximadamente un 50% de pacientes con RA abandona la medicación y esto se asocia a peores desenlaces clínicos y a aumento de costes sanitarios²⁷. La falta de adherencia a los CIN para la RA en niños se asoció a mayor absentismo y peor rendimiento escolar²⁸. Se han descrito tasas muy dispares de adherencia a los CIN en RSC, del 12%²⁹ al 76,6%³⁰ y esta suele ser mejor en pacientes con mayor sintomatología (RSCcPN o recurrencias múltiples)²⁹. Respecto a los antibióticos, el problema principal no es la adherencia del paciente, sino la falta de adherencia de los profesionales a las guías, tanto en la decisión de utilizar antibióticos como en el tipo de antibiótico³¹.

III

La falta de adherencia está relacionada con factores debidos al tratamiento (falta de eficacia o presencia de efectos adversos, a veces ambas por una mala técnica de administración, como en el caso de los CIN)^{20,21,27}. Otros factores que pueden influir en la adherencia son la comunicación médico-paciente (por ejemplo, tiempo de consulta, utilización de lenguaje técnico, baja alfabetización en salud, etc.), factores educativos y motivacionales (escaso seguimiento, bajo refuerzo para el mejor conocimiento de la enfermedad y los tratamientos)²⁷ y factores socioeconómicos³².

III

Existen diversas estrategias para mejorar la adherencia, siendo las que mejor funcionan aquellas estrategias multicomponentes que incluyen un conjunto de medidas educativas, de cambios de actitud/motivacionales y de entrenamiento en aspectos técnicos³³. No hay estudios diseñados para mejorar la adherencia para la RSCcPN. No obstante, la literatura existente en otras patologías como la RA y el asma o EPOC³⁴ permite avalar el uso de intervenciones educativas para mejorar la adherencia terapéutica^{6,35}.

II

Otro aspecto importante para mejorar la adherencia es involucrar al paciente en la toma de decisiones³⁶. Dos revisiones sistemáticas^{37,38} indican que los pacientes con enfermedades crónicas que participan activamente en la toma de decisiones sobre sus tratamientos tienen más autoconfianza y presentan mayor adherencia a largo plazo.

II

Otras estrategias incluyen la utilización de aplicaciones para teléfonos móviles, siendo las más recomendables las que incluyen funciones para medir el grado de autocontrol y adherencia a la medicación^{39,40}, tales como mySinusitisCoach® (en RSC)⁴¹ y MASK-air® (en RA)⁴². Otra estrategia es el envío de mensajes a móviles para facilitar el cumplimiento terapéutico³⁰.

III

17.2.6 Atención hospitalaria: el uso de biológicos

El farmacéutico hospitalario proporciona atención sanitaria a los pacientes graves en tratamiento con un medicamento biológico, por lo que su ámbito de actuación es complementario al que tiene el farmacéutico comunitario. Dentro del equipo multidisciplinar intrahospitalario existe una gran experiencia del papel del farmacéutico de hospital con otros fármacos biológicos, entre los que se ha observado su utilidad a través de: consulta específica, seguimiento, programas interdisciplinares, acceso al fármaco, recogida de información clínica, detección de pacientes en riesgo de efectos adversos, etc.^{43,44}.

En concreto, además de las acciones transversales que también se realizan en la Farmacia Comunitaria, el farmacéutico hospitalario puede participar en:

- Toma de decisiones respecto al uso de medicamentos biológicos en unidades multidisciplinarias.
- Educación general del paciente sobre la patología y el tratamiento.
- Dispensación del medicamento biológico.
- Entrenamiento sobre su administración.
- Detección y registro de efectos adversos.
- Seguimiento de la adherencia al tratamiento.
- Monitorización de la eficacia del tratamiento en el momento de la dispensación.
- Resolución de dudas a demanda del paciente.
- Derivación del paciente en caso necesario.
- Asegurar la conservación adecuada del medicamento en el centro y una vez dispensado.
- Coordinación/gestión/resolución de dudas de los registros sanitarios de biológicos de las administraciones sanitarias.
- Resolución de dudas al equipo médico.

III

IV

Recomendaciones

17.1 El farmacéutico comunitario debería ayudar al reconocimiento de síntomas relacionados con diferentes tipos de rinitis y derivar al médico en caso necesario.	D
17.2 Se aconseja educar al paciente con rinitis sobre su enfermedad y su tratamiento, monitorizando la técnica de uso de los medicamentos complejos (<i>sprays</i> y gotas nasales).	C
17.3 Se recomienda aconsejar en lo relativo al uso de medicamentos no sujetos a prescripción médica en pacientes con rinitis crónica o RA no diagnosticados previamente.	C
17.4. El equipo multidisciplinar de profesionales sanitarios que atienden al paciente con RSCcPN debería contar con los farmacéuticos y compartir protocolos de abordaje consensuados y la historia farmacoterapéutica informatizada.	C
17.5 La principal estrategia reconocida que mejora el cumplimiento de la terapia por parte del paciente es el establecimiento de un programa educativo, junto con intervenciones motivacionales y de aspectos técnicos sobre su medicación y patología, con participación del farmacéutico.	B
17.6 Es importante involucrar al paciente en la toma de decisiones teniendo en cuenta sus necesidades y preferencias, dado que dicha participación aumenta su autoconfianza y la adherencia a sus tratamientos.	B
17.7 Otras estrategias que podrían mejorar la adherencia incluyen la utilización de aplicaciones para teléfonos móviles, pero se necesitan estudios que confirmen los beneficios de estas prácticas.	C
17.8 El farmacéutico hospitalario puede realizar acciones complementarias a la Farmacia Comunitaria y actividades específicas en relación con el uso de medicamentos biológicos, dentro del equipo multidisciplinar, a nivel de: decisión de inicio de tratamiento, técnica de administración, educación, adherencia, seguimiento, farmacovigilancia y resolución de consultas.	C

Bibliografía

1. International Pharmaceutical Federation (FIP). Community pharmacy global report 2021. Regulation, scope of practice, remuneration and distribution of medicines through community pharmacies and other outlets. [Internet]. The Hague: International Pharmaceutical Federation (FIP); 2021 [Internet]. Disponible en: <https://www.fip.org/file/5013>
2. Ruiz-Ramos J, Hernández MH, Juanes-Borrego AM, et al. The Impact of Pharmaceutical Care in Multidisciplinary Teams on Health Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Med Dir Assoc. 2021 Dec;22(12):2518-26.

3. Mes MA, Katzer CB, Chan AHY, et al. Pharmacists and medication adherence in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2018 Aug 23;52(2):1800485.
4. Plaza V, Alobid I, Álvarez C, et al. Guía española para el manejo del asma (GEMA) VERSIÓN 5.1. Aspectos destacados y controversias. *Arch Bronconeumol*. 2021 May 26;S0300-2896(21) 00165-4.
5. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464.
6. Lourenço O, Calado S, Sá-Sousa A, et al. Evaluation of Allergic Rhinitis and Asthma Control in a Portuguese Community Pharmacy Setting. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014 May;20(5):513-22.
7. Tan R, Cvetkovski B, Kritikos V, et al. The Burden of Rhinitis and the Impact of Medication Management within the Community Pharmacy Setting. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Sep-Oct 2018;6(5):1717-25.
8. Mehuys E, Gevaert P, Brusselle G, et al. Self-Medication in Persistent Rhinitis: Overuse of Decongestants in Half of the Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. May-Jun 2014;2(3):313-9.
9. Bertsche T, Nachbar M, Fiederling J, et al. Assessment of a computerised decision support system for allergic rhino-conjunctivitis counselling in German pharmacy. *Int J Clin Pharm*. 2012 Feb;34(1):17-22.
10. Smith L, Brown L, Saini B, et al. Strategies for the management of intermittent allergic rhinitis: an Australian study. *Health Expect*. 2014 Apr;17(2):154-63.
11. O'Connor J, Seeto C, Saini B, et al. Healthcare professional versus patient goal setting in intermittent allergic rhinitis. *Patient Educ Couns*. 2008 Jan;70(1):111-7.
12. José J, Cvetkovski B, Kritikos V, et al. Interventions Delivered in the Community Pharmacy to Manage Allergic Rhinitis- A Systematic Review of the Literature. *Pharmacy (Basel)*. 2020 May 6;8(2):80.
13. Arsoy G, Varış A, Saloumi LM, et al. Insights on Allergic Rhinitis Management from a Northern Cyprus Perspective and Evaluation of the Impact of Pharmacist-Led Educational Intervention on Patients' Outcomes. *Medicina (Kaunas)*. 2018 Nov 7;54(5):83.
14. Todorova A, Tsvetkova A, Mihaylova S, et al. The impact of pharmaceutical care on improving the quality of life in patients with allergic rhinitis. *CBU International Conference Proceedings*. 2017 Mar;5:1022-7.
15. Faus Dáder MJ, Gómez Martínez JC, Martínez Martínez F (eds.). *Protocolos de Indicación Farmacéutica y Criterios de Derivación al Médico en Síntomas Menores*. Granada: Editorial Técnica Avicam; 2018.
16. Liva GA, Karatzanis AD, Prokopakis EP. Review of Rhinitis: Classification, Types, Pathophysiology. *J Clin Med*. 2021 Jul;10(14):3183.
17. Members of the Workshops. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*. *Allergy*. 2004 Apr;59(4):373-87.
18. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (CIMA) [Internet]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
19. Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos (BIFIMED) [Internet]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
20. Rollema C, van Roon EN, de Vries TW. Inadequate quality of administration of intranasal corticosteroid sprays. *J Asthma Allergy*. 2019 Apr 3;12:91-4.

21. De Boer M, Rollema C, van Roon E, et al. Observational study of administering intranasal steroid sprays by healthcare workers. *BMJ Open*. 2020;10(8):e037660.
22. Peters-Geven MM, Rollema C, Metting EI, et al. The Quality of Instructional YouTube Vídeos for the Administration of Intranasal Spray: Observational Study. *JMIR Med Educ*. 2020 Dec 30;6(2):e23668.
23. Buscador de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Prospectos de Dymista® pulverización nasal y Flixonase® gotas [Internet]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
24. Jørgensen LC, Friis Christensen S, Córdoba Currea G, et al. Antibiotic prescribing in patients with acute rhinosinusitis is not in agreement with European recommendations. *Scand J Prim Health Care*. 2013 Jun;31(2):101-5.
25. Thornley T, Marshall G, Howard P, et al. A feasibility service evaluation of screening and treatment of group A streptococcal pharyngitis in community pharmacies. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Nov;71(11):3293-9.
26. Yap JSY, Tang CWQ, Hor HML, et al. Process Evaluation of the Community Pharmacist-Led Allergic Rhinitis Management (C-PhARM) Service in Singapore. *Pharmacy (Basel)*. 2019 Jun 7;7(2):56.
27. Köberlein J, Kothe AC, Schaffert C. Determinants of patient compliance in allergic rhinoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Jun;11(3):192-9.
28. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Adherence to pharmacotherapy improves school performance in children with rhinitis and asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. Sep-Oct 2018;46(5):467-71.
29. Philpott C, Erskine S, Smith R, et al. Current use of baseline medical treatment in chronic rhinosinusitis: Data from the National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study (CRES). *Clin Otolaryngol*. 2018 Apr;43(2):509-24.
30. Feng S, Liang Z, Zhang R, et al. Effects of mobile phone WeChat services improve adherence to corticosteroid nasal spray treatment for chronic rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery: a 3-month follow-up study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Mar;274(3):1477-85.
31. Malo S, Bjerrum L, Feja C, et al. Compliance with recommendations on outpatient antibiotic prescribing for respiratory tract infections: the case of Spain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015 Apr;116(4):337-42.
32. Bhattacharyya N, Villeneuve S, Joish VN, et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Laryngoscope*. 2019 Sep;129(9):1969-75.
33. Wiecek E, Tonin FS, Torres-Robles A, et al. Temporal effectiveness of interventions to improve medication adherence: A network meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Mar 12;14(3):e0213432.
34. Jia X, Zhou S, Luo D, et al. Effect of pharmacist-led interventions on medication adherence and inhalation technique in adult patients with asthma or COPD: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Oct;45(5):904-17.
35. Milosavljevic A, Aspden T, Harrison J. Community pharmacist-led interventions and their impact on patients' medication adherence and other health outcomes: a systematic review. *Int J Pharm Pract*. 2018 Oct;26(5):387-97.
36. May JR, Dolen WK. Evaluation of Intranasal Corticosteroid Sensory Attributes and Patient Preference for Fluticasone Furoate for the Treatment of Allergic Rhinitis. *Clin Ther*. 2019 Aug;41(8):1589-96.
37. Shay LA, Lafata JE. Where is the evidence? A systematic review of shared decision making and patient outcomes. *Med Decis Making*. 2015 Jan;35(1):114-31.

38. Náfrádi L, Nakamoto K, Schulz PJ. Is patient empowerment the key to promote adherence? A systematic review of the relationship between self-efficacy, health locus of control and medication adherence. *PLoS One*. 2017 Oct 17;12(10):e0186458.
39. Braido F, Baiardini I, Puggioni F, et al. Rhinitis: adherence to treatment and new technologies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017 Feb;17(1):23-7.
40. Zhou AH, Patel VR, Baredes S, et al. Mobile Applications for Allergic Rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2018 Nov;127(11):836-40.
41. Seys SF, De Bont S, Fokkens WJ, et al. Real-life assessment of chronic rhinosinusitis patients using mobile technology: The mySinusitisCoach project by EUFOREA. *Allergy*. 2020 Nov;75(11): 2867-78.
42. Sastre J, Del Cuvillo A, Colás C, et al. Validation of the MASK-air app for assessment of allergic rhinitis. *Allergy*. 2020 Nov;75(11):2958-61.
43. Atanda A, Shapiro NL, Stubbings J, et al. Implementation of a New Clinic-Based, Pharmacist-Managed PCSK9 Inhibitor Consultation Service. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Sep;23(9):918-25.
44. Calleja Hernández MÁ, Herrero Ambrosio A, Lamas Díaz MJ, et al. Pharmacotherapy follow-up of patients under treatment with biologic agents for chronic inflammatory systemic conditions: an agreement among hospital pharmacists for the standardized collection of a minimum set of data. *Farm Hosp*. 2017 Jan;41(n01):31-48.

CAPÍTULO 18

RSCcPN: aspectos para pacientes



18.1 Introducción

La RSCcPN es una enfermedad inflamatoria crónica que produce una importante alteración de la CdV. La RSCcPN no tiene cura, pero suele controlarse con una combinación de tratamiento médico y quirúrgico.

18.2 Síntomas

Los síntomas cardinales son:

- Obstrucción o congestión nasal.
- Rinorrea o mucosidad nasal.
- Reducción o pérdida del sentido del olfato o hiposmia/anosmia.
- Dolor o presión facial.

Estos síntomas presentan un curso fluctuante, haciendo que la RSCcPN sea más molesta que otras enfermedades crónicas como la diabetes *mellitus*, por ejemplo. Además, existen otros síntomas indirectos, como la dificultad para dormir, alteraciones en los oídos y alteraciones del estado del ánimo que derivan de los síntomas nasales y contribuyen a convertir a la RSCcPN en una enfermedad con gran impacto físico y psicológico.

“La poliposis nasal es una patología invisible que la gente de a pie confunde con un resfriado común. *A priori* no te mata físicamente, pero sí a nivel psicológico. La poliposis nasal es no poder respirar con normalidad, no descansar por

las noches por no poder respirar bien. Olvidarte del olor que tiene la vida, pues la anosmia que la poliposis provoca hace que no puedas oler ni lo bueno, ni lo no tan bueno”, explica Vanessa Limonge, paciente con RSCcPN grave.

La alteración del sentido del olfato es uno de los síntomas que mayores consecuencias personales acarrea para los pacientes. Es indescriptible para cualquiera que no la haya experimentado y no solo influye en la experiencia de comer, sino en la experiencia global del placer. El sentido del olfato es el más íntimamente relacionado con los recuerdos y las emociones, por lo que su disfunción puede generar una fuerte alteración emocional y una gran frustración personal. Por ello, además del tratamiento de base de la RSCcPN existen ciertas estrategias alimentarias, como la experimentación con texturas y temperaturas, la combinación de sabores (uso de salsas agrídulces) y experimentar con picantes, amargos o *umami*, que pueden mejorar la experiencia de la comida. Además, el sentido del olfato tiene un papel importante en la seguridad personal, por lo que es importante implementar medidas como tener un detector de humo y comprobar regularmente las fechas de caducidad de los alimentos. El apoyo emocional puede ser difícil de encontrar, incluso entre los amigos y la familia, pues les resulta difícil entender cómo afectan estos síntomas al no haberlos experimentado ellos mismos. Hay grupos de pacientes que ofrecen recursos de ayuda y permiten compartir experiencias con otros afectados: AbScent (www.AbScent.org) y Fifth Sense (www.FifthSense.org.uk).

18.3 Tratamiento

El tratamiento principal de la RSCcPN está basado en los CIN y los lavados nasales a diario a medida que los síntomas persisten, incluso durante años. Si la enfermedad no se controla pueden necesitarse cursos de corticoides orales o incluso cirugía. En los últimos años han aparecido nuevos tratamientos, los llamados biológicos, que bloquean específicamente los mecanismos de la inflamación nasal que generan los pólipos.

- Los lavados nasales pueden mejorar la función nasal y, por tanto, los síntomas. Tienen como objetivo eliminar costras, mucosidad y sustancias que estimulan la inflamación de la mucosa nasal y mejorar su hidratación. Existen distintos dispositivos para realizar los lavados nasales: espráis nasales, frascos o botellas, nebulizadores, rinocornios, jeringas... Ninguno ha demostrado ser claramente mejor que otro para mejorar los síntomas. Por ello, se recomienda utilizar aquel con el que el paciente se sienta más cómodo. También existen las irrigaciones de alto y bajo volumen o con suero hipertónico, aunque su beneficio no está claro.

- Los CIN pueden aplicarse en forma de *spray*, gotas nasales o incluidos en los lavados nasales. Tienen muy pocos efectos secundarios, son muy seguros y pueden utilizarse a largo plazo. Uno de los principales retos para los pacientes es administrar estos tratamientos de forma prolongada a las dosis recomendadas y utilizando la forma de aplicación correcta.
- Los corticoides orales son uno de los medicamentos antiinflamatorios más eficaces que existen. Suelen recomendarse en pacientes en los que el tratamiento de base con lavados nasales y CIN no logra controlar los síntomas. En algunos casos pueden recomendarse antes de una cirugía nasosinusal. El abuso o mal uso de esta medicación puede generar complicaciones graves, por lo que es importante seguir las indicaciones del médico para tomarla.
- La CENS se usa en los casos en los que el tratamiento médico no consigue controlar la enfermedad y el paciente presenta alteración de la CdV pese a usar correctamente el tratamiento. El objetivo de la cirugía es eliminar los pólipos y abrir los senos paranasales afectados, facilitando así que el tratamiento médico (lavados y CIN) llegue correctamente a todos los rincones de la nariz. Existen varios tipos de cirugía dependiendo del grado de afectación la enfermedad.
- Los tratamientos biológicos son medicamentos diseñados para bloquear los mecanismos de inflamación que provocan la poliposis. Suelen considerarse para los pacientes cuya RSCcPN no responde a la cirugía ni a otros tratamientos médicos. Tienen resultados prometedores, pero actualmente su disponibilidad es limitada.

“Llevaba 4 cirugías por mi RSCcPN y pese a ello seguía sin poder oler ni respirar por la nariz. Empecé con un tratamiento biológico y con la segunda inyección me volvió el olfato y pude empezar a respirar por la nariz de nuevo”, relata un paciente con RSCcPN grave tratado con tratamiento biológico.

El conocimiento de la propia enfermedad por parte del paciente promueve su independencia y ayuda a que busque un mejor tratamiento y un profesional más apropiado para su patología, mejorando el control de la enfermedad y sus molestos síntomas.

Recientemente, y con el apoyo de la Comisión de Rinología de la Sociedad Española de Otorrinolaringología (SEORL), se ha constituido la Asociación Española de Pacientes con Poliposis Nasal (AEPONA). AEPONA pretende “ser un espacio nuevo que permita a los pacientes tener más conocimientos sobre la enfermedad, acceder a información básica e intercambiar opiniones y experiencias”, afirma Vanessa Limonge, impulsora de la iniciativa. Sus objetivos,

añade, son “promover toda clase de acciones y actividades asistenciales y científicas destinadas a mejorar la CdV de las personas afectas por la enfermedad. Además, luchar por las necesidades de las personas con poliposis nasal y cooperar con los científicos y profesionales de la salud”.

Bibliografía

1. Hopkins C, Surda P, Walker A, et al. EPOS 4 Patients. *Rhinology*. 2021 Oct 29;59(30):1-57.

Necesidades de investigación en RSCcPN

Consenso POLINA22. Propuestas de necesidades de investigación en poliposis nasal

19.1 Parte I: aspectos generales

Capítulos	Aspectos pendientes de investigar
2. Definiciones, terminología y clasificaciones	Establecer relaciones causales entre exposición a factores ambientales u ocupacionales y RSCcPN. Impacto del fenoendotipado a nivel de coste-efectividad en la RSCcPN.
3. Epidemiología y factores de riesgo	La relevancia clínica de la sensibilización a alérgenos en la RSCcPN mediante estudios <i>in vivo</i> (como test de provocación nasal específica de alérgeno), que permitirían explorar la respuesta a tratamientos como la inmunoterapia. Explorar si la instauración del estilo de vida occidental juega un papel relevante en las tendencias al incremento de la prevalencia en la RSCcPN.
4. Fisiopatogenia. Mecanismos de inflamación en la RSCcPN	Los diferentes fenotipos inflamatorios implicados en la RSCcPN se mantienen estables a lo largo de la evolución de la enfermedad o pueden cambiar en función del tratamiento u otros factores. El papel del microbioma en el establecimiento de los endotipos T1 y T3.
5. Exploración y diagnóstico	Los marcadores histológicos y serológicos específicos de inflamación que determinen su papel y correlación entre ellos, como indicadores pronósticos y de dianas terapéuticas personalizadas. Establecer puntos de corte en el recuento celular tisular y, específicamente, en el de eosinófilos, que puedan correlacionar con la gravedad de la RSCcPN.
6. El trastorno del olfato en la RSCcPN	Esclarecer el perfil subyacente de los endotipos de RSCcPN sobre el sentido del olfato. Determinar estas bases fisiopatológicas es necesario para ofrecer a los pacientes diversas opciones terapéuticas. Los factores que influyen en el potencial beneficio de la cirugía sobre el sentido del olfato en la RSCcPN.

7. Calidad de vida y costes	Estudios sobre costes directos e indirectos de la RSC en Europa con un periodo superior a 6 meses. Analizar la rentabilidad y el impacto presupuestario de la implementación del fenotipado y endotipado en la RSC. La medida de los resultados comunicados por el paciente (PROM, <i>patient-reported outcome measures</i>) precisa un mayor desarrollo en aspectos de la RSC que actualmente no están cubiertos por los instrumentos validados disponibles, como el impacto conjunto de la VRU.
8. Comorbilidades	Determinar factores pronósticos en la RA que predispongan a la RSCcPN. La influencia del tratamiento de la RSCcPN en el asma de los pacientes en los que ambas patologías coexisten.
9. Vía respiratoria única	Biomarcadores específicos de los mecanismos fisiopatológicos de los diferentes endotipos de RSC. Valoración simultánea de la VRU en los estudios epidemiológicos y en los ensayos terapéuticos. El papel de la provocación nasal con alérgenos para identificar los desencadenantes alérgicos del asma. Replantear la gradación tradicional del asma grave y de la RSCcPN, basada en síntomas y necesidad de medicación, hacia parámetros basados en mecanismos fisiopatológicos.
10. Objetivos del tratamiento, control y definición de la respuesta al tratamiento	La correlación entre la citología del exudado nasal y el estudio anatomopatológico de la biopsia en los diferentes fenotipos de RSCcPN, así como evaluar el rendimiento diagnóstico de cada una de las técnicas.

19.2 Parte II: tratamiento

Capítulos	Aspectos pendientes de investigar
11. Tratamiento médico apropiado	Estudios comparativos entre los diferentes CIN comercializados y establecer el régimen de dosificación más efectivo y la duración óptima en la RSCcPN. Estudios con corticoides sistémicos con pautas estandarizadas y su impacto sobre la CdV, el tamaño del pólipo, las cirugías previas y los efectos adversos a largo plazo (6 meses).
12. Tratamiento quirúrgico	Identificar factores de riesgo de recidiva tras la CENS, como niveles altos de IL-5, eosinófilos en sangre y en tejido, EREA y cirugía previa.

13. Tratamiento con biológicos	Estudios comparativos directos sobre la eficacia de los distintos biológicos en la RSCcPN. Marcadores objetivos clínicos o analíticos que indiquen el fármaco biológico más apropiado para cada paciente. Estudios que establezcan si el tratamiento con biológicos debe ser previo o posterior a la cirugía. Definir las normas para suspender un tratamiento biológico y para la evaluación de los resultados. Estudios para determinar los criterios que seguir para cambiar de un biológico a otro.
--------------------------------	--

19.3 Parte III: aspectos específicos

Capítulos	Aspectos pendientes de investigar
14. RSCcPN en Pediatría	Estudios en población pediátrica que valoren la eficacia y seguridad de los tratamientos biológicos en RSCcPN. Validación de cuestionarios específicos de CdV para la RSC en pacientes pediátricos
15. RSCcPN y COVID-19	Los factores de riesgo de la COVID-19 y la probabilidad de desarrollar formas más agresivas en pacientes con RSCcPN. El grado de afectación del sentido del olfato en pacientes con RSCcPN que contraen COVID-19, dado que tienen de base una alteración del olfato por su enfermedad.
16. RSCcPN en Atención Primaria	Validar listas de comprobación que faciliten la evaluación global de los pacientes con RSCcPN en Atención Primaria. Coste-utilidad de los endoscopios de un solo uso en Atención Primaria para el diagnóstico de RSC.
17. RSCcPN: aspectos para farmacéuticos	El impacto de la educación farmacoterapéutica y seguimiento del cumplimiento terapéutico por Farmacia Comunitaria y Hospitalaria en el control de la RSCcPN. El impacto de asistencia a través de equipos multidisciplinares frente a la práctica habitual en el control de los pacientes con RSCcPN. El efecto de utilizar aplicaciones informáticas como complemento a la práctica habitual en el manejo de la RSCcPN.

Criterios de derivación desde Atención Primaria.

Interrelación entre diferentes especialistas

20.1 Necesidad de un abordaje multidisciplinar en el manejo de RSCcPN y asma

El concepto de VRU^{1,2}, la complejidad de la RSCcPN y las precisas definiciones en su diagnóstico, la gravedad y el control de acuerdo con las guías³⁻⁹, así como las demandas de los pacientes¹⁰ requieren de una coordinación entre los especialistas implicados, principalmente de Otorrinolaringología (ORL), Neumología y Alergología, pero también de Pediatría, Atención Primaria y Farmacia Hospitalaria. Un abordaje multidisciplinar evitaría, como ocurre en la práctica clínica habitual, una falta del tratamiento de las comorbilidades¹⁰ en la VRU, la demora en el diagnóstico, la duplicidad de pruebas complementarias y la dispersión de datos.

Los criterios de interconsulta entre los responsables dependerán del objetivo final de la interconsulta, de las habilidades de cada disciplina y de la disponibilidad de las técnicas adecuadas para su diagnóstico y tratamiento² (Figuras 20.1 y 20.2). Con el objetivo de facilitar la comunicación entre los clínicos y conseguir el mejor tratamiento para cada paciente en particular, el abordaje multidisciplinar de la RSCcPN requiere, además, una puesta en común de los conceptos, los términos y las definiciones de estas enfermedades, así como un acuerdo entre los profesionales implicados para una recogida de datos con criterios comunes (Tabla 20.1)¹¹. El abordaje multidisciplinar debe incluir el acuerdo en la forma o el método de valorar los síntomas de la VRU basado en las guías. Esto incluye la valoración del olfato o la selección de los biomarcadores de inflamación de tipo 2 disponibles en la práctica clínica, así como la selección de las características clínicas o fenotípicas asociadas a una enfermedad más grave, como la comorbilidad con el asma, el inicio tardío del asma, la existencia de EREA, la necesidad de corticoides sistémicos y la afectación significativa de la CdV mediante un cuestionario específico o la recurrencia posquirúrgica.

IV

IV

Todas estas características clínicas o marcadores clínicos de inflamación de tipo 2 pueden ayudar, junto con los biomarcadores, en la selección para un tratamiento médico, biológico o quirúrgico en pacientes no controlados mediante tratamiento estándar.

IV

El abordaje multidisciplinar puede favorecer la comunicación entre los clínicos y facilitar el diagnóstico precoz, evitar retrasos diagnósticos o dispersión de las pruebas complementarias y, sobre todo, mejorar el control de estas enfermedades por la falta de tratamiento de las comorbilidades; en definitiva, obtener un mejor resultado global para el paciente¹¹.

IV

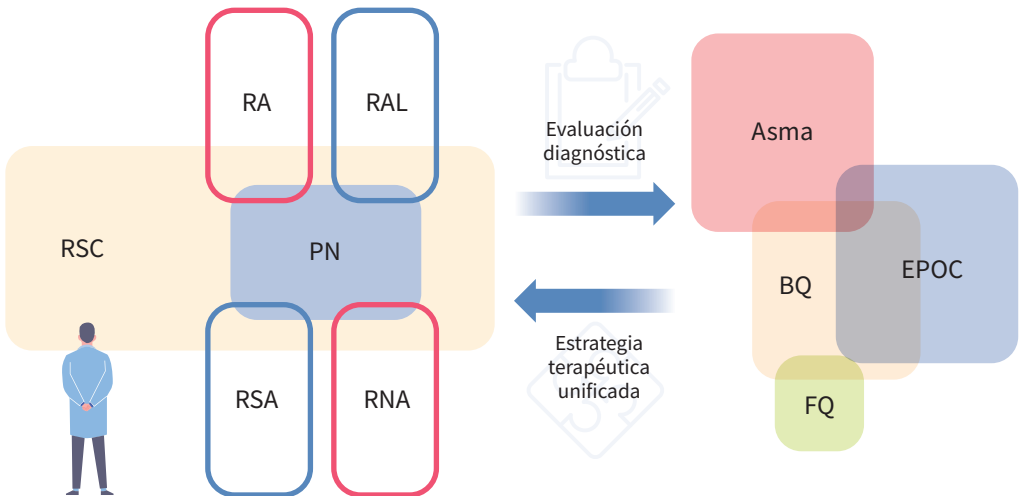


Figura 20.1. Comorbilidades de enfermedades nasosinusales y broncopulmonares en el concepto de VRU

Además del asma, la EPOC, las BQ y la FQ pueden asociarse a diferentes enfermedades de la vía respiratoria superior, como RA, RAL, RNA, RSA o RSC con o sin PN. Para su manejo conjunto es necesario realizar una evaluación diagnóstica completa junto a una estrategia terapéutica unificada.

BQ: bronquiectasias. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FQ: fibrosis quística. PN: pólipos nasales. RA: rinitis alérgica. RAL: rinitis alérgica local. RNA: rinitis no alérgica. RSA: rinosinusitis aguda. RSC: rinosinusitis crónica. VRU: vía respiratoria única.

Fuente: modificada de Alobid I, et al. J Investig Allergol Clin Inmunol. 2011;21 Suppl 1:1-58².

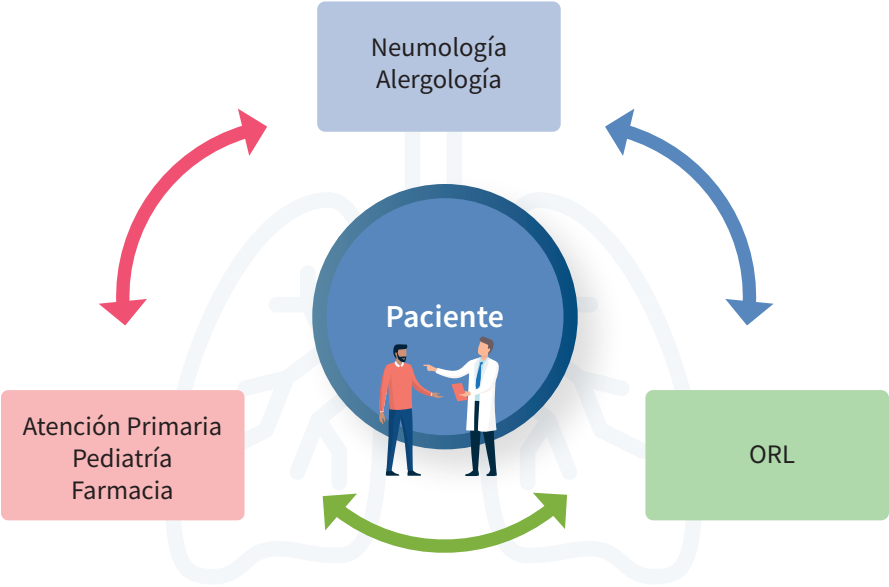


Figura 20.2. Manejo multidisciplinar de la VRU

La vía respiratoria es un ámbito común entre varias especialidades médicas. Idealmente los diferentes especialistas implicados (neumólogos, alergólogos, especialistas en Otorrinolaringología, médicos de Atención Primaria o de Familia, pediatras y también farmacéuticos) deberían colaborar en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento para conseguir un manejo integral de estos pacientes.

ORL: Otorrinolaringología. VRU: vía respiratoria única.

Fuente: adaptado de Brožek JL, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017 Oct;140(4):950-8³.

Tabla 20.1. Cuestionario de recogida de datos para un abordaje multidisciplinar y estandarizado en las enfermedades inflamatorias T2 de la vía respiratoria: RSCcPN y asma

1. ¿El paciente tiene síntomas en la vía respiratoria superior?

- ☐ Estornudos
- ☐ Pérdida de olfato
- ☐ Bloqueo/obstrucción/congestión nasal
- ☐ Dolor/presión facial
- ☐ Rinorrea (anterior o posterior)
- ☐ Otros (especificar):

2. ¿El paciente tiene síntomas en la vía respiratoria inferior?

- ☐ Tos
- ☐ Sibilancias
- ☐ Expectorcación
- ☐ Disnea
- ☐ Otros (especificar):

3. Edad de inicio del asma^a:

4. Edad de inicio de la RSC:

5. Diagnóstico, gravedad y control según las definiciones de las guías GEMA, GINA, ARIA y EPOS:

a. Determinar el nivel de gravedad de la RSCcPN mediante el uso de EVA. Preguntar al paciente hasta qué punto son molestos sus síntomas de RSC entre 0 y 100 mm, siendo 0 = ninguna molestia y 100 = la mayor molestia posible:

b. Puntuación del ACT:

6. Si existe RSC de duración mayor de 12 semanas, definir el nivel de afectación de la CdV^a
(por SNOT-22):

7. ¿El paciente tiene pérdida de olfato?^a

☐ No

☐ Sí

En caso de pérdida de olfato, determinar su grado mediante el uso de una EVA^b o prueba alternativa. Preguntar al paciente hasta qué punto son molestos sus síntomas de pérdida de olfato entre 0 y 100 mm, siendo 0 = ninguna molestia y 100 = la mayor molestia posible:

8. ¿Tiene antecedentes de cirugía endoscópica nasal?^a

☐ No

☐ Sí

En caso afirmativo, número de intervenciones:

9. ¿Tiene EREA?^a

☐ No

☐ Sí

10. Tratamiento corticoideo sistémico^a

Equivalente de miligramos de prednisona administrada al paciente a lo largo del año previo:

11. Otras enfermedades inflamatorias crónicas T2 relevantes:

Dermatitis atópica: ☐ Sí ☐ No

Alergia alimentaria: ☐ Sí ☐ No

Esofagitis eosinofílica: ☐ Sí ☐ No

Otras (especificar):

12. Diagnóstico alergológico^c

Resultados de test cutáneos y/o IgE específica:

13. IgE total^c (IU/ml):

14. Eosinofilia en sangre^c (células/ μ l):

15. FeNO^c (ppb):

16. Endoscopia

Índice NPS:

17. TC nasosinusal

Índice Lund-Mackay:

^aMarcadores clínicos.

^bConsiderar anosmia si EVA > 70 mm, hiposmia si EVA > 30 mm y < 70 mm, y normosmia si EVA < 30 mm.

^cBiomarcadores de inflamación tipo 2 (T2).

ACT: Asthma Control Test. ARIA: *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*. CdV: calidad de vida. EPOS: *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*. EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina/AINE. EVA: escala visual analógica. FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico. GEMA: *Guía Española para el Manejo del Asma*. GINA: Global Initiative for Asthma. IgE: inmunoglobulina E. IU (*international units*): unidades internacionales. NPS: Nasal Polyp Score. ppb: partes por billón. RSC: rinosinusitis crónica. RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales. SNOT-22: Sino-Nasal Outcome Test 22. T2: tipo 2. TC: tomografía computarizada.

Recomendaciones

20.1 El concepto de la VRU implica la necesidad de un tratamiento integral. La falta de tratamiento de una rinitis/rinosinusitis se asocia al frecuente mal control del asma y viceversa, el tratamiento de la rinitis/rinosinusitis se asocia a un mejor control del asma.	B
20.2 En RSCcPN, con o sin asma, debe evaluarse la presencia de marcadores clínicos de gravedad de la inflamación tipo 2, como la coexistencia de asma, el inicio tardío de la enfermedad, la pérdida de olfato, la presencia de EREA, la corticodependencia o la recidiva posquirúrgica, especialmente en la selección para un tratamiento biológico.	C
20.3 El tratamiento integral de la VRU requiere un abordaje multidisciplinar (principalmente otorrinolaringólogos, alergólogos y neumólogos) y una recogida común de datos en el manejo de los pacientes con RSCcPN, con o sin asma.	D

Bibliografía

1. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. Allergy. 2003 Aug;58(8):691-706.
2. Alobid I, Antón E, Armengot M, et al.; Rhinoconjunctivitis Committee; Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology; Rhinology and Allergy Commission; Spanish Society of Otorhinolaryngology. SEAIC-SEORL. Consensus Document of Nasal Polyposis. POLINA Project. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21 Suppl 1:1-58.
3. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017 Oct;140(4):950-8.
4. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. Allergy. 2019 Dec;74(12):2312-9.
5. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020 Feb;58(Suppl S29):1-464.
6. VV. AA. GEMA 5.2. Guía Española para el Manejo del Asma. [Internet]; 2022. [Actualizado: abril de 2022]. Disponible en: <https://www.gemasma.com/>
7. Castillo JA, Sastre J, del Cuvillo A, et al. Rinitis, poliposis nasal y su relación con el asma. Arch Bronconeumol. 2019 Mar;55(3):146-55.
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]; 2021. Disponible en: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
9. Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. Allergy. 2021 Jan;76(1):14-44.
10. Claeys N, Teeling MT, Legrand P, et al. Patients unmet needs in chronic rhinosinusitis with nasal polyps care: a patient advisory board statement of EUFOREA. Front. Allergy. 2021 Oct;2:761388.
11. Castillo JA, Armengot M, Delgado J, et al. Checklist for the Multidisciplinary Approach to United Airway in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) and asthma. Open Respir Arch. 2022;4:100180.

Con el patrocinio de:

sanofi

GSK

 **NOVARTIS**

AstraZeneca 

Con la colaboración de:

 **VIATRIS™**

 **ORGANON**

STORZ
KARL STORZ – ENDOSKOPE

 **Aural**
CENTROS AUDITIVOS

OLYMPUS®