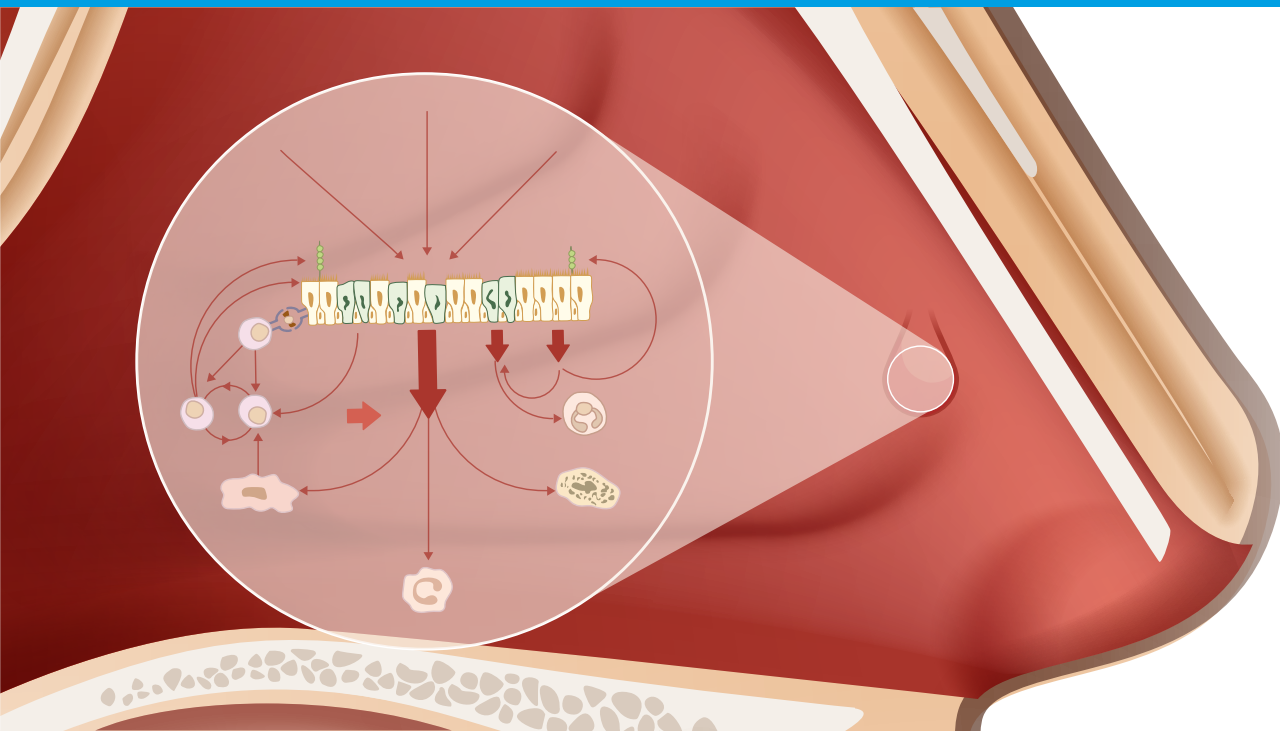


RINOSINUSITIS CRÓNICA CON POLIPOSIS. GUÍA PRÁCTICA ACTUALIZADA



Antonio Martínez Ruiz-Coello
Beatriz Arellano Rodríguez
Mayte Pinilla Urraca
Manuel Gómez Serrano

Monografía AMORL N° 14

Diciembre 2024

Monografía AMORL N° 1 2012/11:

PET-TAC en tumores de cabeza y cuello.

Monografía AMORL N° 2 2013/06:

Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la otitis seromucosa infantil.

Monografía AMORL N° 3 2014/06:

Cirugía de fosa nasal y senos paranasales: indicaciones de abordaje externo y endoscópico.

Monografía AMORL N° 4 2014/12:

Indicaciones de TC y RM en ORL, coste efectividad.

Monografía AMORL N° 5 2015/06:

El otorrinolaringólogo ante el profesional de la voz.

Monografía AMORL N° 6 2015/09:

Manejo del nódulo tiroideo. Evidencias y recomendaciones.

Monografía AMORL N° 7 2016/09:

Tumor primario de origen desconocido cervical.

Monografía AMORL N° 8 2017/05:

Disfagia orofaríngea: conceptos y conocimientos necesarios para el especialista de ORL.

Monografía AMORL N° 9 2018/01:

Pérdida del sentido del olfato: del conocimiento al diagnóstico y manejo del problema.

Monografía AMORL N° 10 2019/06:

El acúfeno.

Monografía AMORL N° 11 2023:

Somnoscopia (Drug Induced Sleep Endoscopy o DISE).

Monografía AMORL N° 12 2023:

TransOral Robotic Surgery (TORS).

Monografía AMORL N° 13 2024:

VPH en otorrinolaringología.

Editora

Asociación Madrileña de Otorrinolaringología

Coordinadores

Antonio Martínez Ruiz-Coello

Beatriz Arellano Rodríguez

Mayte Pinilla Urraca

Manuel Gómez Serrano

Autores

Alejandro Zuazua González. Universitario Infanta Leonor

Alfonso Santamaría Gadea. Hospital Universitario Ramón y Cajal Hospital

Alfredo García Fernández. Hospital Universitario 12 de Octubre

Álvaro Sánchez Barrueco. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Antonio Martínez Ruiz-Coello. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda

Beatriz Arana-Fernández. Hospital Universitario La Paz

Beatriz Arellano Rodríguez. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda

Beatriz Molina. Hospital Universitario del Henares

Blanca Mateos-Serrano. Hospital Universitario La Paz

Carolina Alfonso Carrillo. Hospital Universitario La Paz

Claudio Fragola Arnau. Hospital Universitario Ramón y Cajal

Covadonga Suarez. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda

Cristina García-García. Hospital Universitario Fuenlabrada

Cristina Valor García. Hospital Infanta Sofía

Cristina Vaduva. Hospital Universitario de Getafe

Daniel Poletti Serafini. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Elena Martín Bejerano. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda

Esteban Scola Pliego. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Esther Borrajo. Hospital Universitario Príncipe de Asturias

Fernando García de Pedro. Hospital Universitario Infanta Leonor

Franklin Mariño Sánchez. Hospital Universitario Ramón y Cajal

Gisela Gabriela Risson Pino. Hospital Infanta Sofía

Guillermo Plaza. Hospital Universitario Fuenlabrada

Guillermo Sanjuan de Moreta. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Inés López Lafuente. Hospital Universitario Infanta Leonor

Ithzel M. Villarreal. Hospital Universitario Fuenlabrada

Jesús Ángel García de Gregorio. Hospital Infanta Sofía

Jesús Gimeno. Hospital Universitario Clínico-San Carlos

Jessica Santillán Coello. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Joaquín Lora Díaz. Hospital Universitario Torrejón

José Miguel Villacampa Aubá. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Juan Antonio Pasamonte Pingarrón. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Autores

Juan Ignacio Riestra-Ayora. Hospital Universitario de Getafe

Julia Arteaga Puente. Hospital Universitario Príncipe de Asturias

Laura Yeguas Ramírez. Hospital Universitario Ramón y Cajal

Lara Sánchez. Hospital Universitario del Henares

Lorena Sanz López. Hospital Universitario Torrejón

Manuel Gómez Serrano. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda

Mar M. Ruiz-Coello. Hospital Universitario Clínico-San Carlos

María Cruz Iglesias Moreno. Hospital Universitario Clínico-San Carlos

María Garrote-Garrote. Hospital Universitario de Getafe

Mayte Herrera. Hospital Universitario Fuenlabrada

Mayte Pinilla Urraca. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda

Miguel Ángel Gómez Marino. Hospital Universitario del Henares

Natasha Pérez Marrero. Hospital Universitario Príncipe de Asturias

Nerea Bilbao Garitagoitia. Hospital Infanta Sofía

Nieves Mata Castro. Hospital Universitario 12 de Octubre

Nuria Arnaiz Canora. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda

Pablo Sarrió. Hospital Universitario Clínico-San Carlos

Paloma Pinacho Martínez. Hospital Universitario Torrejón

Paula Aragón-Ramos. Hospital Universitario La Paz

Raquel de la Fuente. Hospital Universitario del Henares

Sara Reda del Barrio. Hospital Universitario 12 de Octubre

Teresa Rivera Rodríguez. Hospital Universitario Príncipe de Asturias

Virginia Vasallo García. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Índice

1. Definición, clasificación y epidemiología de la rinosinusitis crónica	08
2. Fisiopatología de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales	12
3. Vía aérea única. Relación con asma y otras enfermedades respiratorias	16
4. Rinosinusitis crónica con poliposis nasal. Presentación clínica y diagnóstico	20
5. Evaluación inicial en consulta. Endotipado y fenotipado del paciente con poliposis	28
6. Tratamiento médico de la RSCcPN. Evidencia y guías de consenso	32
7. Técnicas quirúrgicas actuales en RSCcPN ¿Qué hacemos y cómo lo llamamos?	38
8. Tratamientos biológicos. Fármacos actuales e indicaciones	42
9. Seguimiento en consultas. Valoración de respuesta al tratamiento. Interrupción/ cambio de tratamiento	48
10. Controversias e interrogantes en el tratamiento de la RSCcPN. Sinergia cirugía-biológicos	52
11. Rinosinusitis con pólipos nasales en edad pediátrica	58
12. Poliposis nasal en atención primaria. Manejo inicial y criterios de derivación	62
13. Calidad de vida y recomendaciones para el paciente	66
14. Perspectivas y propuestas de investigación en poliposis nasal	72
15. Registro de pacientes con RSCcPN en tratamiento con biológicos en la Comunidad de Madrid. Un proyecto colaborativo	78

Introducción

En los últimos años hemos asistido a una importante revolución en el campo de la enfermedad inflamatoria nasosinusal y, en general, de la vía aérea. Un conocimiento más profundo de la fisiopatología y de los procesos involucrados en el desarrollo de la rinosinusitis y la poliposis nasal ha permitido una mejora significativa en la capacidad para diagnosticar y clasificar a los pacientes. Esto, a su vez, nos ha permitido avanzar hacia terapias más personalizadas y efectivas.

La introducción de los anticuerpos monoclonales específicos, conocidos como tratamientos biológicos, ha transformado el manejo de la rinosinusitis crónica con poliposis nasal. Estos tratamientos han mejorado notablemente el control de los síntomas de esta enfermedad tan frecuente, ofreciendo nuevas esperanzas para los pacientes.

Estos nuevos tratamientos utilizan dianas terapéuticas que nos permiten inhibir desde su inicio parte de los procesos implicados en la inflamación local nasal (inflamación tipo 2). El esfuerzo por identificar a los pacientes que más se puedan beneficiar de estas terapias, ha producido un cambio en la forma en la que los estudiamos inicialmente (bioquímica sanguínea, histopatología de los pólipos, perfil inflamatorio, enfermedades asociadas...) y seguimos en nuestras consultas.

Actualmente, los algoritmos de tratamiento médico y quirúrgico, así como el papel de los tratamientos biológicos, están en constante evolución a medida que surgen nuevos avances en este campo. La convivencia entre estos tratamientos biológicos y la cirugía endoscópica nasal, el momento idóneo para cada intervención, la evaluación de la respuesta terapéutica en cada paciente, y la relación con otras patologías respiratorias asociadas son aspectos que aún están definiéndose. En este proceso, el especialista en otorrinolaringología (ORL) tiene un papel protagonista.

Todo esto explica el momento tan especial al que asistimos como otorrinolaringólogos, en general y particularmente en el campo de la rinología. En este trabajo, elaborado por especialistas de primer nivel de la Comunidad de Madrid, buscamos resumir, aclarar y explicar de manera práctica los cambios recientes en el manejo de esta patología tan común en nuestra práctica diaria.

Esperamos que este material sea útil tanto para los colegas más dedicados al área de la rinología como para aquellos especialistas en ORL enfocados en otras áreas, que quieran mantenerse actualizados y comprender mejor el cambio de paradigma que las terapias biológicas han supuesto y seguirán suponiendo en el futuro.

Antonio Martínez Ruiz-Coello.
Manuel Gómez Serrano.

1

Definición, clasificación y epidemiología de la rinosinusitis crónica

Jesús Gimeno, Pablo Sarrió, Mar M. Ruiz-Coello, María Cruz Iglesias Moreno
Hospital Universitario Clínico-San Carlos

DEFINICIÓN

La rinosinusitis crónica (RSC) se define, según el documento European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS 2007)¹, en adultos, como la inflamación nasal y de los senos paranasales caracterizada por la presencia de dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser congestión 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 y/o senos paranasales.

En los niños, EPOS 2020 sustituye la alteración del olfato por la presencia de tos.

Por lo tanto, en la RSC con pólipos nasales (RSCcPN) se produce una inflamación de la mucosa nasosinusal que provoca síntomas como obstrucción/ congestión nasal y/ o rinorrea anterior/ posterior, pudiendo además producir en el paciente sensación de dolor/ presión facial y/ o reducción/ pérdida de olfato (en adultos) o tos (en niños) al menos durante 3 meses consecutivos. Además, los cambios degenerativos de la mucosa en

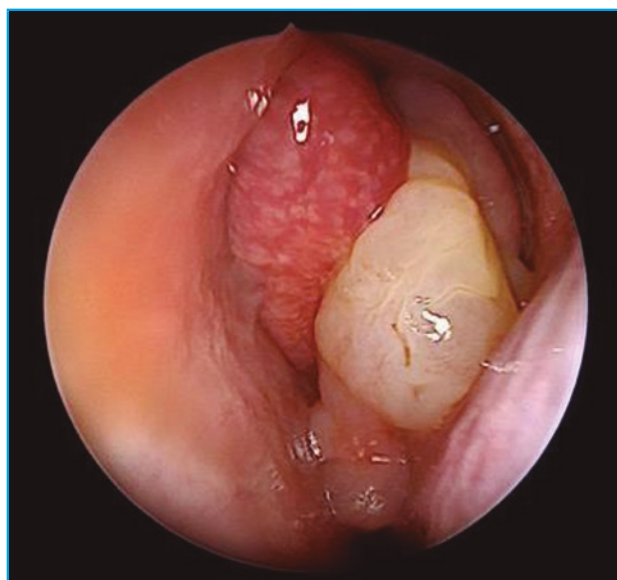


Imagen 1. Exploración endoscópica.

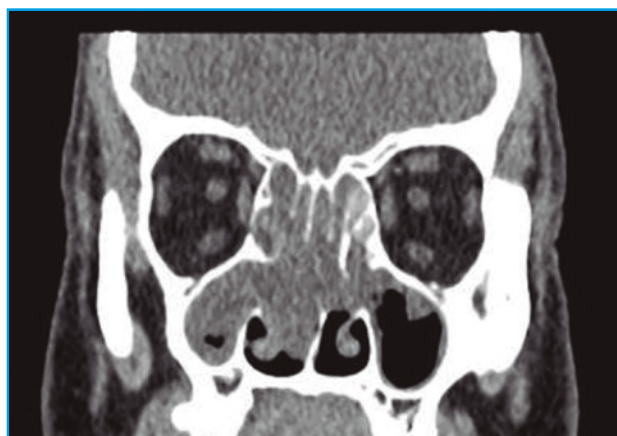


Imagen 2. TC Nasosinusal.

forma de pólipos se deben observar en la exploración endoscópica (**Imagen 1**) y/ o en la TC de senos paranasales (**Imagen 2**).

CLASIFICACIÓN

Clásicamente, la rinosinusitis crónica (RSC) se ha clasificado en RSC con pólipos nasales (RSCcPN) y sin pólipos nasales (RSCsPN).^{2,3} Sin embargo, el consenso EPOS 2020⁴ modifica sustancialmente esta clasificación e introduce los conceptos de RSC primaria (Figura 1) y secundaria (Figura 2).

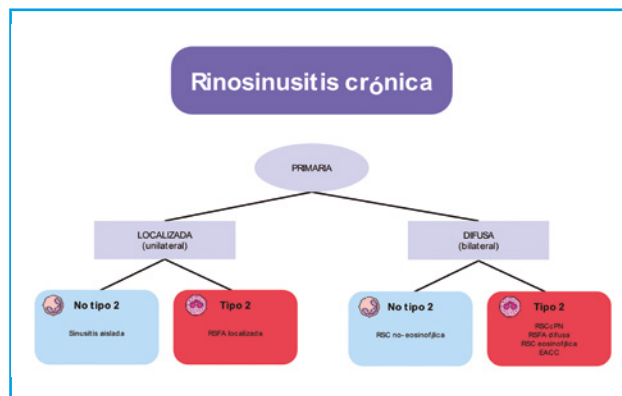


Figura 1. Clasificación RSC Primaria.

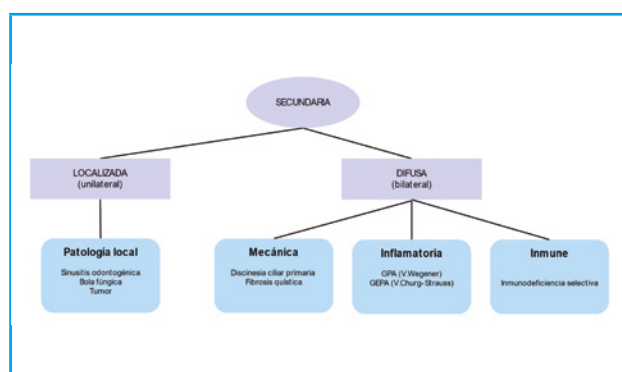


Figura 2. Clasificación RSC Secundaria.

Clasificación según la etiología

A. RSC Primarias. Pueden ser:

- LOCALIZADAS (unilaterales): inflamación local a nivel de la mucosa nasosinusal sin afectación de la vía respiratoria inferior ni de los senos paranasales contralaterales.
- DIFUSAS (bilaterales): afecta a la vía respiratoria superior e inferior.

B. RSC Secundarias. Comprenderían la afectación nasosinusal como una expresión de otra condición subyacente, pero no es objeto de la discusión en este capítulo.

Clasificación según el endotipo

Según el perfil de citocinas implicadas la RSC se puede clasificar en:

A. Inflamación tipo 1: mediada por células T colaboradoras 1 (Th1, Thelper) y células linfoides innatas tipo 1 (ILC1, innate lymphoid cells type 1) con producción de interferón- γ (IFN- γ) e interleucina 8 (IL-8).

Este perfil inflamatorio es el que suele encontrarse en la RSCsPN.

B. 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, IL5 e IL-13. En este caso encontramos eosinofilia tisular, producción local de inmunoglobulina E (IgE) y mayor grado de remodelación tisular.

C. Inflamación tipo 3: participan células Th17 con producción de IL-17, IL-22 e IL-23 y es bastante habitual la asociación con secreción purulenta.

Así a las RSC **primarias localizadas**, EPOS 2020 las subclasifica en:

- Tipo 2: RS fúngica alérgica (RSFA). En esta entidad la colonización por hongos de la mucosa nasal provoca una respuesta inflamatoria intensa mediada por células Th2. También puede ser de tipo difuso.
- No tipo 2: RSC aislada. No existe eosinofilia ni respuesta mediada por IgE y habitualmente requiere tratamiento quirúrgico.

Por otra parte, las RSC **primarias difusas** se subclasifican en:

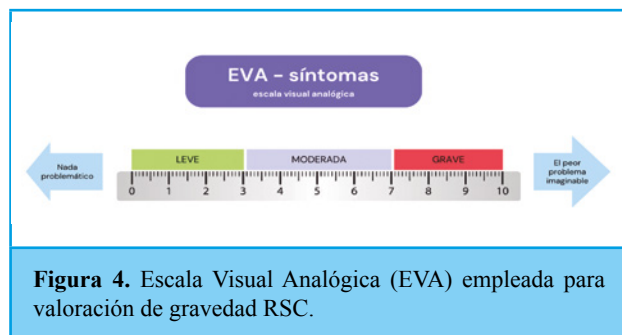
- Tipo 2: incluye la enfermedad atópica del compartimento central (EACC) mediada por IgE en respuesta a alérgenos inhalados, la RSC eosinofílica (RSC-e) y la RSFA con afectación difusa. La RSC-e se caracteriza por presencia de pólipos, pérdida del olfato, buena respuesta a los corticoides y, a diferencia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

Por lo tanto, nuestra antigua RSCcPN sería ahora una RSC primaria difusa T2 (Figura 3).

Clasificación según la gravedad

El consenso EPOS 2020 también clasifica la RS según la gravedad de la enfermedad medida por escala visual analógica (EVA) (Figura 4):

- También se han propuesto otras basadas en fenotipos-endotipos, características anatómicas, microbiómica, genómica o clínica (PROM)⁵.



A. Clasificación endoscópica: según el tamaño de los pólipos en la endoscopia podemos clasificar la RSC-cPN mediante el Nasal Polyp Score (NPS). Por otro

B. Clasificación según la TC: aquí destacaremos la Clasificación de Lund y Mackay, que define la extensión de la RSCcPN según la afectación radiológica nasal y de los senos paranasales.

Según los últimos datos recogidos se estima que la prevalencia actual de la RSC es del 11 % en Europa^{6,7}, como así verifica la Guía POLINA⁵. Sin embargo, se ha observado que la prevalencia real cuando se combinan datos epidemiológicos y clínicos, baja al 3-6,4 %⁸. Entre los asmáticos este porcentaje aumenta drásticamente hasta alcanzar un 35 % de prevalencia, especialmente en caso de RSCcPN en el asma grave⁹.

La RSCcPN es más frecuente en hombres que en mujeres¹⁰, aunque la severidad de los síntomas es mayor en el sexo femenino. El diagnóstico de esta entidad se realiza entre la cuarta y sexta década de vida, comenzando los síntomas habitualmente a los 40 años.

Los pacientes con RSC tienen un riesgo 3,5 veces superior de padecer asma.^{11,12} Los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina/AINE (EREA) desarrollan una enfermedad más grave con un peor pronóstico¹³. La prevalencia de EREA es del 7 % en el asma controlada, del 15 % en el asma grave¹⁴ y de hasta más del 40 % en el asma grave con RSCcPN.¹⁵

La alergia, algunos polimorfismos genéticos, determinadas variantes anatómicas nasosinusales el reflujo gastroesofágico, el tabaquismo y la polución se han planteado como posibles factores de riesgo, interviniendo en diferente medida en la fisiopatología de la RSCpPN.

1. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. Rhinol Suppl. 2007(20):1-136.
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. 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. Documento de consenso sobre rinosinusitis crónica con poliposis nasal. GUÍA POLINA. Editorial Luzan 5.

6. 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
7. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in European underestimated disease. A GA2LEN study. *Allergy*. 2011 Sep;66(9):1216-23.
8. 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.
9. 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.
10. Hens G, Hellings PW. The nose: gatekeeper and trigger of bronchial disease. *Rhinology*. 2006 Sep;44(3):179-87.
11. 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
12. 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.
13. 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.
14. Staikūniene J, Vaitkus S, Japertiene 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
15. 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

Fisiopatología de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales

María Garrote-Garrote, Cristina Vaduva, Juan Ignacio Riestra-Ayora
Hospital Universitario de Getafe

La rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) es una enfermedad inflamatoria compleja que resulta de la interacción de diversos factores, incluidos ambientales, del microbioma, de la barrera epitelial y del sistema inmunitario, tanto innato como adaptativo.

FACTORES PREDISPONENTES

Se han identificado varios factores exógenos y endógenos que predisponen a esta condición:

- **Alergia:** aunque la relación entre alergias y la RSCcPN sigue siendo ampliamente debatida, se sospecha una asociación con subtipos específicos de rinosinusitis crónica, como la rinosinusitis fúngica alérgica y la enfermedad atópica del compartimento central, que presentan alta tasa de sensibilización, pero menor prevalencia de asma.
- **Genética:** aún no se ha identificado un gen específico responsable de la formación de pólipos, aunque ciertos polimorfismos en los receptores TAS2R podrían estar implicados.
- **Variantes anatómicas:** las diferencias anatómicas pueden influir en la evolución de la poliposis, aunque su impacto en el desarrollo de los pólipos sigue siendo incierto.
- **Reflujo gastroesofágico:** aproximadamente el 52,4 % de las personas con rinosinusitis crónica presentan reflujo.
- **Tabaquismo:** se asocia a una mayor incidencia de rinosinusitis crónica, aunque habitualmente sin poliposis, además está vinculado a una mayor gravedad de la enfermedad.
- **Contaminación y factores ambientales:** la exposición a factores ambientales, como altas concentraciones de polvo, está relacionada con la rinosinusitis crónica¹.

El papel del microbioma y la disbiosis

La disbiosis o desequilibrio en la microbiota nasal está asociada al inicio de la inflamación de la mucosa nasal. Patógenos como *Staphylococcus aureus* tienen la capacidad de liberar superantígenos que estimulan la producción local de IgE específica policlonal, exacerbando los síntomas y favoreciendo la comorbilidad de asma persistente. Estos superantígenos están directamente relacionados con la inflamación de tipo 2, característica de la RSCcPN.

Además, otros microorganismos como los rinovirus y hongos pueden dañar la barrera epitelial, formar biofilms, alterar la función ciliar y provocar una producción excesiva de moco²⁻⁴.

TIPOS DE INFLAMACIÓN EN LA RINOSINUSITIS CRÓNICA

Endotipo T1

La inflamación tipo 1 se asocia principalmente a la rinosinusitis crónica sin pólipos y está mediada por linfocitos **Th1** y citocinas como el **interferón gamma (IFN-γ)** y **TNF-α**. Estos mediadores son clave en la defensa contra patógenos intracelulares y en enfermedades autoinmunes. Además, la IL-8 también juega un papel en el reclutamiento de neutrófilos, contribuyendo a la inflamación en este tipo de rinosinusitis^{1,5}.

Endotipo T2

En nuestro entorno, la inflamación tipo 2 es la más prevalente en la RSCcPN^{1,6}. Está mediada por linfocitos **Th2**, IL-4, IL-5 e IL-13, así como por **eosinófilos** y mastocitos. Además, las células epiteliales nasosinusales juegan un papel clave en el inicio de este tipo de inflamación mediante la liberación de **citocinas alarminas** (TSLP, IL-33 e IL-25), que activan las células ILC2 y Th2^{1,5,7}. Estas citocinas reclutan eosinófilos y perpetúan la inflamación crónica^{1,3,8} (**Imagen 1**).

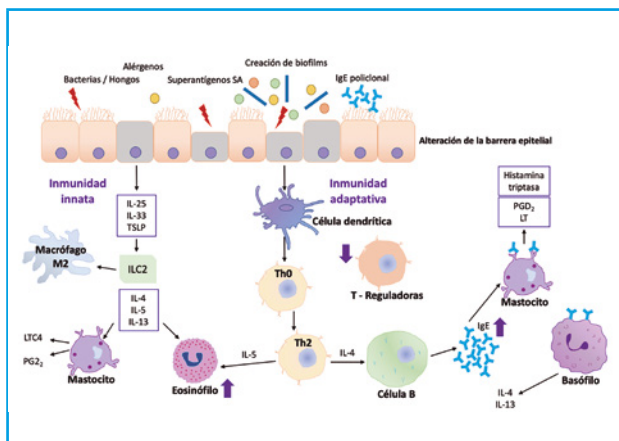


Imagen 1. Mediadores de respuesta inflamatoria tipo 2, mecanismo prevalente en la RSCcPN.

Los **eosinófilos** tienen una gran relevancia en la fisiopatología de la RSCcPN tipo 2. Presentes en la mayoría de los casos, su reclutamiento y activación están regulados por **IL-5**, citocinas, eicosanoides y proteasas. Sin embargo, no todos los pacientes presentan eosinofilia, lo que permite definir subgrupos y guiar decisiones terapéuticas. Son más comunes en pacientes de Occidente y se asocian con una **enfermedad más grave** y de **evolución lenta**, caracterizada por edema intenso y fibrosis reducida^{5,7,9}.

Del mismo modo, la **IgE** tisular juega un papel determinante independientemente de la atopia sistémica, lo que sugiere una síntesis local. Los niveles de IgE total y específica se correlacionan con la infiltración eosinofílica y su presencia está asociada con un peor pronóstico y mayor gravedad de la enfermedad¹.

Otros mediadores importantes incluyen:

- **IL-5:** secretada por las células ILC2 y Th2, es fundamental en la patogénesis de la poliposis al regular la migración, activación y supervivencia de los eosinófilos.
- **IL-4 e IL-13:** secretadas por células Th2, células “natural killer” tipo 2, mastocitos, basófilos y eosinófilos. Actúan en la activación de linfocitos B para la producción de IgE policlonal, en la remodelación tisular y secreción de moco, así como en la diferenciación de macrófagos M2. Estas interleuquinas tienen a su vez funciones específicas, la IL-4 facilita la diferenciación de células T CD4+ en linfocitos Th2, promueve la IgE en los pólipos nasales e inhibe la producción de IFN- γ y la respuesta Th1. La IL-13 es crucial para la regulación de la síntesis de IgE, la hipersecreción de moco y la hiperreactividad bronquial¹⁰.

- **IL-10:** contribuye al mantenimiento de la inflamación al inhibir la producción de citocinas inflamatorias relacionadas con patógenos.
- **IL-6 y oncostatina M:** participan en la alteración de la barrera epitelial, la remodelación tisular y la formación de fibrosis.
- **TGF- β :** juega un papel en los procesos de fibrosis y remodelado^{5,11}.

También es relevante la alteración en la regulación de la coagulación, con un aumento de la **coagulación** y disminución de la fibrinólisis. Esto provoca una **acumulación anormal de fibrina** en la mucosa nasal, lo que lleva a la **formación de una malla de fibrina**, que se considera un factor principal en la generación de **tejido polipoideo**⁶.

Por otra parte, cabe destacar la vinculación de una mayor producción de **eicosanoides** LTE4 y PGD2 con el fenotipo de rinosinusitis eosinofílica asociada a aspirina (EREA), caracterizado por rinosinusitis crónica de difícil control, asma y sensibilidad a los AINEs^{1,5}.

Endotipo T3

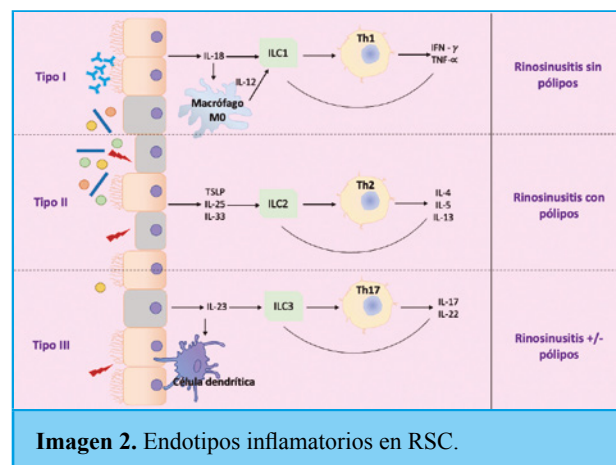
La inflamación tipo 3, mediada por linfocitos Th17, está relacionada con la defensa frente a infecciones bacterianas y fúngicas, además se ha evidenciado que el drenaje nasal purulento y la resistencia a los glucocorticoides están asociados con este endotipo. Los principales mediadores en este tipo de inflamación incluyen **TNF- α** , **IL-8**, **IL-22** e **IL-23**, que promueven el reclutamiento de neutrófilos y perpetúan la inflamación. Además, el **IFN- γ** también está presente, participando en la defensa contra infecciones bacterianas. IL-22 juega un rol importante en la reparación y defensa epitelial, mientras que IL-23 está implicada en la regulación de la respuesta Th17 y la perpetuación de la inflamación neutrofílica^{1,5,12}.

INTERACCIONES ENTRE ENDOTIPOS

Se ha observado la coexistencia de endotipos mixtos T1/T2 en algunos pacientes, lo cual se ha asociado a una mayor prevalencia de asma y rinosinusitis crónica de peor control. Además, la interacción de diferentes tipos de inflamación aumenta la variabilidad clínica de estos pacientes y complica su tratamiento y manejo¹².

Esta relación entre los diferentes endotipos todavía se encuentra en estudio, debido a la complejidad de los mecanismos inmunitarios que intervienen en la

enfermedad. La identificación de biomarcadores que permitan detectar la presencia de endotipos mixtos es clave para una mejor comprensión de la enfermedad, la estratificación de los pacientes y la indicación de terapias dirigidas en estos casos.



BIBLIOGRAFÍA

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1–464.
2. Chalermwatanachai T, Vilchez-Vargas R, Holtappels G, Lacoere T, Jáuregui R, Kerckhof FM, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by dysbacteriosis of the nasal microbiota. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
3. Patou J, Gevaert P, Van Zele T, Holtappels G, van Cauwenberge P, Bachert C. Staphylococcus aureus enterotoxin B, protein A, and lipoteichoic acid stimulations in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jan;121(1):110–5.
4. Gan W, Yang F, Tang Y, Zhou D, Qing D, Hu J, 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 1;9(6):582–92.
5. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, Bleier B, DeConde A, Luong AU, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021 Mar 1;11(3):213–739.
6. 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 1;145(3):740–50.
7. 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 1;145(3):740–50.
8. Kato A, Peters AT, Stevens WW, Schleimer RP, Tan BK, Kern RC. Endotypes of chronic rhinosinusitis: Relationships to disease phenotypes, pathogenesis, clinical findings, and treatment approaches. *Allergy*. 2022 Mar 1;77(3):812–26.
9. Bochner BS, Stevens WW. Biology and Function of Eosinophils in Chronic Rhinosinusitis With or Without Nasal Polyps. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021 Jan;13(1):8–22. doi: 10.4168/aaair.2021.13.1.8. PMID: 33191674; PMCID: PMC7680832
10. Lou H, Zhang N, Bachert C, Zhang L. Highlights of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in definition, prognosis, and advancement. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018 Nov 1;8(11):1218–25.
11. Lee K, Tai J, Lee SH, Kim TH. Advances in the knowledge of the underlying airway remodeling mechanisms in chronic rhinosinusitis based on the endotypes: A review. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2021. p. 1–16.

12. Carsuzaa F, Béquignon É, Dufour X, de Bonnecaze G, Lecron JC, Favot L. Cytokine Signature and Involvement in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 1;23(1).
13. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, Hulse KE, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pr*

Vía aérea única. Relación con asma y otras enfermedades respiratorias

Elena Martín Bejerano, Mayte Pinilla Urraca, Beatriz Arellano Rodríguez, Manuel Gómez Serrano

Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda

La relación entre la vía aérea superior e inferior, bajo el concepto de una “vía aérea única”, ha sido ampliamente investigado y reconocido en las últimas décadas. Los fenómenos fisiopatológicos que tienen lugar en el aparato respiratorio comienzan en la mucosa nasal que actúa como primera barrera ante la exposición de alérgenos, irritantes o microorganismos, activando una respuesta rápida y eficaz contra estos agentes y regulando al mismo tiempo el alcance y activación de la misma¹. Rinitis y asma son producidas por mecanismos inflamatorios similares, mostrando la misma celularidad submucosa (eosinófilos, mastocitos, linfocitos T, monocitos), y los mismos mediadores y citoquinas (histamina, leucotrienos, citoquinas TH2 y moléculas de adhesión). Desde el punto de vista clínico existe una clara correlación entre la severidad y el control del asma y la presencia y la severidad de la rinitis o rinosinusitis crónica (RSC), siendo más evidente en los casos de poliposis nasal. De ahí, la importancia del tratamiento multidisciplinar de estos pacientes, que ha dado lugar a consenso de expertos como la guía ARIA y el documento POLINA, que abordan la patología de la vía aérea superior realizando un diagnóstico unificado y un tratamiento integral de la vía respiratoria única.

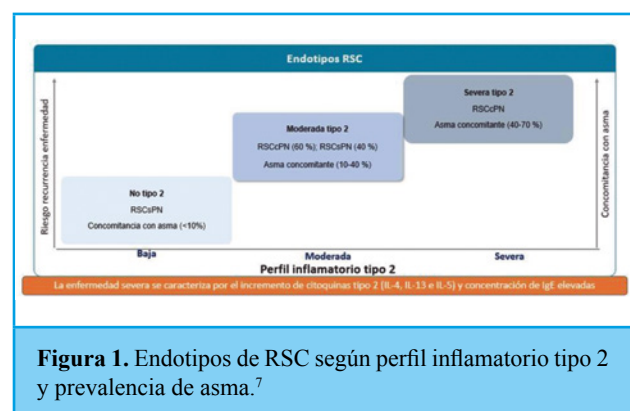
EPIDEMIOLOGÍA

El asma se asocia frecuentemente con la RSC. La prevalencia de asma varía del 2 al 38 % en pacientes con RSC y del 2 al 66 % en pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN). La prevalencia del asma entre pacientes con RSCcPN refractaria es incluso superior, del 68 al 91 %.² La rinitis crónica (fenotipos alérgicos y no alérgicos) representa un factor de riesgo significativo para el desarrollo de asma, más de tres cuartas partes de los asmáticos tienen rinitis y un tercio de los pacientes con rinitis tienen asma.³

Se ha calculado que aproximadamente entre el 8 y el 26 % de los pacientes con RSCcPN tienen asociada una enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (ERE). La prevalencia de EREA se encuentra en torno al 7 % en pacientes asmáticos y el doble en los asmáticos graves.⁴

BASE FISIOPATOLÓGICA COMÚN. FENOTIPO Y ENDOTIPO

Existe una base fisiopatológica común que comparten enfermedades de la vía aérea superior e inferior⁵. Aunque en función de los mecanismos biológicos subyacentes el asma puede clasificarse como endotipo de tipo 2 (eosinofílica) o de no tipo 2 (no eosinofílica), muchos pacientes presentan fenotipos mixtos. Los endotipos que pertenecen a la enfermedad de tipo 2, a su vez se encuentran representados por una variante alérgica con o sin eosinofilia y por el endotipo eosinofílico sin alergia.⁶ (Figura 1)



Al igual que ocurre con el asma, la RSC puede diferenciarse en endotipos.

Los que presentan una inflamación eosinofílica de tipo 2 representan aproximadamente el 80 % de los pacien-

tes con poliposis nasal, mientras que en la rinosinusitis crónica sin pólipos nasales (RSCsPN),⁶ participa una respuesta diferente como la Th1 y Th17, que implica una peor respuesta a los corticosteroides, pero puede responder a algunos antibióticos¹ (**Figura 1**).



Figura 2. Asociación de los diferentes endotipos con la edad de inicio y curso clínico.⁸

Estudios recientes demuestran la presencia de IgE local (en mucosa nasal y bronquial) en individuos con síntomas compatibles tras la exposición a aero alérgenos, pero en ausencia de IgE sistémica, definiéndose en caso de la rinitis, el concepto de rinitis alérgica local (RAL). Esta nueva definición de respuesta inflamatoria a nivel local se está estudiando en pacientes con asma no alérgica, con una respuesta IgE bronquial específica a los ácaros del polvo, así como en el caso de la RSC, donde la presencia de IgE local tiene un papel emergente.¹

La presencia de superantígenos en respuesta a ciertas enterotoxinas del *Staphylococcus Aureus*, apunta a un mecanismo común de superposición de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, independiente de las vías alérgicas tradicionales, sin un mecanismo evidente mediado por IgE, relevante tanto para la RSCcPN, el asma y la RAL.¹

Durante años se ha estudiado el papel de microorganismos fúngicos, en el desarrollo de la RSC y las reagudizaciones del asma. En varios estudios en pacientes con RSC, se ha demostrado un alto porcentaje de positividad en los cultivos para hongos y una sensibilización específica a la *Alternaria* comparada con controles sanos. Aunque la exposición a ciertos hongos es un desencadenante conocido del asma, datos recientes han demostrado que la sensibilización a *Alternaria* es un factor de riesgo de las crisis asmáticas.⁹

ASMA Y OTRAS ENFERMEDADES. IMPLICACIONES CLÍNICAS

La rinitis, la rinosinusitis crónica y el asma son considerados síndromes más que entidades patológicas individuales.

Los pacientes con rinitis alérgica (RA) presentan un peor control del asma, exacerbaciones frecuentes, mayores costes sanitarios y una peor calidad de vida. Más del 70 % de los pacientes con RA sin síntomas de asma presentan hiperreactividad de las vías respiratorias objetivable en pruebas de función pulmonar.³

En cuanto a la RSC y al asma, se ha descrito una fuerte e independiente asociación entre ambas. La RSC se relaciona significativamente con el asma de aparición en la edad adulta, aunque el diagnóstico puede preceder o desarrollarse tras el diagnóstico de la RSCcPN.¹⁰ Los pacientes con RSCcPN tienen más probabilidades de padecer asma que aquellos que no presentan pólipos nasales. Entre los pacientes con RSC se ha demostrado que los que padecen asma presentan puntuaciones peores en el TAC de senos paranasales y en la endoscopia nasal en comparación con los pacientes con RSC sin asma, y se asocia a una mayor recurrencia tras la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) en pacientes con RSCcPN.² Además, cuanto más grave es el asma, mayor es la probabilidad de padecer RSC grave. La afectación es bidireccional, de manera que la RSC también se asocia con un asma más grave y es un factor de riesgo independiente de padecer exacerbaciones frecuentes del asma.^{6,10}

La EREA es un fenotipo reconocido de la RSCcPN con asma comórbida. Los pacientes con EREA se encuentran entre los que padecen la enfermedad más grave y difícil de tratar, y tienden a presentar una poliposis nasal severa,⁴ con una mayor probabilidad de someterse a un procedimiento quirúrgico que pacientes con RSCcPN sin EREA.²

Existen varios tratamientos validados para la RA y la RSC, que han mostrado un impacto positivo en los resultados del asma. Por otro lado, las terapias biológicas y el tratamiento del asma muestran beneficios sobre la vía aérea superior³, aunque no es infrecuente que en la práctica clínica se alcance una buena respuesta clínica para los síntomas del asma, pero no para la RSC. En estos pacientes, los mecanismos biológicos que subyacen al asma y a la RSC pueden ser solo parcialmente similares y se han de tener en cuenta diferencias individuales en la farmacocinética.⁶

ENFOQUE COMÚN

Entender el concepto de enfermedad de vía aérea superior e inferior como un único sistema resulta prioritario para comprender qué acontecimientos clave y factores inmunológicos establecen y mantienen la inflamación de las vías respiratorias. El estudio a través de mues-

tras de las vías respiratorias superiores e inferiores junto con estudios funcionales permiten clasificar los actuales fenotipos/endotipos clínicos, y realizar un abordaje terapéutico preciso mediante el tratamiento con inmunomoduladores que permita controlar la enfermedad a todos los niveles¹.

La colaboración de los otorrinolaringólogos, alergólogos y neumólogos resulta fundamental para un abordaje holístico de la vía aérea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kariyawasam HH, Rotiroti G. Allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis and asthma: unravelling a complex relationship. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Feb;21(1):79-86.
2. Sella GCP, Tamashiro E, Sella JA, Aragón DC, Mendonça TN, Arruda LKP, Anselmo Lima WT, Valera FCP. Asthma Is the Dominant Factor for Recurrence in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jan;8(1):302-309.
3. Tiotiu A, Novakova P, Guillermo G, Correia de Sousa J, Braido F. Management of adult asthma and chronic rhinitis as one airway disease. *Expert Rev Respir Med*. 2021 Sep;15(9):1135-1147.
4. Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, Amin N, Mannent LP. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Mar;9(3):1133-1141.
5. Castillo Vizuete JA, Sastre J, del Cuvillo Bernal A, Picado C, Martínez Moragón E, Ignacio García JM, et al. Rinitis, poliposis nasal y su relación con el asma. *Arch Bronconeumol*. 2019;55(3):146-55.
6. Matucci A, Bormioli S, Nencini F, Chiccoli F, Vivarelli E, Maggi E, Vultaggio A. Asthma and Chronic Rhinosinusitis: How Similar Are They in Pathogenesis and Treatment Responses? *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 24;22(7):3340.
7. Claus Bachert, Nan Zhang, Peter W. Hellings, Jean Bousquet. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018. 141(5): 1543-1551.
8. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012 May 4;18(5):716-25.
9. Pakdaman MN, Luong A. The links between chronic rhinosinusitis and asthma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Jun;19(3):218-23.
10. Staudacher AG, Stevens WW. Sinus Infections, Inflammation, and Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019 Aug;39(3):403-415.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal. Presentación clínica y diagnóstico

Daniel Poletti Serafini, Juan Antonio Pasamonte Pingarrón, Guillermo Sanjuan de Moreta, Esteban Scola Pliego

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

INTRODUCCIÓN

La rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a la mucosa nasal y de los senos paranasales.

Esta condición se caracteriza por la presencia de pólipos nasales, que son crecimientos benignos de tejido mucosa que pueden obstruir las vías respiratoria y causar una serie de sintomatología muy variada y molesta

La prevalencia de la RSC es alrededor de 11 % en la población europea¹⁻³, si bien ésta baja a 3-6,4 % si se combinan datos epidemiológicos y clínicos incluyendo el TAC de nariz y senos paranasales⁴. La incidencia de RSCcPN es de aproximadamente 3 % en la población general.

La incidencia de poliposis se incrementa con la edad, presentando un pico en la 6.ª década⁵. La edad promedio de aparición ronda los 42 años, siendo diagnosticada entre los 40-60 años y siendo 2 veces más frecuente en hombres^{3,6,7}.

Los pacientes con RSCcPN presentan hasta un 60 % más de patologías de vías respiratorias bajas, teniendo un riesgo de 3,5 veces más de posibilidad de padecer asma^{8,9}. La asociación de la RSCcPN y la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) condiciona a una mayor gravedad y un peor pronóstico. Esa situación se presente en hasta 40 % en los pacientes con pólipos⁹.

SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA DE LA RSCcPN

La evaluación de la sintomatología del paciente es esencial para establecer un buen diagnóstico de poliposis

nasal, determinar la gravedad y posibles enfermedades asociadas, establecer el tratamiento más adecuado y valorar su impacto en la calidad de vida.

Según la guía EPOS 2020, el diagnóstico de la RSC se basa en la presencia de al menos 2 de los siguientes síntomas, al menos 1 de los cuales debe ser la congestión nasal o rinorrea.

- Obstrucción, congestión, u oclusión nasal.
- Rinorrea anterior o secreción postnasal, con frecuencia mucopurulenta.
- Dolor o sensación de presión facial, cefalea.
- Pérdida total o parcial del sentido del olfato.

Estos síntomas pueden variar en intensidad y duración, y a menudo se presentan de manera crónica debiendo persistir más de 12 semanas^{10,11}.

A lo anterior, se debe sumar la evidencia de pólipos en la fosa nasal mediante endoscopia y/o TAC nasosinusal.

SÍNTOMAS ESPECÍFICOS

Obstrucción nasal

La obstrucción nasal es uno de los síntomas más prevalentes y debilitantes. Los pacientes frecuentemente describen una sensación de congestión que no es aliviada fácilmente, provocando una respiración dificultosa. Esta obstrucción puede ser permanente y en algunos casos obstruir completamente una o las dos fosas nasales³. Esta obstrucción no solo interfiere con la respiración, además puede ocasionar alteraciones del sueño, problemas de concentración repercutiendo negativamente en la calidad de vida.

Rinorrea

La rinorrea puede ser anterior o posterior, es otro de los síntomas capitales de la RSCcPN. Esta puede ser serosa, mucopurulenta o purulenta, dependiendo de la presencia o no de una infección secundaria. Puede ser además constante o intermitente y puede empeorar en determinadas circunstancias como la exposición a alérgenos o irritantes⁷. Esta rinorrea, si es posterior, puede estar asociada a una molestia crónica.

Dolor facial

El dolor o presión facial es un síntoma frecuente en pacientes con RSCcPN. Se describe como una sensación de presión o dolor en la cara, alrededor de los ojos, en la región frontal, la nariz y las mejillas. Esto es debido a la inflamación mucosa de los senos y a la presión ejercida por los pólipos. Este dolor está exacerbado por los cambios en la posición de la cabeza o cambios en el clima. Puede ser de intensidad variable y presentarse como una presión continua o un dolor agudo.

Anosmia/ Hiposmia

La alteración del olfato es otro síntoma característico en el contexto de la RSCcPN. Los pacientes pueden experimentar una pérdida parcial o total de la percepción olfatoria, lo que puede afectar directamente en su calidad de vida. Se debe a una anosmia obstructiva por la presencia de los pólipos e inflamación alrededor de la zona de los receptores olfativos.¹⁰ Esta alteración olfatoria, puede interferir en la capacidad para disfrutar de los alimentos y en ocasiones dificultar la identificación de olores peligrosos para la salud como en fugas de gas o alimentos en mal estado. Asociado a esta alteración del olfato, y a consecuencia de la misma, muchos pacientes aquejan disminución del sentido del gusto, lo cual puede llevar a disminución del apetito y alteraciones secundarias en su dieta.

OTROS SÍNTOMAS Y SIGNOS

Además de los síntomas principales, la RSCcPN puede presentar una serie de manifestaciones clínicas adicionales que reflejan la severidad y el impacto de la enfermedad tanto el sistema respiratorio como en otras localizaciones. Se puede presentar y es muy frecuente la cefalea, la sensación de oído tapado, otalgia, halitosis, alteración del gusto, dolor dental, fatiga, disfonía.

Alteraciones del sueño

La obstrucción nasal y el dolor facial pueden interferir significativamente en el sueño. Muchos afectados reportan dificultad para conciliar el sueño, despertares

frecuentes, y un sueño no reparador. La apnea del sueño suele estar presente en los casos severos de la enfermedad, debido a la obstrucción persistente de la vía respiratoria. La adaptación al dispositivo del CPAP suele ser difícil en estos pacientes dependiendo del grado de obstrucción. Estos problemas llevan a fatiga diurna, somnolencia y un peor rendimiento físico y laboral.¹¹

Impacto en la calidad de vida

La combinación de estos síntomas puede repercutir significativamente en la calidad de vida de los pacientes.

La obstrucción nasal persistente y la rinorrea interfieren con el sueño, provocando insomnio, fatiga crónica e irritabilidad. La anosmia puede desarrollar una pérdida del interés en la comida y en algunos casos depresión. El dolor facial constante es debilitante y afecta a la capacidad de concentración y rendimiento en el trabajo y en todas las actividades de la vida diaria¹².

La persistencia de estos síntomas puede llevar a un estado de frustración crónica y una reducción de la interacción social, agravando aún más el impacto en la salud mental y emocional pudiendo desarrollar ansiedad y depresión, debido a la naturaleza crónica de los mismos. Este impacto no debe subestimarse y debe ser abordado como parte del manejo integral de la enfermedad.

En casos muy severos, la inflamación crónica y la carga de la RSCcPN pueden llevar a afectar el estado general del paciente, produciendo fatiga crónica, malestar genera hasta fiebre. La fatiga puede ser particularmente debilitante, limitando la capacidad para realizar sus actividades cotidianas y laborales, así como recreativas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Incluye la RSC sin pólipos nasales, la rinitis alérgica, deformidades anatómicas y neurológicas, tumores benignos o malignos, entre otras. (Tabla 1).

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de RSCcPN. Cingi C, et al. Nasal Polyposis: An Overview of Differential Diagnosis and Treatment. 2011.

ADULTOS	NIÑOS
Papiloma invertido	Hipertrofia turbinal
Tumores	Congénita
CSC	Quiste nasolacrimal
Melanoma	Encefalocele
Linfoma	Glioma

Ante la presencia de pólipos unilaterales en adultos mayores, debemos pensar siempre en la posibilidad de un proceso neoplásico. Por lo tanto, el diagnóstico diferencial se hará basándonos en la clínica del paciente, la endoscopia nasal, la tomografía computada y la eventual toma de biopsia. En el caso de sospecha de neoplasia vascular, las pruebas de imagen deben preceder a la muestra de biopsia

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico de la RSCcPN es fundamentalmente clínico, pudiendo ser empleadas diferentes pruebas complementarias que nos proporcionan información relevante a la hora de categorizar cada caso. De esta forma obtenemos información de la anatomía, extensión de la patología y diferentes comorbilidades que podrían coexistir.

Para llevar a cabo una valoración integral de estos pacientes, también contamos con herramientas que nos permiten cuantificar la función respiratoria y olfatoria, así como el impacto en la calidad de vida de los mismos.

Las pruebas de imagen son trascendentales para completar el diagnóstico, determinar el comportamiento y extensión de la patología y las variantes anatómicas que podrían resultar relevantes de cara a un eventual tratamiento quirúrgico, así como descartar otros procesos que pueden plantear diagnóstico diferencial con la patología inflamatoria nasosinusal.

EXPLORACION FÍSICA

Rinoscopia anterior

La rinoscopia anterior (RA) es la exploración inicial básica y más empleada en la práctica clínica. Se realiza con un espejo o fotóforo y un rinoscopio o espéculo nasal. La RA muestra el tercio anterior de las fosas nasales y la región valvular. Nos ayuda a valorar asimetrías, el aspecto de la mucosa, las secreciones nasales y la presencia de patología inflamatoria o tumoral, sin embargo, no es suficiente para realizar el diagnóstico definitivo en muchos casos. (Figura 1)

Endoscopia nasal

El estudio endoscópico es fundamental en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con RSCcPN. La identificación de los pólipos, su tamaño y extensión, el número y su localización, nos ayuda a llevar a cabo una correcta toma de decisiones. La endoscopia mejora la precisión diagnóstica en comparación con la rinoscopia. (Figura 2)

Existen varias escalas para cuantificar el tamaño y extensión de los pólipos nasales, siendo la de Meltzer ampliamente utilizada para la categorización clínica de los pólipos¹³.

Escala de Meltzer

Es utilizada en estudios más rigurosos como los ensayos clínicos de anticuerpos monoclonales en distintas fases. (Figura 3)

- Grado 0: ausencia de pólipos
- Grado 1: pólipos contenidos en meato medio
- Grado 2: múltiples pólipos ocupando meato medio



Figura 1. Rinoscopia Nasal. De Swartz MH: Textbook of physical diagnosis, history and examination.

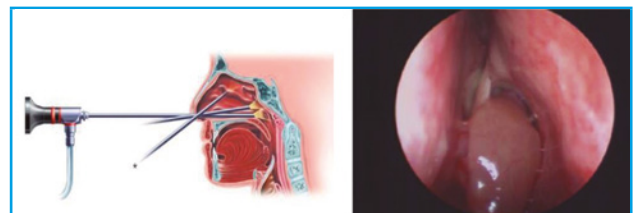


Figura 2. Endoscopia nasal con endoscopio rígido.

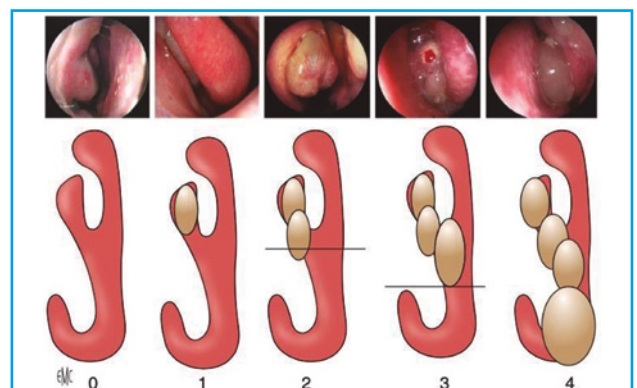


Figura 3. De Meltzer et al. Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials.

- Grado 3: pólipos que se extienden más allá del meato medio
- Grado 4: pólipos que ocluyen totalmente la fosa nasal

Escala de Lund-Kennedy modificada

Esta escala clasifica la extensión de los pólipos en 3 grados y valora además la existencia de edema y rinorrea¹⁴.

Estas variables se pueden analizar de manera conjunta (ambas fosas) o de manera individualizada (distinguiendo por fosa nasal) y sus dimensiones varían de 0-2:

- Pólipo: 0- ausencia de pólipos, 1- pólipos en meato medio, 2- pólipos extendidos a la totalidad de la fosa nasal
- Edema: 0- ausencia de edema, 1- edema leve o moderado, 2- degeneración polipoidea
- Secreciones: 0- ausencia de secreciones, 1- secreciones hialinas, 2- secreciones espesas omucopurulentas

La posibilidad de analizar cada fosa por separado nos ofrece la oportunidad de comparar la evolución de procesos o intervenciones realizadas en un lado u otro de manera independiente.

PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS Y OLFATORIAS EN RSCCPN

Actualmente se dispone de varias pruebas que nos permiten cuantificar el grado de alteración de las dos funciones más afectadas en pacientes con poliposis nasosinusal: la respiración y el olfato.

En lo que respecta a la medición de la función respiratoria, las más empleadas en la actualidad, tenemos las siguientes¹⁵.

- Rinomanometría
- Rinometría acústica
- Estudios dinámicos de flujo. CFD

Rinomanometría

Es una prueba aerodinámica de valoración rinométrica de la permeabilidad nasal que mide el flujo aéreo y la variación de presión en la fosa nasal¹⁶.

Mide el flujo aéreo y resistencia a de la vía aérea. Útil en la valoración de la mejoría post operatoria de forma objetiva. (Figura 4)

Actualmente, se considera a la rinomanometría como una prueba funcional objetiva y estándar de gran va-

lor para el estudio de las resistencias mecánicas que ofrecen las fosas nasales a la columna aérea a su paso pasa a través de ellas, en las distintas fases de la respiración^{17,18}.

Esta prueba tiene dos limitaciones en las que no es posible su realización:

- Oclusión completa de ambas fosas y b. En casos de perforación septal.

Rinometría acústica

Es una prueba estática que mide áreas y volúmenes. Proporciona una estimación de las áreas transversales de la cavidad nasal con relación a su distancia a la narina. Es más reproducible que la rinomanometría y permite utilizarse en fosas totalmente obstruidas.^{19,20} (Figura 5)

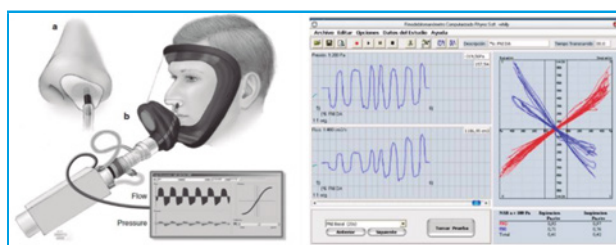


Figura 4. Esquema de la rinomanometría. A) Orificio nasal ocluido con la sonda. B) Máscara que cubre la nariz y la boca y representación gráfica de la rinomanometría.

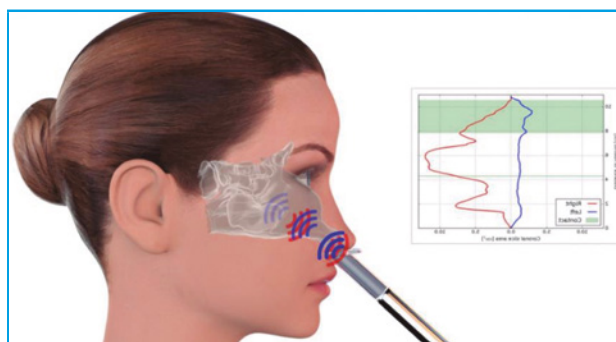


Figura 5. Rinometría acústica. Representación gráfica del resultado.

Estudio de flujos. Dinámica computacional de fluidos (CFD)

Es un método que estudia el comportamiento del tracto respiratorio superior, mediante el análisis del flujo aéreo en la cavidad nasal²¹.

Los avances tecnológicos han hecho posible que las imágenes médicas obtenidas mediante el TAC y la RNM utilizando ficheros DICOM de la anatomía nasal y senos paranasales, puedan ser procesadas para la simulación intranasal del flujo del aire durante la respiración²².

La CFD utiliza la tecnología informática para simular mediante cálculos muy complejos, el movimiento de los fluidos. Integran conceptos y leyes de cálculo matemático, ingeniería aeronáutica y física, para la definición y modelado de un sistema que nos proporcione una simulación realista y precisa del fluido en movimiento, como es el proceso de inspiración y espiración de aire a través de la fosa nasal. Entre otros datos destacan la valoración de la obstrucción al flujo aéreo a través de las vías aéreas superiores, o las fosas nasales y las patologías que pueden afectarla^{23,24,25}. **(Figuras 6 y 7)**

En la rinología además sirve particularmente de utilidad para la monitorización pre y postquirúrgica de las intervenciones funcionales nasales^{26,27}.

Los datos que obtenemos del estudio son: la presión de flujo, la velocidad de flujo, el flujo de calor, que es el intercambio de temperatura entre la pared mucosa y el aire inspirado y el stress de la pared al pasar el aire a través.

El WSS (Wall share stress) describe las fuerzas tangenciales en la pared lateral nasal que generan adhesión a las partículas de aire que pasan a través. La interacción de la membrana mucosa y el flujo aéreo, aportando así datos de vital importancia para la fisiología nasal.

Una utilidad más reciente es la posibilidad de realización de las cirugías virtuales. La incorporación de la inteligencia artificial IA y la realidad virtual (VR) abren un nuevo horizonte a esta técnica.

Algunos softwares médicos, como el Nasal Flow, realizan todos estos cálculos de manera integrada, lo que hace que el proceso sea más sencillo y rápido dando resultados gráficos como cuali-cuantitativos.

Función olfatoria. Olfatometría

El olfato es evaluado mediante escalas visuales, lo que nos permite un control cuantitativo de su situación y evolución mediante esta escala numérica.

La exploración olfatoria depende de muchos factores, como la colaboración del paciente, su cultura (habituación a olores), el explorador y el tipo de prueba. Existen también una serie de factores ambientales dependientes de la persona que debemos tener en cuenta como son: edad, sexo (variaciones hormonales), hábitos (alcohol, tabaco, consumo de tóxicos), trabajo, antecedentes clínicos, tiempo de exposición y aspectos.

Tipo de test:

- Test de Identificación del Olfato. UPSIT

- Sniffing Stiff Test
- Barcelona Smell Test (BAST-24)

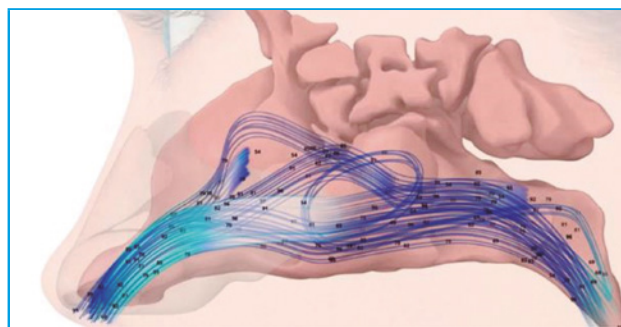


Figura 6. Reconstrucción tridimensional de la fosa nasal y simulación virtual del flujo nasal mediante CFD.

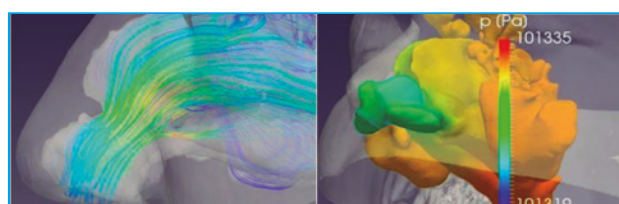


Figura 7. Estudio de flujos. Imágenes de medición de caudal y presión.

University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)

El test UPSIT es uno de los más utilizados a nivel internacional, siendo la prueba olfativa más fiable y precisa disponible. Ha sido utilizado en ensayos clínicos de pacientes con RSCcPN tratados con anticuerpos monoclonales como el Dupilumab y el Omalizumab con resultados muy positivos. **(Figura 8)**

Sniffin' Sticks Test

El Sniffin' Sticks Test es una prueba basada en dispositivos dispensadores de olores similares a bolígrafos, publicado por Hummel **(Figura 9)**.

Barcelona Smell test – 24 (BAST–24)

Es un test diseñado por Cardesín et al. en Barcelona siendo un método útil en la práctica clínica habitual. Este estudio también cuenta con versiones plus (BAST-24Plus), donde se analizan las alteraciones olfativas de transmisión, percepción, periféricas y centrales; y versiones acortadas (pBOT–6, BOT-8) que son orientadas más para un cribado rápido **(Figura 10)**.

ESCALAS DE VALORACIÓN DE CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida se define como el grado de bienestar percibido por un individuo o, más científicamente,

como esos aspectos de la experiencia subjetiva de un paciente que se relacionan directa o indirectamente con salud, enfermedad, discapacidad e invalidez.

Algunas de las escalas más utilizadas para pacientes con RSCcPN:

- Escala EVA (Escala Visual Analógica)
- SNOT -22 (SinoNasal Outcome Test)
- Escala NOSE (Nasal Obstruction Symptom Evaluation)

PRUEBAS RADIOLÓGICAS

Tomografía Axial Computarizada(TAC)

Constituye uno de los aspectos imprescindibles para un estudio completo y profundo de la patología rinosinusal. nos permite estudiar hasta las alteraciones óseas más pequeñas, y las posibles lesiones de las partes blandas asociadas. En la poliposis nasal puede existir reabsorción ósea y expansión de los límites normales del hueso, consecuencia de la presión, aunque la erosión debe hacernos sospechar una etiología tumoral.

La escala más generalizada para su análisis es la propuesta por LundMackay¹⁴. Es un sistema de estadificación, en el que se evalúa el grado de ocupación del seno frontal, del etmoides anterior, el etmoides posterior, el esfenoides y seno maxilar, así como el complejo ostiomeatal (COM) en cada lado de la fosa nasal y se le asigna un grado (de 0 a 2). La puntuación que se le adjudica a los senos depende del grado de opacificación que presentan en los cortes analizados, ya sean axiales o coronales.

Son puntuados de 0 a 2 (0-sin opacificación, 1- opacificación parcial, 2opacificación completa). Por último, se analiza el COM (0- sin opacificación, 2- con opacificación), que se suma al resultado final. El total suma 24, siendo 12 para cada lado la puntuación de máxima obstrucción (**Figura 11**).

Resonancia magnética

La resonancia no se suele utilizar de manera rutinaria en el diagnóstico de la RSCcPN. La Se emplea cuando hay sospecha de complicaciones (oculares o intracraneales) y para diagnostico diferencial de otras patologías como neoplastias y papiloma invertido, mucocelos, etc. (**Figura 12**).

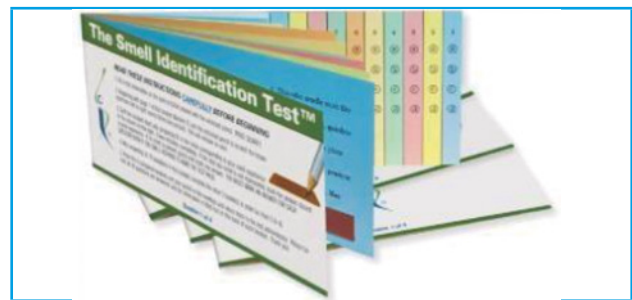


Figura 8. UPSIT. Fichas de evaluación olfatoria.



Figura 9. Sniffin' Test. Descrito por Hummel.



Figura 10. Barcelona Smell Test.

Seno paranasal	Derecho	Izquierdo
Maxilar	0/1/2	0/1/2
Etmoidal anterior	0/1/2	0/1/2
Etmoidal posterior	0/1/2	0/1/2
Esfenoidal	0/1/2	0/1/2
Frontal	0/1/2	0/1/2
Complejo osteomeatal	0/1/2	0/1/2
Total		

Referencia: 0=sin opacidad 1=alguna opacidad 2=opacidad completa
Complejo osteomeatal: 0=sin obstrucción 2=obstrucción



Figura 11. Escala de Lund MacKay. Clasificación tomográfica de la RSC.

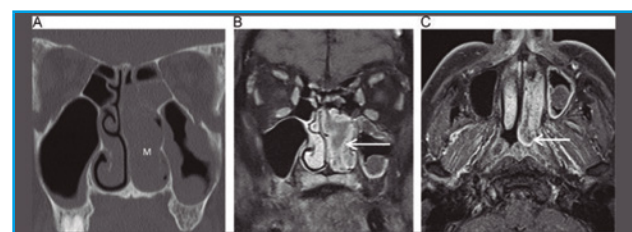


Figura 12. Comparación entre TAC y MRI para diagnóstico diferencial de un papiloma invertido.

CONCLUSIÓN

Las manifestaciones clínicas de la RSCcPN son variadas y complejas, afectando múltiples aspectos tanto físicos como psicológicos del paciente.

El manejo de la RSCcPN requiere un enfoque integral abordando tanto la sintomatología y la comorbilidad asociada y las posibles complicaciones, así como la repercusión en todos los ámbitos de la vida del paciente.

Entender las diferentes presentaciones clínicas es crucial para proporcionar una atención precisa.

El diagnóstico de la RSCcPN actualmente cuenta con un amplio arsenal para poder identificar, fenotipar y endotipar específicamente al paciente con el fin de ofrecer el tratamiento de precisión adecuado en cada caso para mejorar la calidad de vida a largo plazo del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fokkens WJ, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020.
2. Bousquet J, 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.
3. Alobid I, Colás C, Castillo JA, Arismendi E, Del Cuvillo A, Gómez-Outes A, Sastre J, Mullol J; POLINA group. Spanish Consensus on the Management of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (POLIposis Nasal/POLINA 2.0). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023 Oct 16;33(5):317-331
4. Hastan D,. Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA²LEN study. *Allergy*. 2011 Sep;66(9):1216-23.
5. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2002;122:179-182.
6. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melén I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skövde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:625-629.
7. Akdis CA, 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.
8. Promsopa C, Kansara S, Citardi MJ, Fakhri S, Porter P, Luong A. Prevalence of confirmed asthma varies in chronic rhinosinusitis subtypes. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:373-377.
9. Grigoreas C, Vourdas D, Petalas K, Simeonidis G, Demeroutis I, Tsioulos T. Nasal polyps in patients with rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:169-174
10. Bachert C, Bhattacharyya N, Desrosiers M, Khan AH. Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Asthma Allergy*. 2021 Feb 11;14:127-134.
11. Bengtsson C, Lindberg E, Jonsson L, Holmström M, Sundbom F, Hedner J, Malinovschi A, Middelveld R, Forsberg B, Janson C. Chronic Rhinosinusitis Impairs Sleep Quality: Results of the GA2LEN Study. *Sleep*. 2017 Jan 1;40(1).
12. Rudmik L, Hopkins C, Peters A, Smith TL, Schlosser RJ, Soler ZM. Patient-reported outcome measures for adult chronic rhinosinusitis: a systematic review and quality assessment. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(6):1532-1540.e2.
13. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA,; Rhinosinusitis Initiative. Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Nov;118(5 Suppl):S17-61
14. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:35-40

15. Perez PI, Mei C, Lindsay RW, Gadkaree SK. Nasal Airway Evaluation. *Facial PlastSurg.* 2024 Jun;40(3):287-293
16. Pallanch J. Physiology: Rhinomanometry. In Onerci TM. *Nasal Physiology and Patohophysiology of Nasal Disorders.* 331-345. Springer- Verlag Berlin Heidelberg
17. Eccles R. Measurement of the Nasal Airway. 2018. In *Scott-Brown's Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Eighth Edition.* Taylor- Francys Group. 991-997.
18. Rimmer J, et al. 2019. European Position Paper on Diagnostic Tools in Rhinology. *Rhinology* s28:27-30.
19. Clement PAR, Gordts F. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry (Standardisation Committee on Objective Assessment of the Nasal Airway, I.R.S. and E.R.S.). *Rhinology* 2005;43:169-179.
20. Hilberg O, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: influence of paranasal sinuses. *J Appl Physiol* (1985). 1996 May;80(5):1589-94
21. Cercos-Pita J, Cal I, Duque D, Sanjuán de Moreta G. 2018. NASAL-Geom, a free upper respiratory tract 3D model reconstruction software. *Computer Physics Communications.* Volume 223, 55-68.
22. Hildebrandt T, Heppt WJ. Nasal Breathing Assessment Using Computational FluidDynamics: An Update from the Rhinologic Perspective. *Facial Plast Surg.* 2024 Jun;40(3):331-335.
23. Castro Ruiz, P. et al., 2005. Computational fluid dynamics simulations of the airflow in the human nasal cavity. *Acta otorrinolaringol esp.* 56(9), 403- 410.
24. Mylavarapu, G. et al., 2009. Validation of computational fluid dynamics methodology used for human upper airway flow simulations. *Journal of biomechanics.* 42(10), 1553–1559.
25. Zhang, J. et al., 2008. Computational fluid dynamics simulations of respiratory airflow in human nasal cavity and its characteristic dimension study. *Acta Mech Sin.* Volume 24, 223-228.
26. Ozluggedik, S. et al., 2008. Numerical study of the aerodynamic effects of septoplasty and partial lateral turbinectomy. *Laryngoscope* 118(2), 330– 334.
27. Xiong, G. et al., 2008. Numerical flow simulation in the post-endoscopic sinus surgery nasal cavity. *Medical and Biological EngineerinComputations,* Volume 46, 1161-1167.

Evaluación inicial en consulta.

Endotipado y fenotipado del paciente con poliposis

Laura Yeguas Ramírez, Claudio Fragola Arnau, Franklin Mariño Sánchez, Alfonso Santamaría Gadea
Hospital Universitario Ramón y Cajal

INTRODUCCIÓN

Para afianzar el diagnóstico de rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN), así como evaluar la gravedad, el pronóstico de la enfermedad y establecer la mejor estrategia terapéutica, es ineludible añadir los estudios complementarios encaminados a perfilar el endotipo y el fenotipo del paciente con poliposis¹.

El fenotipo es cualquier rasgo o característica de un organismo que lo hace distinguible de otro. Aplicado a la RSCcPN, se refiere a aquellos atributos de la enfermedad que solos o combinados describen las diferencias entre individuos con RSCcPN en relación con parámetros que tienen significado clínico. Ejemplos de estas características son la coexistencia de intolerancia a AINEs o el tamaño de los pólipos en la endoscopia nasal. El fenotipo se elabora a través de la anamnesis, la exploración nasal y pruebas complementarias como la TAC.

El endotipo se refiere a los mecanismos fisiopatológicos (procesos celulares y moleculares) asociados con subtipos de una condición. En el caso de la RSCcPN, el endotipo se perfila a través de pruebas séricas, alérgicas y elementos basados en anatomía patológica². Algunos ejemplos de estas características son la elevación de IgE, IL-5, la eosinofilia o el tipo de celularidad en biopsias.

RASGOS FENOTÍPICOS Y ENDOTÍPICOS DE LA INFLAMACIÓN TIPO 2 EN RSCcPN

Rasgos clínicos

La inflamación tipo 2 es la vía inflamatoria más importante en el endotipo más prevalente en pacientes

con RSCcPN, siendo además la mejor caracterizada en la actualidad³. En pacientes con RSCcPN, muchos rasgos fenotípicos han sido asociados con la presencia de inflamación tipo 2, como son: la coexistencia de enfermedad respiratoria exacerbada con aspirina o AINES (EREA), el asma de inicio tardío, haber recibido tratamiento con corticoides orales o la recurrencia de los pólipos nasales a pesar de la cirugía⁴.

Biomarcadores

Se han descritos múltiples biomarcadores de inflamación tipo 2 en RSCcPN como la expresión aumentada de citoquinas en tejido nasal (TSLP, IL4, IL-5, IL-13, IL-25 y/o IL-33), la elevación de la periostina y la P-glicoproteína en secreciones o tejido nasal o la elevación máxima del óxido nítrico nasal. Sin embargo, no existen biomarcadores validados que nos garanticen con total seguridad los distintos endotipos en la RSCcPN⁵. En la práctica clínica habitual, algunos indicadores buenos y accesibles de inflamación tipo 2 son: la eosinofilia tisular o en sangre periférica, la elevación de la IgE total y específica tanto tisular como en sangre periférica, la sensibilización alérgica, o la positividad de la IgE específica contra la enterotoxina del *Stafilococcus Aureus*⁴.

EVALUACIÓN FENOENDOTÍPICA EN CONSULTA

Pruebas séricas

El estudio en sangre periférica de la eosinofilia y la IgE total es una de las pruebas recomendadas más accesibles en consulta. Se considera probable la asociación con inflamación tipo 2 cuando existen niveles altos de eosinofilia (>300 eosinófilos) y de IgE (>150

IU/I). Además, la IgE específica antienterotoxina del *Staphylococcus aureus* ha mostrado una asociación relevante con la inflamación tipo 2⁷.

Si se sospechan procesos nasosinuales de evolución tórpida o recalcitrantes, asociados a bronquiectasias o neumonías de repetición, se debería descartar el diagnóstico de vasculitis o inmunodeficiencias primarias mediante estudios en sangra periférica⁸.

Pruebas alérgicas

Se recomienda la realización de pruebas cutáneas y/o determinación de IgE específica sérica para confirmar las sensibilizaciones del paciente a alérgenos habituales, para considerar una posible diana terapéutica⁹. La correlación entre las pruebas cutáneas y las séricas es más fuerte cuanto más graves sean los síntomas del paciente¹⁰.

Pruebas histopatológicas

El estudio histopatológico mediante biopsia de los pólipos nasales es una de las herramientas de fenotipado más útiles. Permite descartar otras patologías (granulomatosas, vasculíticas, infecciosas o tumorales)

y, adicionalmente, clasificar el tipo de inflamación y su gravedad mediante la identificación del grado de eosinofilia tisular¹¹. Se ha determinado que una eosinofilia tisular mayor de 55 eosinófilos (Eo)/CGA se asocia con una mayor recurrencia de RSCcPN²².

CONCLUSIÓN

La nueva clasificación de las RSCcPN basada en fenotipos y endotipos es fundamental para determinar el diagnóstico, evolución y manejo de la enfermedad, e imprescindible en la actualidad para la planificación terapéutica en el contexto de la medicina de precisión.

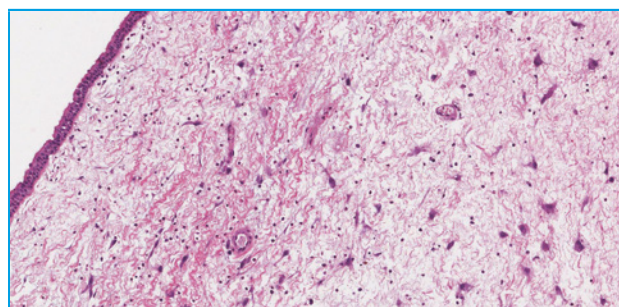


Imagen 1. Histología de Polipo Nasal con infiltrado de eosinófilos.

Tabla 1. Clasificación de los tipos de inflamación de la RSC basada en el perfil de citoquinas.			
INFLAMACIÓN	Células	Interleucinas	Fenotipo
TIPO 1	ILC1, linfocitos Th1	IFN- γ , TNF, IL8	RSCsPN
TIPO 2	ILC2, linfocitos Th2, macrófagos M2, mastocitos, basófilos sensibilizados, eosinófilos.	IL-4, IL-5, IL10, IL-13	RSCcPN
TIPO 3	ILC3, linfocitos Th17	IL-17, IL-22, IL23	RSC con secreción purulenta

IL: interleuquina, RSCsPN: Rinosinusitis crónica sin poliposis nasal, RSCcPN: rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Tabla 2. Rasgos fenotípicos y endotípicos de alta probabilidad de inflamación Tipo 2 ⁶ .	
RASGOS CLÍNICOS	Biomarcadores
Asma de inicio tardío	Eosinofilia en muestras de tejido
Sensibilidad a la aspirina	Eosinofilia en sangre periférica
Rinitis alérgica	Elevación de la IgE total y específica en tejido
Recidiva postquirúrgica de los pólipos	Elevación de la IgE total y específica en sangre periférica
Uso repetido de corticoides orales	IgE frente a <i>S. Aureus</i> (policlonal)

BIBLIOGRAFÍA

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1–464.
2. Plaza, V., Alobid, I. (Ed.), Castillo Vizueté, J. A. (Ed.), & Colás Sanz, C. (Ed.) Guía POLINA. Documento de consenso sobre rinosinusitis crónica con poliposis nasal. 2022.
3. Holtappels G, Zheng M, Lou H, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;138(5):1344–53
4. Bachert C, Marple B, Hosemann W, Cavaliere C, Wen W, Zhang N. Endotypes of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Pathology and Possible Therapeutic Implications. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020 May 1;8(5):1514–9.
5. Workman AD, Kohanski MA, Cohen NA. Biomarkers in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. Vol. 38, *Immunology and Allergy Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2018. p. 679–92.
6. Bachert C, Marple B, Schlosser RJ, Hopkins C, Schleimer RP, Lambrecht BN, et al. Adult chronic rhinosinusitis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020 Oct 29;6(1):1–19.
7. Drake VE, Rafaels N, Kim J. Peripheral blood eosinophilia correlates with hyperplastic nasal polyp growth. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016 Sep;6(9):926-3
8. Ryan MW, Brooks EG. Rhinosinusitis and Comorbidities. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2010 May 16;10(3):188-93.
9. 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.
10. 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.
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. 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.

Tratamiento médico de la RSCcPN.

Evidencia y guías de consenso

Nerea Bilbao Garitagoitia, Jesús Ángel García de Gregorio, Gisela Gabriela Risson Pino, Cristina Valor García

Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO MÉDICO EN LA RSCcPN

El objetivo principal del tratamiento médico de la RSCcPN es lograr un buen control de la enfermedad mediante la reducción de los síntomas que presentan los pacientes, y a medio-largo plazo la reducción de la frecuencia y la gravedad de las reagudizaciones. Logrando este objetivo, se podrá mejorar la calidad de vida (CdV) de los enfermos, evitando administrar tratamientos innecesarios y cirugías de repetición. Por otro lado, el tratamiento de la RSCcPN en pacientes asmáticos tendrá como objetivo secundario mejorar el control clínico y funcional del asma¹.

CONTROL DE LA ENFERMEDAD

Las guías clínicas como la European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS), la European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases (EUFOREA) y la guía POLINA ofrecen documentos de consenso liderados por diferentes sociedades científicas que proporcionan directrices y recomendaciones basadas en la evidencia de una forma actualizada. Estas guías recomiendan la monitorización y valoración continuada del estado de salud de los pacientes, así como las respuestas obtenidas por los diferentes tratamientos, mediante los Patient Reported Outcome Measures (PROMs). Se propone el uso de la escala visual analógica (EVA) para evaluación de los síntomas subjetivos principales de la enfermedad y cuestionarios de CdV. El test más utilizado es el Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22), aunque éste presenta algunos aspectos no específicos de la enfermedad que aún se cuestionan como son, por ejemplo, los síntomas emocionales^{2,3}. Es necesario el registro de exacerbaciones para determinar la evolución del paciente. Se considerará una exacerbación la necesi-

dad de tratamiento con corticoides durante ≥ 3 días consecutivos o un mínimo de 5 días no consecutivos a dosis de 0,5-1 mg/ kg^{2,3}.

EUFOREA define la RSCcPN no controlada como aquella que persiste a pesar del tratamiento con corticoides intranasales y haber recibido al menos un ciclo de corticoides orales en los 2 años previos o una cirugía.

Tanto EPOS 2020 como la guía POLINA evalúan el control clínico de la RSC mediante distintos parámetros, clasificando los pacientes en función del grado de control de los síntomas (Controlado, parcialmente controlado o no controlado) Estos criterios se explican con más detalle en el capítulo 9 (“Evaluación de la respuesta al tratamiento”).

OPCIONES TERAPÉUTICAS

Teniendo en cuenta el objetivo y las recomendaciones para evaluar a los pacientes, el tratamiento médico adecuado es nuestro propósito. A continuación, se comentan las principales opciones de tratamiento que se recomiendan desde las guías.

Irrigaciones nasales con suero salino y corticoides intranasales

Los lavados nasales con solución salina isotónica o ringer lactato son un aspecto importante en el manejo de la RSCcPN. Las irrigaciones nasales con solución salina pueden mejorar la función de la mucosa nasal a través de diferentes mecanismos fisiológicos, que incluyen la eliminación mecánica de moco y costras, y la mejora en la función ciliar. Asimismo, mejoran la eliminación de antígenos, biofilm y mediadores inflamatorios y aumentan la hidratación intranasal. No hay aún consenso en cuanto a volumen, presión,

frecuencia y forma de aplicación. La guía EPOS2020 analiza varios estudios comparativos de solución salina isotónica vs hipertónica. Tres de ellos demuestran que la solución isotónica ofrece mejores resultados, dos de ellos no encuentran diferencias y otro concluye que las irrigaciones hipertónicas tienen mejores resultados sobre la congestión nasal y la tos. No obstante, la guía EPOS2020 se posiciona en contra del uso de soluciones salinas hipertónicas y champús para bebés debido a sus efectos secundarios. Adicionalmente, se considera que los preparados con xilitol, xilogluconato e hialuronato de sodio podrían ser beneficiosos en algunos pacientes seleccionados².

Los corticoides intranasales (CIN) se consideran el tratamiento médico de elección de primera línea en la RSCcPN. Los CIN son efectivos y seguros y contribuyen a la mejoría de la CdV de los pacientes, con efectos beneficiosos en los síntomas. Los CIN reducen el tamaño de los pólipos² y a su vez, previenen las recidivas tras cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) por lo que se recomienda continuar el tratamiento tras realizarla^{2,1}.

No existen diferencias significativas en las diferentes opciones de principios activos que se encuentran en el mercado, aun así, está demostrado que las formas furoato (mometasona y fluticasona) tienen un menor paso a circulación sistémica (menos de un 1%)^{4,5}. Tampoco se han demostrado diferencias entre los dispositivos de administración (espray, gotas o irrigación) hasta el momento. A fecha de hoy, se están estudiando nuevos dispositivos para mejorar la distribución de los CIN intranasales, así como el sistema de administración por exhalación con fluticasona (EDS-FLU) con el que se han realizado dos ensayos aleatorizados controlados con placebo en pacientes con rinosinusitis crónica^{6,7}. También se ha publicado una revisión sistemática acerca del papel de la administración mediante irrigación nasal de corticoide, concluyendo que la evidencia disponible sugiere un potencial efecto positivo de las irrigaciones nasales con esteroides a alto volumen en los pacientes con RSC, que parece ser mayor en pacientes con RSCcPN⁸. Además, se concluye que, aunque harían falta más estudios, las irrigaciones de alto volumen con corticoide parecen ser más efectivas que los CIN en paciente tras CENS y en pacientes sin cirugía previa.

La duración óptima del tratamiento con CIN es incierta. La mayoría de los estudios están realizados con pautas de 12 semanas, pero no se han encontrado diferencias en porcentaje de respondedores en las eva-

luaciones entre los de más de 12 semanas en comparación con los de menos.

El grado de adherencia que los pacientes con RSCcPN tienen con el tratamiento continuado de CIN es incierto y existen pocos estudios al respecto¹². Las herramientas utilizadas para las medidas son variadas y ninguna está universalmente aceptada. En las guías EPOS2020, EUFOREA y POLINA se recomiendan los CIN como primer escalón de tratamiento, lo que sugiere la necesidad de un cambio de paradigma en priorizar las tasas de adherencia. Es imprescindible el establecimiento de intervenciones motivacionales y programas educativos para concienciar a cerca de la enfermedad, así como para mejorar las técnicas de aplicación del tratamiento intranasal. A su vez, los profesionales precisan mejores herramientas para valorar la adherencia y llevar a cabo un tipo de medicina más personalizada involucrando al paciente en la toma de decisiones.

En España, los CIN con indicación en ficha técnica para la poliposis nasal son budesonida, mometasona y fluticasona propionato en gotas. Se ha revisado que, en el momento actual, la presentación en gotas previamente disponible se encuentra no comercializada y han revocado su autorización. Se presenta en la siguiente tabla (**Tabla 1**) las opciones de corticoides intranasales disponibles en España y sus dosis recomendadas. Los datos se han extraído de las fichas técnicas del Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA) y de la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Es importante subrayar a los pacientes que los efectos del tratamiento nunca son inmediatos y que deben mantener el tratamiento para poder ver los efectos de este. Posteriormente, se recomienda mantener la menor dosis efectiva.

La seguridad de los CIN ha sido ampliamente estudiada. En cuanto a los efectos adversos leves, se objetivan mayor tasa de epistaxis, sequedad nasal y posibles úlceras asociadas a técnicas de aplicación inadecuadas. También están escritos efectos sobre el eje cortico-suprarrenal sobre todo a dosis elevadas y en tratamientos de larga duración¹⁰, aunque no se han demostrado insuficiencias suprarrenales¹. Las alteraciones en la presión intraocular están descritas en ficha técnica, pero hasta el momento no se ha demostrado un impacto clínicamente relevante de los CIN ni sobre la presión ocular, ni el glaucoma, ni la formación de cataratas⁹.

Principio activo	Indicación	Dosis por pulsación	Dosis recomendada	Otros nombres comerciales	Otras formas
Furoato de mometasona Pulverización	RSCcPN >18 años Rinitis alérgica >3 años	50µg	1-2 pulv en cada fosa nasal 1 o 2 veces al día De 3 a 11 años 1 pulv en cada fosa nasal una vez al día	Nasonex, Nasoalido	Existe forma combinada con antihistamínico con indicación en rinitis alérgica (Ryaltris; 25µg furoato de mometasona/ 600µg cilepatadina. Max dosis 2puls cada 12h en >12 años)
Budesonida Pulverización	RSCcPN y rinitis alérgica y no alérgica >6 años	50µg y 100µg	1-2 pulv en cada fosa nasal 1 o 2 veces al día. Dosis máxima 800µg		Está descrito el uso de Pulmicort (0,25 -0,5 mgr /ml de budesonida en suspensión) en irrigaciones nasales de alto volumen (10)
	RSCcPN, rinitis alérgica y no alérgica >6 años	64µg	1-2 pulv en cada fosa nasal 1 o 2 veces al día.	Budena, Rhinocort	
Dipropionato de beclometasona Pulverización	RSCcPN y rinitis alérgica >6 años	50µg	1-2 pulv en cada fosa nasal 1 o 2 veces al día De 6 a 18 años 1 pulv en cada fosa nasal 1 o 2 veces al día	Beclo-rino, Beconase	
Propionato de fluticasona Pulverización	Rinitis alérgica y no alérgica >4 años	50µg	1-2 pulv en cada fosa nasal 1 o 2 veces al día De 4 a 12 años 1 pulv en cada fosa nasal 1 vez al día	Flixonase, Fionase, Nasotricin	Existen formas combinadas con antihistamínico indicadas en rinitis alérgica estacional y perenne (Dymista y Rinoduo: 137µg hidrocortoluro de azelastina /50µg propionato de fluticasona. Indicado en >12 años 1 pulv por fosa nasal cada 12h)
Gotas en suspensión	RSCcPN >16 años	400µg	Media ampolla en cada fosa nasal 1 o 2 veces al día	Flixonase	No está comercializado y han revocado su autorización
Furoato de fluticasona Pulverización	Rinitis alérgica >6 años	27,5µg	1-2 pulv en cada fosa nasal 1 vez al día De 6 a 11 años 1 pulv en cada fosa nasal 1 vez al día	Avamys, Furocort	
Acetonido de triamcinolona Pulverización	Rinitis alérgica >2 años	55 µg	2 pulv en cada fosa nasal 1 vez al día De 2 a 6 años 1 pulv en cada fosa nasal 1 vez al día	Nasacort	

Tabla 1. Comparación de corticoides intranasales. Fuente: CIMA. AEMPS.

Corticoides orales

Los más utilizados son la prednisona, la metilprednisona y el deflazacort. No existen unas pautas de dosis y duración estipuladas para los ciclos de corticoides orales (CSO). En las guías se recomienda pautar 1 ó 2 ciclos cortos (entre 5/ 7 a 21 días) de CSO al año a dosis 0,5-1mg/ kg/ día en pacientes parcialmente controlados o no controlados. Estos producen una reducción significativa, aunque temporal, de los síntomas y del tamaño de los pólipos.

Los CSO también mejoran el olfato en pacientes con RSCcPN y además es un predictor de recuperación de olfato tras la cirugía en estos pacientes respondedores¹¹. Los CSO previos a la cirugía mejoran la visibilidad del campo quirúrgico, pero no mejoran el sangrado intraquirúrgico y tampoco los resultados postquirúrgicos. Solo parecen mejorar la endoscopia nasal en pacientes con RSCcPN no eosinofílica. Las pautas de CSO postquirúrgicos no tienen efecto en la calidad de vida de los pacientes, por lo que no hay evidencia suficiente para recomendarlas.

Es importante informar a los pacientes de los efectos secundarios inmediatos que pueden darse como alteración de la glucemia en paciente diabéticos, hipertensión arterial, malestar estomacal, aumento de peso, cambios en el estado de ánimo e insomnio y confusión o delirio en pacientes de mayor edad. Asimismo, ser

conscientes de los efectos adversos más frecuentes que pueden producirse con su uso continuado a largo plazo (osteoporosis, fracturas, supresión del eje cortico-suprarrenal, diabetes).

Implante de liberación de corticoides

Estos implantes colocados en el etmoides tras CENS tienen un impacto significativo, aunque pequeño en la obstrucción nasal, reduce significativamente la necesidad de nueva cirugía y mejora la puntuación de los pólipos. Desde EPOS2020 se considera una opción válida de tratamiento. Desde POLINA se añade que los taponamientos absorbibles empapados con corticoides es una alternativa más económica y también ofrece una mejoría en la exploración postquirúrgica¹³.

En la siguiente tabla (**Tabla 2**) tenemos un resumen de los niveles de evidencia que recopila EPOS2020 para los diferentes tratamientos aprobados para la rinosinusitis crónica.

Antibióticos orales y tópicos

No se recomienda el uso de ciclos orales de antibióticos en paciente con RSC. Hasta la fecha, existe evidencia de muy baja calidad para recomendar ciclos cortos de antibiótico (<4 semanas) en exacerbaciones.

Así mismo, no se ha demostrado diferencia en el uso de macrólidos a dosis estándar en ciclos largos (>4se-

Tratamiento		Nivel de evidencia científica (I-IV)	
Indicado	Irrigaciones salinas (isotónicas, gran volumen)	Ia	
	CIN a largo plazo Implantes liberadores de corticoides	Ia	Como tratamiento de 1º línea y post CENS
	Ciclos cortos de corticosteroides sistémicos	Ia	1-2 ciclos cortos al año
	Antihistamínicos H ₁	Ib	Si rinitis alérgica
	Descongestionantes	Ib	En pautas de < 5 días si obstrucción nasal
	Capsaicina	Ib	Hacen falta más estudios
	Desensibilización oral a AAS	Ia	En EREA ¹ . Valorar riesgo/beneficio
	Dieta baja en salicilatos	Ib	En EREA ¹ . Calidad de la evidencia no es suficiente
	CENS	Ib	No está determinado cuándo indicarla
NO indicado	Antibióticos en pauta corta (ni en exacerbaciones) Macrólidos pauta larga o antibióticos intranasales Antibióticos tópicos Antileucotrienos (montelukast) Agentes mucoactivos, lisados bacterianos, filgastrim, plata coloidal Hierbas medicinales, furosemida intranasal, fototerapia	Ib (-) Ia (-) Ib (-) Ib (-)	
Contraindicado	Antifúngicos intranasales o sistémicos, probióticos, acupuntura Medicina tradicional china, inhibidores de la bomba de protones		

Tabla 2. Niveles de evidencia EPOS2020.

manas) comparando con placebo ni tampoco comparando con tratamientos efectivos como los CIN o la cirugía². Solo existen indicios de que los macrólidos podrían ser más eficaces en paciente con niveles bajos de IgE. A su vez se ha demostrado que estos antibióticos, pueden causar eventos cardiovasculares potencialmente graves (toxicidad cardíaca). Desde el grupo directivo de EPOS2020 se considera que hacen falta más estudios para posicionarse frente al uso de antibióticos a largo plazo, desde la guía POLINA se desaconseja su uso, salvo en pacientes seleccionados y en bajas dosis.

En cuanto al tratamiento profiláctico con antibióticos tras CENS, se ha demostrado el uso efectivo a bajas dosis de claritromicina en pacientes sin eosinofilia tisular y de azitromicina en pacientes con EREA.

Los antibióticos tópicos no han demostrado diferencias frente a placebo y en comparación con los antibióticos orales no ofrecen resultados estadísticamente significativos por lo que no se recomienda su uso.

Antihistamínico oral y tópico intranasales

El papel de la sensibilización alérgica en la RSC es incierto y el nivel de evidencia deficiente. No existe suficiente evidencia para recomendar antihistamínicos orales o intranasales en pacientes con RSCcPN.

Las formas tópicas combinadas con corticoide (azelastina/ fluticasona y mometasona furoato/ olopatadina)

solo tienen indicación en enfermos con rinitis alérgica concomitante.

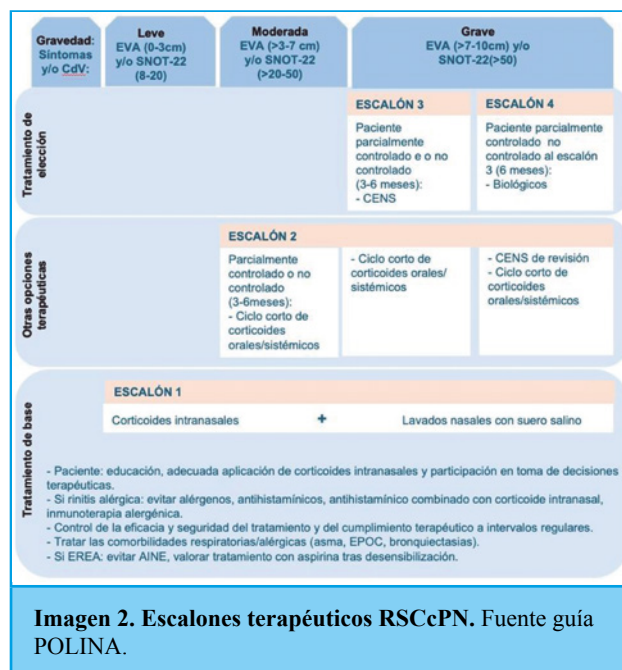
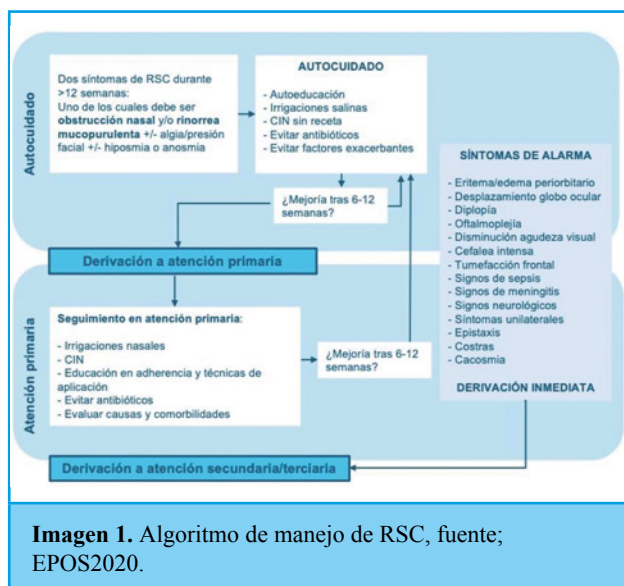
Desensibilización con AAS y dieta baja en salicilatos

La desensibilización oral con AAS ha demostrado ser eficaz en pacientes con EREA, mejorando el olfato y la calidad de vida, y ofreciendo una reducción en recidivas, y en la necesidad de reintervención quirúrgica o de toma de CSO. Su uso en estos momentos es limitado debido al riesgo-beneficio de eventos adversos (sobre todo gastrointestinales). El tratamiento vía nasal no ha demostrado ser efectivo por lo que no se recomienda.

En cuanto a la dieta baja en salicilatos, puede mejorar los síntomas y la puntuación endoscópica, pero hacen falta estudios de mayor calidad para recomendarla.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO

Teniendo en cuenta las recomendaciones previas de tratamiento, la guía EPOS ha elaborado un esquema de manejo de la RSC (**Imagen 1**) que comprende desde los cuidados personales y la atención primaria hasta la atención terciaria. La guía POLINA ha elaborado, asimismo, un algoritmo terapéutico muy visual específico para RSCcPN teniendo en cuenta la calidad de vida y los síntomas de los pacientes (**Imagen 2**).



BIBLIOGRAFÍA

1. Plaza V, Alobid I, (ed.), Castillo Vizuet JA, (ed.), Colás Sanz C, (ed.). Guía POLINA. Documento de consenso sobre rinosinusitis crónica con poliposis nasal. 2022. 180 p.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464. Published 2020 Feb 20. doi:10.4193/Rhin20.600
3. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74(12):2312-2319. doi:10.1111/all.13875
4. Bonsmann U, Bachert C, Delank KW, Rohdewald P. Presence of fluticasone propionate on human nasal mucosal surface and in human nasal tissue over a period of 24 h after intranasal application. *Allergy*. 2001;56(6):532-535. doi:10.1034/j.13989995.2001.056006532.x
5. Valotis A, Neukam K, Elert O, Högger P. Human receptor kinetics, tissue binding affinity, and stability of mometasone furoate. *J Pharm Sci*. 2004;93(5):1337-1350. doi:10.1002/jps.20049
6. Sindwani R, Han JK, Soteres DF, et al. NAVIGATE I: Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial of the Exhalation Delivery System With Fluticasone for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2019;33(1):69-82. doi:10.1177/1945892418810281
7. Palmer JN, Jacobson KW, Messina JC, Kosik-Gonzalez C, Djupesland PG, Mahmoud RA. EXHANCE-12: 1-year study of the exhalation delivery system with fluticasone (EDSFLU) in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. Published online June 1, 2018. doi:10.1002/alr.22141
8. Calvo-Henriquez C, Viera-Artiles J, Rodriguez-Iglesias M, et al. The Role of Corticosteroid Nasal Irrigations in the Management of Chronic Rhinosinusitis: A State-of-the-Art Systematic Review. *J Clin Med*. 2023;12(10):3605. Published 2023 May 22. doi:10.3390/jcm12103605
9. 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;53(4):290-302. doi:10.4193/Rhino15.020

10. Soudry E, Wang J, Vaezeafshar R, Katznelson L, Hwang PH. Safety analysis of longterm budesonide nasal irrigations in patients with chronic rhinosinusitis post endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(6):568-572. doi:10.1002/alr.21724
11. Bogdanov V, Walliczek-Dworschak U, Whitcroft KL, Landis BN, Hummel T. Response to Glucocorticosteroids Predicts Olfactory Outcome After ESS in Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2020;130(7):1616-1621. doi: 10.1002/lary.28233.
12. Norelli F, Schiappoli M, Senna G, et al. Adherence to Intranasal Steroids in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis Prior to and during Biologic Therapy: A Neglected Matter. *J Clin Med.* 2024;13(4):1066. Published 2024 Feb 13. doi:10.3390/jcm13041066
13. 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;131(8):1704-1714. doi:10.1002/lary.29350

Técnicas quirúrgicas actuales en RSCcPN. ¿Qué hacemos y cómo lo llamamos?

Sara Reda del Barrio, Nieves Mata Castro, Alfredo García Fernández
Hospital Universitario 12 de Octubre

La cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) constituye una alternativa terapéutica cuando el tratamiento médico adecuado no consigue un control satisfactorio de la RSCcPN. Los objetivos principales de la CENS son el alivio de los síntomas nasosinusales, la eliminación de tejido inflamatorio, y permitir un mejor acceso de los corticoides intranasales (CIN) a los senos paranasales.¹

Según las recomendaciones de la última guía POLINA, la CENS se debe considerar en pacientes con 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. Asimismo, se debe valorar en pacientes que precisan más de un ciclo de corticoides orales en 2 años para RSCcPN y 1 ciclo al año para RSCcPN/ asma^{2,3}.

El rango de recurrencia de la RSCcPN es muy variable (4-80 %) y los factores de riesgo de recurrencia incluyen: niveles altos de IL-5, de eosinófilos en sangre, de eosinófilos en tejido, rinosinusitis fúngica alérgica, asma y EREA⁴. En un estudio realizado con pacientes con RSCcPN en Reino Unido se observó que el 46 % precisaron más de una cirugía⁵.

No existe un consenso acerca del tratamiento quirúrgico óptimo en la RSCcPN⁶. La CENS se puede clasificar en limitada (simple polipsectomía), funcional, o radical². Recientemente se ha propuesto una clasificación de la extensión de la CENS con las imágenes del TC postoperatorio⁷.

Es necesario recordar que la poliposis nasal es una enfermedad de la mucosa etmoidal exclusivamente. Sin embargo, el etmoides puede presentar un desarrollo extramural en el que invade a los senos colindantes, formando celdas de Onodi, de Haller, frontobulbares o Kuhn^{3,8} (**Figura 1**). La mucosa que recubre estas cel-

das tiene capacidad para desarrollar pólipos y debe ser considerada a la hora de elegir la técnica quirúrgica.

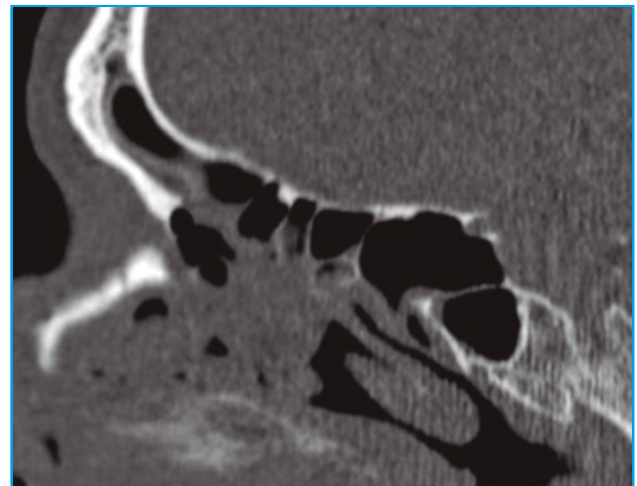


Figura 1. Se observa un celda frontobullar que desde el etmoides invade el seno frontal.

El concepto de restablecimiento de la fisiología sinusal preconizado por Messerklinger adquiere su sentido en la cirugía de la sinusitis, pero el restablecimiento de la funcionalidad no parece ser suficiente en la cirugía de la poliposis, en la que se pretende reseca el tejido que produce obstrucción y disminuir el área con potencial de formar pólipos.

Varios estudios han demostrado que las cirugías más “radicales” precisan menos revisiones quirúrgicas y producen mayor mejoría de la sintomatología y el olfato a corto y medio plazo, en comparación con la CENS funcional⁹⁻¹¹. En los últimos años varias técnicas quirúrgicas han sido desarrolladas para obtener resultados más duraderos, éstas incluyen cirugías endoscópicas más extensas, cirugías de reinicio Reboot, mucoplastias endonasales con injertos de mucosa y

colgajos locales, y el uso de implantes liberadores de fármacos¹².

En general, la cirugía de la poliposis nasal se clasifica según su extensión:

- **Polipectomía:** extirpación de pólipos de la nariz o cavidad posquirúrgica sin alterar la anatomía ósea. Reservada para recidivas o para pacientes con elevado riesgo quirúrgico, en los que se intenta conseguir una mejoría sintomática asumiendo una corta duración de esta.
- **Etmoidectomía:** resección de los pólipos y de todos los tabiques óseos etmoidales hasta crear una cavidad única en el etmoides. Debería ser el primer escalón de tratamiento quirúrgico e indicarse en pacientes con endotipos de bajo riesgo.
- **Nasalización o cirugía «Full house»:** apertura completa de senos que incluye etmoidectomía anterior y posterior, antrostomías maxilares, esfenoïdotomía y apertura frontal. Indicada en recidivas y en pacientes con variaciones anatómicas que incrementen la extensión de la enfermedad. También puede ser la técnica de elección en pacientes con asma, EREA, eosinofilia tisular o periférica elevada, en los que es previsible una evolución más agresiva de la enfermedad
- **Cirugía radical/»Reboot«:** consiste en la resección de la mucosa inflamada hasta el periostio¹³. Según la extensión del área denudada se puede clasificar en parcial o completa (Full).

MANIOBRAS COMPLEMENTARIAS

Septoplastia

La corrección de desviaciones septales sintomáticas o que dificultan la distribución de la medicación tópica debe ser considerada al realizar la intervención elegida.

Seno frontal

Se ha observado que la recurrencia de la RSCcPN es más frecuente en los senos frontal y etmoidal¹⁴, ya que el asiento más frecuente de recidiva es el receso frontal, en cuya mucosa se ha comprobado que los niveles de IL-5 son más elevados que en el resto del etmoides¹⁵.

La realización de un Draf IIB o un Draf III (**Figura 2**) permite el acceso de la medicación en gotas dentro del seno, a diferencia del Draf I o IIA. Además, la amplia apertura proporcionada por esas técnicas permite la

extirpación de las celdas Kuhn 3 o frontobulbares en caso de que existan. Se ha comprobado que el Draf III disminuye significativamente y en magnitud clínicamente relevante la necesidad de reintervención (7 % vs 37 % a 12 meses)¹⁶.



Figura 2. Resultado de un DRAF III.

Etmoides

A la hora de realizar una etmoidectomía en los casos de RSCcPN se obtienen mejores resultados eliminando todas las paredes óseas de las celdillas etmoidales en lugar de realizando únicamente una etmoidectomía anterior. Asimismo, una etmoidectomía completa nos permite crear una cavidad única que reduce la superficie para la formación polipodea y mejora el acceso de los CIN. Esta técnica ha demostrado conseguir mejores resultados que las técnicas tradicionales de CENS funcional¹⁷.

Turbinectomía media

Mejora la distribución de la medicación tópica, reduce la superficie de la cual emerge la poliposis, abre el surco olfatorio, elimina áreas de contacto entre mucosas, y previene la lateralización del cornete, sin aumentar las complicaciones¹⁸.

Colgajos mucosos

Se han empleado colgajos mucosos para tratar de acelerar la curación tras la resección de la mucosa enferma y para prevenir la oclusión de la sinusotomía frontal¹⁹. Sin embargo, en la actualidad no existe evidencia de su utilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chin D, Harvey RJ. Nasal polyposis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;21(1):23-30. doi:10.1097/MOO.0b013e32835bc3f9
2. Alobid I, Colás C, Castillo J, Arismendi E, del Cuillo A, Gómez-Outes A, et al. Spanish Consensus on the Management of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (POLIposis NASal/POLINA 2.0). *Journal of Investigational Allergy and Clinical Immunology*. 2023;33(5):317-331. doi:10.18176/jiaci.0910
3. 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;4(11):871-876. doi:10.1002/alr.21377
4. Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, Desiato V, Yoo F, Nguyen S, et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(2):199-207. doi:10.1002/alr.22487
5. Philpott C, Hopkins C, Erskine S, Kumar N, Robertson A, Farboud A, 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. doi:10.1136/bmjopen-2014-006680
6. Rodriguez-Van Strahlen C, Arancibia C, Calvo-Henriquez C, Mullol J, Alobid I. Systematic Review of Long Term Sinonasal Outcomes in CRSwNP after Endoscopic Sinus Surgery: A call for Unified and Standardized Criteria and Terms. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2024;24(8):443-456. doi:10.1007/s11882024-01154-w
7. Reitsma S, Adriaensen GFJPM, Cornet ME, van Haastert RM, Raftopoulos MH, Fokkens WJ. The Amsterdam Classification of Completeness of Endoscopic Sinus Surgery (ACCESS): a new CT-based scoring system grading the extent of surgery. *Rhinology journal*. 2020;0(0):0-0. doi:10.4193/Rhin20.165
8. Márquez S, Tessema B, Clement PA, Schaefer SD. Development of the Ethmoid Sinus and Extramural Migration: The Anatomical Basis of this Paranasal Sinus. *Anat Rec*. 2008;291(11):1535-1553. doi:10.1002/ar.20775
9. Gomes SC, Cavaliere C, Masieri S, Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, et al. Reboot surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: recurrence and smell kinetics. *European Archives of OtoRhino-Laryngology*. 2022;279(12):5691-5699. doi:10.1007/s00405-022-07470-z
10. Moreno-Luna R, Martín-Jiménez DI, Callejón-Leblic MA, González-García J, Maza-Solano J, Porras-González C, et al. Usefulness of bilateral mucoplasty plus reboot surgery in severe type-2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology journal*. 2022;0(0):0-0. doi:10.4193/Rhin22.131
11. Zhang L, Zhang Y, Gao Y, Wang K, Lou H, Meng Y, et al. Long-term outcomes of different endoscopic sinus surgery in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Rhinology journal*. 2020;0(0):0-0. doi:10.4193/Rhin19.184
12. Norwood TG, Grayson JW, Woodworth BA. Advances in Sinus Surgery for Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2023;37(2):162-167. doi:10.1177/19458924221147783
13. Bachert C, Zhang N, Hellings PW, Bousquet J. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(5):1543-1551. doi:10.1016/j.jaci.2018.03.004
14. Grayson JW, Li W, Ho J, Alvarado R, Rimmer J, Sewell W, et al. Topography of polyp recurrence in eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(5):604-609. doi:10.1002/alr.22529
15. Kubota K, Takeno S, Taruya T, Sasaki A, Ishino T, Hirakawa K. IL-5 and IL-6 are increased in the frontal recess of eosinophilic chronic rhinosinusitis patients. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2017;46(1). doi:10.1186/s40463-017-0214-2

16. Bassiouni A, Wormald P. Role of frontal sinus surgery in nasal polyp recurrence. *Laryngoscope*. 2013;123(1):36-41. doi:10.1002/lary.23610
17. Jankowski R, Pigret D, Decroocq F, Blum A, Gillet P. Comparison of radical (nasalisation) and functional ethmoidectomy in patients with severe sinonasal polyposis. A retrospective study. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2006;127(3):131-140.
18. Pinther S, Deeb R, Peterson EL, Standring RT, Craig JR. Complications Are Rare From Middle Turbinate Resection: A Prospective Case Series. *Am J Rhinol Allergy*. 2019;33(6):657-664. doi:10.1177/1945892419860299
19. Wang Y, Shen P, Hsieh L, Wormald P. Free mucosal grafts and anterior pedicled flaps to prevent ostium restenosis after endoscopic modified Lothrop (frontal drillout) procedure: a randomized, controlled study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(11):1387-1394. doi:10.1002/alr.22416

Tratamientos biológicos. Fármacos actuales e indicaciones

Jessica Santillán Coello, Álvaro Sánchez Barrueco, Virginia Vasallo García, José Miguel Villacampa Aubá
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

DEFINICIÓN DE FÁRMACO BIOLÓGICO

Los fármacos biológicos son proteínas producidas en organismos vivos modificados genéticamente (ej. líneas celulares de ratón), en lugar de ser sintetizados mediante procesos químicos convencionales. Su obtención se realiza mediante biotecnología, lo que permite crear moléculas complejas como anticuerpos monoclonales o inhibidores de citoquinas^{1,2}.

¿POR QUÉ TRATAR LA RINOSINUSITIS CRÓNICA CON PÓLIPOS NASALES (RSCcPN) CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS?

Como respuesta a esta pregunta, hay 3 puntos que tenemos que destacar:

1. La RSCcPN es una enfermedad que, puede ser incapacitante y provocar un deterioro significativo de la calidad de vida, comparable o incluso mayor al de otras enfermedades crónicas como la insuficiencia cardíaca, la angina de pecho o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)³.
2. La RSCcPN presenta un porcentaje de recurrencia tras la cirugía que varía entre un 4 y un 80 %, dependiendo de la definición exacta de recurrencia. Además, algunos pacientes con factores de riesgo, como asma, EREA (enfermedad respiratoria exacerbada por Aspirina/AINEs), niveles elevados de IL-5, eosinofilia, rinosinusitis fúngica alérgica y antecedentes de cirugía, pueden tener tasas de recurrencia aún mayores⁴.
3. La RSCcPN en Europa y EEUU se asocia predominantemente con una inflamación de tipo 2, caracterizada por la sobreexpresión de citoquinas como IL-4, IL-5 e IL-13⁵ (**Imagen 1**). Es común que los pacientes con RSCcPN presenten comorbilidades con

otras patologías que comparten este perfil inflamatorio, como la dermatitis atópica, la esofagitis eosinofílica, la EREA y el asma. Por ello, un enfoque terapéutico dirigido a inhibir esta vía inflamatoria puede ofrecer beneficios en múltiples enfermedades concomitantes en un mismo paciente⁶.

Estos tres puntos subrayan la importancia de aplicar la medicina de precisión con fármacos biológicos para instaurar tratamientos más eficientes, eficaces y personalizados.

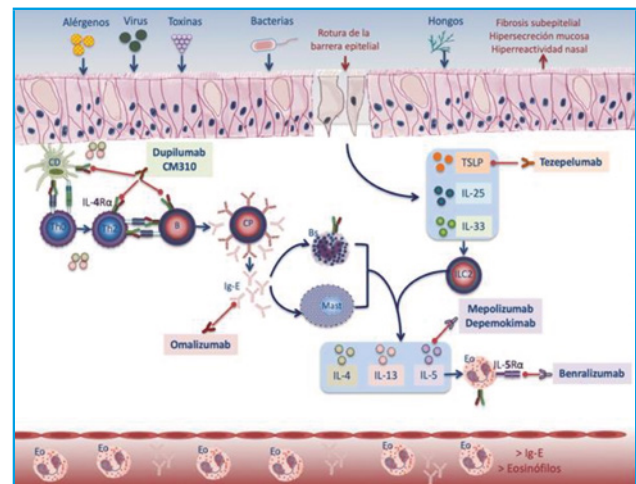


Imagen 1. Células y Moléculas diana en la RSCcPN.
B: linfocito B; **Bs:** Basofilo; **CD:** Célula Dendrítica; **CP:** Célula Plasmática; **Eo:** Eosinofilo; **IgE:** inmunoglobulina E; **IL:** interleucina; **IL-4 Ra:** receptor α de la IL-4; **IL-5 Ra:** receptor α de la IL-5; **ILC2:** célula linfocitoide innata grupo 2; **Mast:** Mastocito; **Th:** Linfocito colaborador; **TSLP:** linfopoyetina estromal tímica.

BIOLÓGICOS APROBADOS PARA LA RSCcPN

Los fármacos actualmente aprobados para su uso clínico en pacientes con RSCcPN grave y no controlada por la Administración de Alimentos y Medicamentos

de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) son dupilumab, omalizumab y mepolizumab (**Tabla 1**). En España, tanto mepolizumab como dupilumab están financiados a través del Sistema Nacional de Salud.

Dupilumab: anticuerpo monoclonal de origen humano dirigido contra la subunidad α del receptor de interleucina-4 (IL-4R α), bloquea las vías de señalización de las citocinas IL-4 e IL-13, clave en la inflamación tipo 2 (**Imagen 1**). En los ensayos clínicos de fase 3, SINUS-24 y SINUS-52, dupilumab demostró una reducción significativa en el tamaño de los pólipos nasales, así como mejoras en la obstrucción nasal y la función olfatoria⁷. Además, estudios en vida real han confirmado su eficacia y seguridad a largo plazo, disminuyendo la necesidad de cirugía^{2,8}.

Omalizumab: anticuerpo monoclonal humanizado con actividad anti-IgE, que disminuye la carga de IgE libre en el plasma, reduciendo así la activación de mastocitos y basófilos (**Imagen 1**). En estudios clínicos como los ensayos POLYP1 y POLYP2, omalizumab mostró una mejora significativa en la reducción del tamaño de los pólipos y la congestión nasal en pacientes con RSCcPN^{9,10}. Estudios de vida real han confirmado su beneficio en pacientes con RSCcPN y comorbilidades como el asma, reduciendo significativamente la necesidad de corticosteroides sistémicos^{2,11}.

Mepolizumab: anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la IL-5, una citocina central en la diferenciación, maduración, reclutamiento y supervivencia del eosinófilo (**Imagen 1**). En el ensayo clínico SYNAPSE, mepolizumab demostró eficacia al reducir significativamente en el tamaño de los pólipos, mejorar la congestión nasal y la pérdida de olfato, y disminuir el riesgo de cirugía de revisión en pacientes con RSCcPN grave, recurrente y refractaria^{12,13}. La experiencia en vida real también respalda su uso, demostrando una reducción significativa de los síntomas en pacientes con RSCcPN grave, independientemente de la presencia o ausencia de asma o EREA¹⁴.

BIOLÓGICOS CON POTENCIAL PARA MEJORAR LA RSCcPN

Benralizumab: anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la interleucina-5 (IL-5R α), que induce la apoptosis de eosinófilos y basófilos (**Imagen 1**). El estudio fase III OSTRO demostró una reducción significativa en los síntomas de RSCcPN y en el tamaño de los pólipos nasales en pacientes con eosinofilia elevada¹⁵, además de reducir el número de

eosinófilos de los pólipos¹⁶. Sin embargo, es crucial identificar características predictivas de respuesta dado que menos del 40 % de los pacientes se consideran respondedores a este tratamiento.

BIOLÓGICOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN PARA LA RSCcPN

Nuestro arsenal terapéutico podría ampliarse en el futuro con la incorporación de nuevos biológicos que actualmente se encuentran en fase de investigación. Entre estos, destacan los fármacos dirigidos contra la vía de la IL-5, como el depemokimab (anti-IL-5 de vida media prolongada), así como aquellos que inhiben otras citoquinas clave en la inflamación tipo 2, como el CM310 (anti-IL-4R α) y el tezepelumab (anti-TSLP) (**Imagen 1**).

CM310: anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la interacción de IL-4 e IL-13 con IL-4R α . En un ensayo clínico de fase II CM310 logró reducir significativamente el tamaño de los pólipos nasales y la congestión nasal, mejorando la opacificación sinusal y la calidad de vida (17). Actualmente, un ensayo de fase III (CROWNS-2) está en curso para evaluar su eficacia y seguridad¹⁸.

Depemokimab: anticuerpo monoclonal humanizado anti IL-5, diseñado para tener una vida media prolongada y una mayor afinidad por la IL-5¹⁹. Actualmente, está siendo evaluado en varios estudios clínicos, incluyendo los ensayos replicados ANCHOR-1 y ANCHOR-2, estudios de fase III que investiga la eficacia y seguridad del medicamento en pacientes con RSCcPN²⁰.

Tezepelumab: anticuerpo monoclonal, de origen humano, diseñado para interactuar con la TSLP. En ensayos clínicos, como PATHWAY y NAVIGATOR^{21,22}, se observó una menor incidencia de sinusitis en los pacientes tratados con Tezepelumab en comparación con los tratados con placebo. Actualmente, Tezepelumab se encuentra en un ensayo de fase III (WAYPOINT) para investigar su potencial en el tratamiento de la RSCcPN.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO

Existen diversas guías consensuadas (EPOS/EUROFEA²³, POLINA⁴) que establecen los criterios para considerar a un paciente candidato a tratamiento biológico. Todas coinciden en la necesidad de una RSCcPN bilateral previamente intervenida quirúrgicamente (**Tabla 2**).

INDICACIONES DE FINANCIACIÓN DEL MINISTERIO DE SANIDAD

En la tabla 3 se indica la situación de financiación de los fármacos biológicos para el tratamiento de la RSCcPN.

CONCLUSIONES

- Los biológicos se posicionan como una opción terapéutica integral al atacar vías inflamatorias compartidas por varias enfermedades con patrón inflamatorio tipo 2, ofreciendo beneficios en varias patologías de manera simultánea.

- Fármacos como dupilumab, omalizumab y mepolizumab, aprobados para la RSCcPN, han demostrado reducir los pólipos nasales, mejorar los síntomas respiratorios y disminuir la necesidad de cirugía o corticoides sistémicos, especialmente en pacientes con asma.
- Las guías consensuadas, como EPOS/ EUFOREA y POLINA, establecen criterios precisos para seleccionar a los candidatos para tratamiento biológico, destacando la importancia de la inflamación tipo 2, la gravedad de la poliposis nasal y la necesidad de tratamientos previos fallidos, como la cirugía o el uso de corticosteroides sistémicos.

Tabla 1. Clasificación de los tipos de inflamación de la RSC basada en el perfil de citoquinas.

Anticuerpo Monoclonal	Origen	Diana Terapéutica	Dosis	Aprobación por Agencias de Medicamentos	Observaciones Adicionales
DUPILUMAB	Humano	IL-4R α (receptor para IL-4 e IL-13)	300 mg SC cada 2 semanas	FDA (2019), EMA (2019)	Eficaz en la reducción del tamaño de pólipos nasales y mejora de la calidad de vida
OMALIZUMAB	Humanizado	IgE	Dosis según niveles de IgE sérica y peso cada 2 o 4 semanas	FDA (2018), EMA (2019)	Efectivo en pacientes con fenotipo atópico; reduce el uso de corticosteroides sistémicos
MEPOLIZUMAB	Humanizado	IL-5	100 mg SC cada 4 semanas	FDA (2021), EMA (2021)	Eficaz en la reducción de pólipos nasales y mejora de la congestión nasal
BENRALIZUMAB	Humanizado	IL-5R α	30 mg SC, 3 dosis cada 4 semanas, seguido por 1 dosis cada 8 semanas	FDA (2017), EMA (2018) para asma, en estudios para RSCcPN	Induce apoptosis de eosinófilos y basófilos; reduce significativamente la carga de pólipos
CM310	Humanizado	IL-4R α (receptor para IL-4 e IL-13)	300 mg SC cada 2 semanas	No aprobado aún (en estudios clínicos)	Suprime la inflamación eosinofílica local
DEPEMOKIMA B	Humanizado	IL-5	100 mg SC cada 26 semanas	No aprobado aún (en estudios clínicos)	Promete eficacia similar a mepolizumab, pero con diferentes esquemas de dosificación
TEZEPELUMAB	Humano	TSLP	210 mg SC cada 4 semanas	FDA (2021), EMA (2022) para asma, en estudios para RSCcPN	Muestra eficacia en la reducción de la inflamación de tipo 2 asociada a pólipos nasales

Tabla 2. Comparación de los criterios EPOS/EUFOREA 2023 y POLINA 2023 para la indicación de biológicos en RSCcPN.			
		EPOS/EUFOREA 2023	POLINA 2023
Requerimiento de criterios adicionales		Poliposis bilateral en paciente sometido a CENS ^b	Poliposis bilateral GRAVE^a en paciente sometido a CENS
Requerimiento de criterios adicionales		3 criterios adicionales	1 criterio adicional
Criterio adicional	Inflamación tipo 2	Eos. en sangre ≥ 150 células/ μ l, o Eos. tisulares ≥ 10 células/cga, o IgE total sérica ≥ 100 UI/ml	Eos. en sangre ≥ 300 células/ μ l, y/o Eos. tisulares ≥ 10 células/campo, y/o IgE total sérica > 100 UI/ml
	Pérdida importante del olfato	Anosmia en test de olfato (puntuación dependiendo de test)	EVA > 7 cm o hiposmia grave/anosmia (olfatometría)
	Necesidad de corticoides orales o contraindicación	≥ 2 ciclos en el último año o ciclo prolongado (> 3 meses) a bajas dosis	≥ 2 ciclos en el último año ^c
	Afectación significativa en calidad de vida	SNOT 22 ≥ 40	Se considera en criterio principal
	Diagnóstico de asma	Corticoides inhalados de forma continuada	Corticoides inhalados de forma continuada (incluye también EREA)
^a EVA > 7 cm y/o SNOT-22 >50 . ^b Causas excepcionales excluidas (por ej. no candidato a cirugía) ^c Ciclos cortos desde 5 días a dosis 0,5-1 mg/ kg/ d			

Tabla 3. Financiación de Biológicos en España para RSCcPN.		
INDICACIÓN AUTORIZADA	SITUACIÓN EXPEDIENTE DE INDICACIÓN	POBLACIONES FINANCIADAS
Omalizumab está indicado como tratamiento adicional a corticosteroides intranasales para el tratamiento de pacientes adultos (mayores de 18 años de edad) con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides intranasales no proporciona un control adecuado de la enfermedad ²⁴	Sin petición de financiación	
Mepolizumab está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad ²⁵	Resuelto octubre 2023	Tratamiento adicional con corticoesteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave que hayan sido sometidos a dos o más cirugías
Dupilumab está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad ²⁶	Resuelto junio 2024	Tratamiento adicional con corticoesteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave que hayan sido sometidos a dos o más cirugías

BIBLIOGRAFÍA

1. Medicamentos biológicos innovadores y biosimilares | AseBio [Internet]. [cited 2024 Aug 22]. Available from: <https://asebio.com/areas-de-trabajo/salud/medicamentos-biologicosbiosimilares>
2. Haxel BR, Hummel T, Fruth K, Lorenz K, Gunder N, Nahrath P, et al. Real-world effectiveness of biological treatment for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*. 2022 Dec 1;60(6):435–43.
3. Bachert C, Marple B, Schlosser RJ, Hopkins C, Schleimer RP, Lambrecht BN, et al. Adult chronic rhinosinusitis. *Nat Rev Dis Primer*. 2020 Oct 29;6(1):86.
4. Alobid I, Colás C, Castillo J, Arismendi E, Del Cuvillo A, Gómez-Outes A, et al. Spanish Consensus on the Management of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (POLIposis Nasal/POLINA 2.0). *J Investig Allergy Clin Immunol*. 2023 Oct 11;33(5):317–31.
5. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, Hellings PW, Naclerio RM, 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 1;131(6):1479–90.
6. Omalizumab en el tratamiento de la rinosinusitis crónica con poliposis nasal [Internet]. [cited 2024 Sep 3]. Available from: [https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:tuek8kBm2AJ:scholar.google.com/+Mart%C3%ADnez-Alonso+JC.+Omalizumab+en+el+tratamiento+de+la+rinosinusitis+cr%C3%B3nica+con+poliposis+nasal.++Rev+Soc+Otorrinolaringol+Castilla+Leon+Cantab+La+Rioja.+2015+May.+6+\(13\):+114-118.+&hl=es&as_sdt=0,5&as_vis=1](https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:tuek8kBm2AJ:scholar.google.com/+Mart%C3%ADnez-Alonso+JC.+Omalizumab+en+el+tratamiento+de+la+rinosinusitis+cr%C3%B3nica+con+poliposis+nasal.++Rev+Soc+Otorrinolaringol+Castilla+Leon+Cantab+La+Rioja.+2015+May.+6+(13):+114-118.+&hl=es&as_sdt=0,5&as_vis=1)
7. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, 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, doubleblind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet Lond Engl*. 2019 Nov 2;394(10209):1638–50.
8. De Corso E, Pasquini E, Trimarchi M, La Mantia I, Pagella F, Ottaviano G, et al. Dupilumab in the treatment of severe uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): A multicentric observational Phase IV real-life study (DUPIREAL). *Allergy*. 2023 Oct;78(10):2669–83.
9. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, 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.
10. Damask C, Chen M, Holweg C, Yoo Y, La M, C F. Defining the Efficacy of Omalizumab in Nasal Polyposis: A POLYP 1 and POLYP 2 Subgroup Analysis. *Am J Rhinol Allergy* [Internet]. 2022 Jan [cited 2024 Aug 20];36(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34382434/>
11. Lombardo N, Piazzetta GL, Lobello N, Cicala G, Patafi M, Benincasa AT, et al. Real-Life Effects of Omalizumab on Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *J Pers Med*. 2023 Dec 19;14(1):3.
12. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. 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.
13. Fokkens WJ, Mullol J, Kennedy D, Philpott C, Seccia V, Kern RC, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): In-depth sinus surgery analysis. *Allergy*. 2023 Mar;78(3):812–21.
14. Domínguez-Sosa MS, Cabrera-Ramírez MS, Marrero-Ramos MDC, Dávila-Quintana D, Cabrera-López C, Carrillo-Díaz T, et al. Real-Life Effectiveness of Mepolizumab in Refractory Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Biomedicines*. 2023 Feb 8;11(2):485.
15. Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, Gevaert P, Heffler E, Hopkins C, et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebocontrolled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Apr;149(4):1309-1317.e12.

16. Emson C, Han JK, Hopkins C, Asimus S, Cann JA, Chain D, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Phase III, randomized, placebo-controlled OSTRO trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2024 Aug;90(8):1952–63.
17. Zhang Y, Yan B, Shen S, Song X, Jiang Y, Shi L, et al. Efficacy and safety of CM310 in severe eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CROWNS-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2023 Jul;61:102076.
18. Shen S, Yan B, Wang M, Wu D, Wang C, Zhang L. Anti-IL-4R α monoclonal antibody (CM310) in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CROWNS-2): Rationale and design of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Asia Pac Allergy*. 2024 Aug 7;14.
19. Singh D, Fuhr R, Bird NP, Mole S, Hardes K, Man YL, et al. A Phase 1 study of the longacting anti-IL-5 monoclonal antibody GSK3511294 in patients with asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Feb;88(2):702–12.
20. Study Details | Efficacy and Safety of Depemokimab (GSK3511294) in Participants With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2024 Aug 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274750?rank=1>
21. Corren J, Menzies-Gow A, Chupp G, Israel E, Korn S, Cook B, et al. Efficacy of Tezepelumab in Severe, Uncontrolled Asthma: Pooled Analysis of the PATHWAY and NAVIGATOR Clinical Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Jul 1;208(1):13–24.
22. Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Ponnarambil S, Kaur P, et al. NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res*. 2020 Oct 13;21(1):266.
23. Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, Conti D, De Corso E, Gevaert P, et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. *Rhinology*. 2023 Jun 1;61(3):194–202.
24. Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos [Internet]. [cited 2024 Sep 3]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=652563>
25. Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos [Internet]. [cited 2024 Sep 3]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=718735>
26. Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos [Internet]. [cited 2024 Sep 3]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=709251>

Seguimiento en consultas. Valoración de respuesta al tratamiento.

Interrupción/ cambio de tratamiento

Julia Arteaga Puente, Natasha Pérez Marrero, Esther Borrajo, Teresa Rivera Rodríguez

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá

El tratamiento de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) ha experimentado importantes avances con la introducción de los fármacos biológicos.

El seguimiento regular es crucial para evaluar la efectividad del tratamiento, la evolución de los síntomas, y vigilar la aparición de posibles efectos secundarios. El plan de seguimiento debe ser individualizado, pero basado en las recomendaciones de las guías actualizadas (EPOS 2020, EUFOREA 2019, POLINA 2023)^{1,2,3}.

El seguimiento en pacientes con rinosinusitis crónica tiene como premisa el cumplimiento de objetivos terapéuticos basado en la disminución de los síntomas, la disminución de la frecuencia y gravedad de agudizaciones y la optimización de la calidad de vida; todos estos factores se resumen en un apropiado control de la enfermedad³.

La evaluación debe ser estructurada y consistente para asegurarnos de disponer de información categorizada y comparable a la hora de tomar decisiones.

Una vez planteado el tratamiento con fármacos biológicos se planificará el seguimiento para valorar la evolución del paciente y la efectividad del tratamiento de cara a mantenerlo a largo plazo o interrumpirlo; así mismo se realizará una evaluación preliminar una vez indicado el tratamiento (recomendable a las 4-6 semanas desde su inicio) para valorar tolerabilidad del fármaco. Esta evaluación puede ser realizada en conjunto con el Servicio de farmacia. Dentro del equipo multidisciplinar intrahospitalario el papel del farmacéutico de hospital en pacientes con tratamientos biológicos puede abarcar la regulación de acceso al fármaco, recogida de información clínica y detección de pacientes en riesgo de efectos adversos entre otros³.

En consultas de seguimiento la evaluación clínica del paciente se realiza mediante la evaluación de la severidad de los síntomas nasales con escalas visuales analógicas (EVA) y su impacto en calidad de vida mediante EVA o el Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22), valorando sus resultados de forma comparativa con los disponibles de consultas previas.

El SNOT-22 es un cuestionario de calidad de vida con valor pronóstico demostrado en la rinosinusitis crónica^{4,5}. Se ha propuesto como “mínima diferencia clínicamente significativa”, el valor correspondiente al cambio mínimo necesario en la puntuación del cuestionario que conllevaría a cambios clínicos relevantes por parte de pacientes tratados mediante cirugía en 8, 9⁶, y 12 puntos en pacientes tratados medicamente⁷.

La exploración física debe igualmente compararse con valoraciones previas, implicando fundamentalmente el estudio endoscópico y la categorización de los hallazgos en escalas que permitan la caracterización pormenorizada de los hallazgos; habitualmente se recomienda al menos determinar el tamaño de los pólipos nasales mediante la escala “Nasal Polyp Score” (NPS)⁸ o la escala de Meltzer⁹ o de Lund Kenedy modificado¹⁰. La opción de análisis de cada fosa por separado nos ofrece la oportunidad de comparar la evolución de procesos o intervenciones realizadas en un lado u otro de las fosas nasales de manera independiente¹¹.

Durante la exploración se evaluará el olfato usando EVA, cuestionarios de calidad de vida o pruebas cuantitativas y/o cualitativas.

Es fundamental así mismo valorar la adherencia y cumplimiento del tratamiento médico apropiado com-

probando la técnica de administración del mismo para constatar su uso correcto y según las recomendaciones dadas en consultas previas, así como detectar posibles fallos que puedan ocasionar modificaciones en el control de la enfermedad. Esto último implica también la confirmación de uso regular de tratamiento en pacientes con sensibilización alérgica con síntomas nasosinusales, asma u otras comorbilidades pertinentes si fuese el caso³.

VALORACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La evaluación de la respuesta al tratamiento con fármacos biológicos en la RSCcPN debe ser multidimensional, considerando tanto los resultados clínicos como los parámetros de calidad de vida.

Se debe evaluar los pacientes entre cuatro (EUFORIA y EPOS) y seis meses (POLINA) tras el inicio de tratamiento con el fármaco biológico y clasificar el control de la RSCcPN según tres categorías: controlada, parcialmente controlada y no controlada^{1,2,3}. La guía POLINA recomienda incluir los siguientes criterios para definir dicho control³ (**Tabla 1**):

PARÁMETROS PARA EVALUAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Mejoría en los síntomas

Se pueden utilizar puntuaciones de valoración individual o general de las molestias nasales utilizando la EVA o escalas semicualitativas entre 0 y 3 (0= ausencia, 1= leve, 2 = moderado, 3= grave)³.

Reducción del tamaño de los pólipos

La endoscopia nasal es una herramienta esencial para medir el tamaño de los pólipos antes y durante el tratamiento mediante las escalas comentadas previamente.

Función olfativa

La función olfativa puede evaluarse mediante EVA, complementariamente, 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 calidad de vida y la disfunción olfativa^{3,12}.

Tabla 1. Criterios POLINA de control de RSCcPN.

	CONTROLADO (todos)	PARCIALMENTE CONTROLADO (al menos 1)	NO CONTROLADO (3 o más)
Gravedad de la enfermedad (1-10 cm)	EVA 0-3	EVA >3-7	EVA >7-10
Pérdida de olfato (0-10 cm)	EVA 0-3	EVA >3-7	EVA >7-10
Afectación de la calidad de vida (SNOT-22)	8-20	>20-50	>50
Tamaño de pólipos nasales en endoscopia (0-8)	Puntuación máxima por fosa 1	Total <5	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

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

^b Cirugía endoscópica nasosinusal.

Así mismo pueden realizarse pruebas de olfato cuantitativas y cualitativas de olfato: test de identificación de olores de la Universidad de Pensilvania (UPSIT), BAST-24, Sniffin sticks, BOT-8 registrando la evolución del sentido del olfato¹.

Calidad de vida

Mediante la realización del cuestionario específico de calidad de vida (SNOT-22).

Resultados radiológicos

En la tomografía computarizada (TC) de senos paranasales se puede evaluar cambios en la inflamación y el tamaño de los pólipos, pero no recomienda su utilización de manera sistemática para medir el control de la enfermedad^{3,13}.

La escala de Lund-Mackay puede ser usada para calificar los hallazgos en la TC.

Reducción de la necesidad de cirugía

Valorar la necesidad de indicación de cirugías de revisión u otros procedimientos quirúrgicos como parte del tratamiento.

Parámetros inmunológicos

La medición de biomarcadores inflamatorios en sangre y tejidos, como la interleucina-5 (IL-5), la inmunoglobulina E (IgE), y la eosinofilia, pueden ser útiles para valorar la respuesta, aunque no son criterios fundamentales.

INTERRUPCIÓN O CAMBIO DE TRATAMIENTO

Según la evolución durante el seguimiento pueden observarse varios escenarios que condicionen la modificación del tratamiento.

Falta de eficacia

Evaluación de la respuesta: se evalúa al paciente a los 6 y 12 meses desde el inicio del tratamiento y basado en los parámetros mencionados anteriormente se define el control de los síntomas. Si se considera que el paciente tiene una respuesta parcial o no controlada se pueden ofrecer opciones de manejo clínico. La guía POLINA recomienda un algoritmo para la toma de decisiones en estos casos¹³ (**Figura 1**).

Efectos secundarios

Reacciones adversas: efectos secundarios graves o intolerables, como reacciones alérgicas, infecciones recurrentes, o problemas de seguridad relacionados con el fármaco pueden justificar la interrupción del tratamiento.

Consideraciones de seguridad a largo plazo: evaluación de riesgos a largo plazo asociados con el uso continuo de biológicos.

Factores económicos y disponibilidad

Costo: el costo de los fármacos biológicos puede ser una barrera en la adherencia y cumplimiento del tratamiento dependiendo del sistema sanitario.

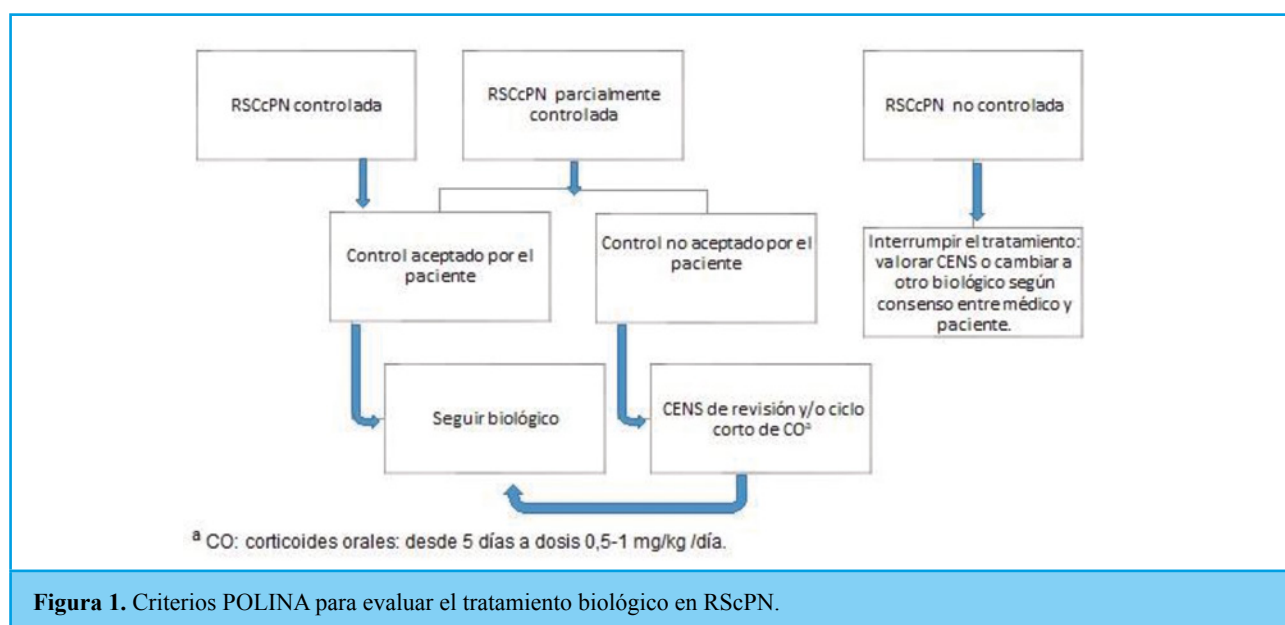


Figura 1. Criterios POLINA para evaluar el tratamiento biológico en RScPN.

Disponibilidad: en algunos casos, la disponibilidad del medicamento puede ser un problema, lo que podría requerir un cambio a una alternativa disponible.

Cambio en las condiciones del paciente

Comorbilidades: la aparición de nuevas condiciones médicas o cambios en las comorbilidades del paciente pueden influir en la decisión de continuar o cambiar el tratamiento.

Preferencias del paciente: las preferencias del paciente y su disposición a continuar con el tratamiento también son factores importantes.

La interrupción o cambio de tratamiento con fármacos biológicos en pacientes con RSCcP debe ser un proceso bien planificado y basado en una evaluación detallada de la eficacia del tratamiento, la tolerancia, y las circunstancias individuales del paciente. Un enfoque multidisciplinario y una comunicación clara con el paciente son fundamentales para lograr un manejo óptimo de la enfermedad.

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 V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019 Dec;74(12):2312-2319.
3. Alobid I, Colás C, Castillo JA, Arismendi E, Del Cuvillo A, Gómez-Outes A, Sastre J, Mullol J; POLINA group. Spanish Consensus on the Management of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (POLIposis NAsal/POLINA 2.0). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023 Oct 16;33(5):317-331.
4. Gallo S, Russo F, Mozzanica F, Preti A, Bandi F, Costantino C, et al. Prognostic value of the Sinonasal Outcome Test 22 (SNOT-22) in chronic rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2020 Apr;40(2):113–21.
5. 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: Predictive Value of the Preoperative SNOT-22. *The Laryngoscope*. 2015 Aug;125(8):1779–84.
6. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund Vj., Browne Jp. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clinical Otolaryngology*. 2009;34(5):447–54.
7. Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. 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.
8. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993;31:183-4
9. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Dec;131(6 Suppl):S1-62.
10. Psaltis AJ, Li G, Vaezaefshar R, Cho KS, Hwang PH. Modification of the Lund-Kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures. *Laryngoscope*. 2014 Oct;124(10):2216-23.
11. Moreno-Luna R, Gonzalez-Garcia J, Maza-Solano JM, Molina-Fernandez E, PinheiroNeto CD, Del Cuvillo Bernal A, Langdon C, Sanchez-Gomez S. Free nasal floor mucosal grafting after endoscopic total ethmoidectomy for severe nasal polyposis: a pilot study. *Rhinology*. 2019 Jun 1;57(3):219-224.
12. 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.
13. 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):102431.e14

Controversias e interrogantes en el tratamiento de la RSCcPN. Sinergia Cirugía-Biológicos

Nuria Arnaiz Canora, Covadonga Suarez, Antonio Martínez Ruiz-Coello, Manuel Gomez Serrano

Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda

La estrategia actual de tratamiento de la Rinosinusitis crónica con poliposis tiene como objetivo reducir la inflamación local y lograr el control de la enfermedad tanto a nivel de los síntomas como en mejora de la calidad de vida. El primer escalón de tratamiento incluye la terapia médica, reservando la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) para los pacientes que no responden al primer escalón^{1,2}.

A pesar de estos distintos tratamientos, hasta el 40% de los pacientes con RSC presentan un mal control de la enfermedad a largo plazo; La introducción en los últimos años de los fármacos biológicos, diseñados para tratar la inflamación de forma específica, ha revolucionado el enfoque terapéutico de la RSCcPN, suscitando a su vez algunas controversias y nuevos interrogantes sobre la mejor estrategia para el manejo de esta enfermedad.

La eficacia de los fármacos biológicos en el tratamiento de la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) ha sido estudiada extensamente en los últimos años^{3,4,5}.

Las dianas de estas nuevas terapias son diversas, incluyendo anticuerpos dirigidos contra la propia IgE (Omalizumab), la IL-5 (Mepolizumab), el α -receptor IL-4 (Dupilumab), el α -receptor IL-5 (Benralizumab) y otras aún en estudio y desarrollo.

A pesar de los excelentes resultados obtenidos en múltiples estudios pre y postcomercialización, aún están por resolverse muchos interrogantes sobre el momento indicado para el inicio de cada uno de estos tratamientos, el papel que va a seguir teniendo el tratamiento quirúrgico, y la relación entre estas 2 opciones terapéuticas.

CONTROVERSIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA RSCcPN

Eficacia a largo plazo

Uno de los principales puntos de debate es la eficacia a largo plazo de los fármacos biológicos en comparación con la cirugía. La cirugía endoscópica nasal ha demostrado ser efectiva en la reducción de la obstrucción nasal y la eliminación de pólipos, pero la recurrencia sigue siendo un problema frecuente^{6,7}, lo que a menudo conduce a múltiples intervenciones quirúrgicas. Por otro lado, los fármacos biológicos, han demostrado ser eficaces en la reducción de la inflamación y el tamaño de los pólipos, mejorando los síntomas nasales y el control del asma en pacientes con comorbilidad. Sin embargo, su eficacia parece depender del fenotipo/ endotipo inflamatorio del paciente, se necesitan estudios a largo plazo para verificar la duración de su efecto, y la suspensión del tratamiento conlleva la reaparición de los síntomas.

Coste-Eficacia

La cirugía, aunque inicialmente costosa, es una intervención única que puede proporcionar alivio durante un período prolongado. El coste de los tratamientos biológicos es actualmente elevado, y además requieren una administración indefinida, lo que plantea interrogantes sobre su sostenibilidad y costo-eficacia a largo plazo. En sistemas de salud con recursos limitados, el alto costo de los fármacos biológicos puede limitar su uso.

Aunque existen varios estudios que analizan el coste-efectividad de estos tratamientos, son necesarios comparativas más a largo plazo en cuanto a prevención

de cirugía futuras y posible reducción en otros gastos secundarios⁸.

Selección de pacientes

Otro factor importante es la selección adecuada de pacientes. La evidencia actual sugiere que los pacientes con un determinado endotipo inflamatorio (tipo 2), son los que más se benefician de los tratamientos biológicos^{1,2,3,5,6}. Sin embargo, identificar con precisión este endotipo en la práctica clínica puede ser complicado, lo que añade un nivel de complejidad en la toma de decisiones.

Además, la relación entre el control del asma y la RSCcPN es bidireccional; en pacientes con ambas patologías, el mal control de una de estas patologías puede complicar el manejo de la otra⁹.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios es otra área de debate. La cirugía, aunque generalmente muy segura, conlleva riesgo de sangrado, infecciones y daño a estructuras vecinas. Los fármacos biológicos, aunque generalmente muy bien tolerados, no están exentos de posibles efectos secundarios. Estos pueden incluir reacciones alérgicas, efectos locales en el punto de administración. Para determinar posibles efectos inmunológicos a largo plazo, se necesitará mayor tiempo de uso. La seguridad a largo plazo de estos tratamientos sigue siendo una incógnita, especialmente dado que pueden requerir administración indefinida.

Evaluación de la respuesta y cambio de tratamiento

Al disponer de distintas alternativas para el tratamiento actual de la RSC con poliposis, se hace más necesario aún, evaluar de forma objetiva y comparable los síntomas de cada paciente. Para esto empleamos escalas subjetivas de síntomas, cuestionarios de calidad de vida, y exploración del tamaño de pólipos y aspecto de cavidad nasosinusal. Es necesario seguir trabajando para definir claramente qué se considera una buena respuesta al tratamiento, y tomar decisiones sobre el mantenimiento o cambio del mismo.

Respuesta disociada Asma– Síntomas nasales

En pacientes que asocian asma grave que presenta también indicación para el uso de terapias biológicas, es importante valorar la respuesta conjunta a ambos problemas. Algunos pacientes pueden tener una respuesta disociada al tratamiento, consiguiendo buen control del asma, pero seguir presentando una mala calidad de vida debido a los síntomas nasales.

Guilleminault et al⁹, estudiaron de forma retrospectiva un grupo de 10 pacientes con asma grave en tratamiento con buen control con mepolizumab o benralizumab, pero sin respuesta satisfactoria de los síntomas nasosinusales, a los que se sometió a una nueva intervención de CENS. De los 10 pacientes, tan solo 1 presentaba recidiva subclínica de la poliposis con un NPS de 2, durante 2 años de seguimiento posteriores a la fecha de Cirugía. Concluyen que en pacientes con buen control de su Asma con terapias biológicas, pero que no presentan mejoría suficiente de los síntomas de la poliposis, es mejor optar por una Cirugía de revisión antes de valorar un cambio de biológico.

Existen guías de práctica clínica elaboradas por expertos en cada materia, como GEMA o POLINA¹, que analizan cada patología por separado. A la hora de decidir el tratamiento para cada paciente, es necesario tener en cuenta ambas patologías, y por ello la

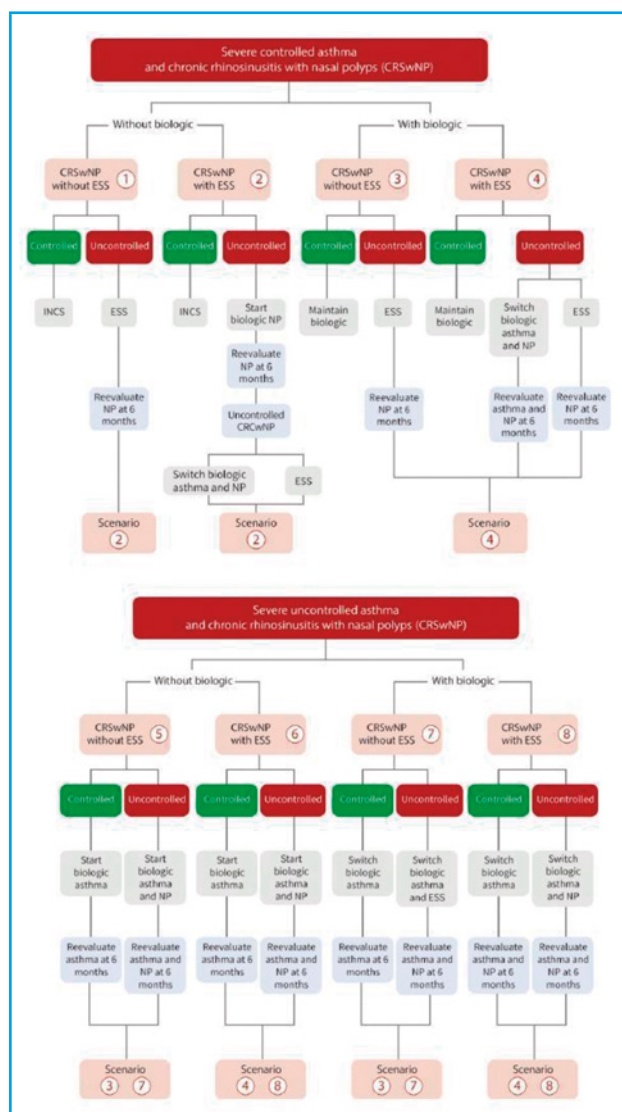


Figura 1. Tomado de Plaza V et al. Combined treatment scenarios for patients with severe asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. A proposal from GEMA-POLINA task force¹⁰

necesidad de contar con grupos multidisciplinarios que analicen cada caso de forma individualizada.

Con el objetivo de ayudar en esta toma de decisiones, un grupo multidisciplinario de expertos que participaron en estas guías, elaboraron varios escenarios clínicos en función del control o no del asma y los síntomas nasales¹⁰. En cada uno de ellos se presentan recomendaciones en cuanto al inicio o cambio de terapia biológica, o valorar nueva cirugía nasosinusal.

RELACIÓN ENTRE CIRUGÍA Y FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Dado que tanto la cirugía como los fármacos biológicos tienen sus fortalezas y limitaciones, ha surgido la pregunta de si una combinación de ambos podría ofrecer los mejores resultados. Estudios recientes tratan de definir esa sinergia terapéutica que maximice los beneficios y minimice las limitaciones de cada uno de ellos, así como el momento adecuado en cada paciente de emplear cada una de las alternativas de las que disponemos^{11,12}.

Para ello se deben tener en cuenta distintos factores:

Optimización en la combinación de tratamientos

En pacientes con RSC con Poliposis que han demostrado un perfil inflamatorio de Tipo II, con recurrencia de los pólipos tras una Cirugía previa y en los que nos planteamos el inicio del tratamiento con biológicos frente a una nueva intervención, puede surgir la duda sobre qué hacer antes

El uso de fármacos biológicos antes de la cirugía puede reducir la inflamación, disminuyendo el tamaño de los pólipos y facilitando una intervención quirúrgica más efectiva y menos invasiva. Esto no solo puede mejorar los resultados inmediatos de la cirugía, sino también reducir el riesgo de complicaciones y acelerar la recuperación postoperatoria.

Por otra parte, la realización de una cirugía de revisión previa al inicio de la terapia biológica puede contribuir a eliminar el componente obstructivo previo (tamaño de los pólipos), y la carga inflamatoria inicial, permitiendo que el efecto de control de inflamación del tratamiento biológico sea máximo desde el inicio.

Varios estudios realizan comparativas indirectas entre pacientes tratados con CENS y terapias biológicas que parecen demostrar mejor eficacia y resultados más rápidos en cuanto al control del tamaño de los pólipos y los síntomas asociados con obstrucción nasal en el caso de la Cirugía. Sin embargo, a nivel de mejoría de

olfato y parámetros de calidad de vida, podría existir mejor respuesta a medio-largo plazo con tratamientos biológicos^{13,14}.

Garvey et al, realizaron un estudio comparativo entre 1 grupo de pacientes intervenidos de CENS tras comenzar tratamiento con biológico (Mepolizumab o Dupilumab. N=16) y los comparaban con pacientes solo con terapia biológica. Encontraron diferencias significativas a los 12 meses en cuanto a la disminución del tamaño de pólipos entre ambos grupos (NPS), siendo menor en el grupo de tratamiento combinado. Aunque también se observaban diferencias numéricas en cuanto a valores de SNOT-22 y otras medidas de calidad de vida, estos valores no alcanzaban significación estadística, posiblemente por el tamaño escaso de la muestra¹¹.

Guillemínault et al en su estudio en pacientes con asma controlado con Mepolizumab/ benralizumab, pero con mal control de poliposis a los que se les sometía a nueva CENS de revisión, se observan valores de NPS de 0 en 9 de 10 pacientes estudiados y la probabilidad de recidiva de poliposis tras la cirugía era significativamente menor comparado con las cirugías realizadas previamente a iniciar el tratamiento biológico⁹.

Existen numerosos estudios en marcha actualmente que tratan de dar respuesta a estos interrogantes sobre el uso de ambas terapias, y la relación entre ellas. (Ensayo MELISA IDIVAL, Estudio Grupo Danés sobre CirugíaBiológicos TORNADO, entre otros)

Comparativas tratamientos biológicos

Aunque a día de hoy no existe ningún ensayo que compare de forma directa los resultados de distintos anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la RSC, si se han realizado estudios comparando la Cirugía nasosinusal para poliposis con distintos biológicos, así como comparativas indirectas de éstos últimos entre sí.

En el caso de los anticuerpos monoclonales con indicación en RSC con poliposis nasosinusal, para todos ellos existen estudio que demuestran mejoría en comparación con placebo.

Las comparativas entre distintos fármacos biológicos realizadas hasta el momento son de tipo indirecto, y aunque existe revisiones sistemáticas que comparan resultados arrojados por distintos ensayos clínicos, las diferencias en algunos de los criterios de inclusión, no permiten establecer aún conclusiones sobre comparativas de eficacia.

En los trabajos de Chen et al. y Wang et al. de 2023 y 2024 respectivamente, se realizaron sendas revisiones

sistemáticas de los estudios disponibles en la literatura en los que se comparó de forma indirecta la eficacia entre distintos fármacos biológicos empleados en RSC. Según estos trabajos existen mejoras respecto a placebo de Omalizumab, Mepolizumab y Dupilumab, mostrando ligera superioridad de este último en algunos parámetros de calidad de vida^{14,15}.

DISCUSIÓN

Las nuevas indicaciones de tratamientos biológicos en la Rinosinusitis crónica han revolucionado la forma en la que tratamos, seguimos y evaluamos a nuestros pacientes.

La evolución en el manejo de la RSCcPN ha llevado a un enfoque más personalizado de cada paciente, combinando los tratamientos médicos, la intervención quirúrgica y el uso de fármacos biológicos. A pesar de las evidencias disponibles sobre la eficacia y seguridad de éstos últimos, aún se están definiendo las indicaciones de estas nuevas terapias, y en particular su relación con los tratamientos quirúrgicos

Al igual que ha ocurrido con la irrupción de otras nuevas terapias en el pasado, los factores económicos son también de suma importancia. Es previsible que el uso de estos tratamientos se extienda cada vez más, a medida que el precio y las restricciones para su financiación se vayan modificando.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alobid I, Colás C, Castillo JA, et al. Spanish Consensus on the Management of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (POLIposis NASal/POLINA 2.0). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023;33(5):317-331
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. "European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020." *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464.
3. 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, placebocontrolled, parallel-group phase 3 trials." *Lancet*. 2019;394(10209):1638-1650.
4. 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.
5. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, Smith SG, Martin N, Mayer B, Yancey SW, Sousa AR, Chan R, Hopkins C; 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):11411153. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33872587.
6. Rudmik L, Soler ZM. "Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review." *JAMA*. 2015;314(9):926-939.
7. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Smith TL. "Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis." *Laryngoscope*. 2017;127(3):550-555.
8. Dautremont J, Rudmik L. "Cost-effectiveness of biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis." *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(3):536-544.
9. Guilleminault L, Villeneuve T, Didier A, Reber LL, Sigfried A, Serrano E, de Bonnecaze G. Maintained effect of endoscopic sinus surgery in asthma responders to drugs targeting the IL5 pathway with persistent nasal polyposis. *Allergy*. 2023 Nov;78(11):3031-3034. doi: 10.1111/all.15874. Epub 2023 Aug 31. PMID: 37650422
10. Plaza V, Calvo-Henríquez C, Blanco-Aparicio M, Colás C, del Estal J, Garín N, et al. Combined treatment scenarios for patients with severe asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. A proposal from GEMA-POLINA task force. *Open Respiratory Archives*. 2024;6(3):100337.

11. Garvey E, Naimi B, Duffy A, Hannikainen P, Kahn C, Farquhar D, et al. Optimizing the timing of biologic and surgical therapy for patients with refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP). *Int Forum Allergy Rhinol*. 2024 Mar;14(3):651-659. doi: 10.1002/alr.23246. Epub 2023 Aug 10. PMID: 37506043
12. Chong LY, Piromchai P, Sharp S, et al. "Biologics for chronic rhinosinusitis." *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2(2)
13. Miglani A, Soler ZM, Smith TL, Mace JC, Schlosser RJ. A comparative analysis of endoscopic sinus surgery versus biologics for treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023 Feb;13(2):116-128. doi: 10.1002/alr.23059. Epub 2022 Sep 4. PMID: 35980852; PMCID: PMC9877092
14. Chen J, Wang H, Zhang C, Shi L, Zhang Q, Song X, et al. Comparative short-term efficacy of endoscopic sinus surgery and biological therapies in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A network meta-analysis. *Clin Transl Allergy*. 2023 Jun;13(6):e12269. doi: 10.1002/clt2.12269. PMID: 37357547; PMCID: PMC10234113
15. Huikang Wang, Xinjun Xu, Zhaoyang Lu, Zhaoxue Zhai, Liting Shao, Xicheng Song, Yu Zhang. Efficacy of different biologics for treating chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a network meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2024 Aug 26. Doi:10.1007/s00405024-08903-7. PMID: 39187717.

Rinosinusitis con pólipos nasales en edad pediátrica

Blanca Mateos-Serrano, Beatriz Arana-Fernández, Paula Aragón-Ramos, Carolina Alfonso Carrillo
Hospital Universitario La Paz

La rinosinusitis crónica (RSC) en la edad pediátrica es menos prevalente que en adultos (2-4 % respecto al 11-12,8 %), siendo todavía menor si nos referimos a las RSC con pólipos nasales (RSCcPN). La mayoría de las RSCcPN pediátricas se presentan en pacientes con fibrosis quística (FQ) y discinesia ciliar primaria (DCP), por lo que son RSC secundarias. La RSC primaria asociada a asma e inflamación eosinofílica es extremadamente infrecuente en este grupo etario y, generalmente, se observa en adolescentes¹⁻³.

FISIOPATOLOGÍA, FACTORES PREDISPONENTES Y COMORBILIDADES

La RSC es una enfermedad inflamatoria en cuyo desarrollo parecen influir factores genéticos y ambientales.² Existen mayores tasas de RSC en niños con familiares ya afectados, así como en aquellos con enfermedades genéticas como la FQ y la DCP².

La FQ es una enfermedad autosómica recesiva que deriva en la formación de secreciones viscosas, lo que favorece las infecciones del tracto respiratorio. La prevalencia de RSC en pacientes con FQ es casi del 100 % y hasta un tercio tiene pólipos nasales^{4,5}. Es la patología más frecuente encontrada en niños con RSCcPN, por lo que hay que tener un alto nivel de sospecha de FQ en estos pacientes^{2,3}.

La DCP es una rara enfermedad autosómica recesiva que altera el movimiento ciliar, lo que provoca un defecto del aclaramiento de las secreciones⁶. Está asociada con infecciones respiratorias, otitis de repetición, situs inversus e infertilidad. La RSCcPN aparecen en un 18-33 % de los pacientes con DCP, comenzando frecuentemente en la adolescencia⁷.

Las infecciones del tracto respiratorio superior y la presencia de ostiums de drenaje pequeños pueden ser

factores implicados en el desarrollo de las RSC. El tejido adenoideo puede contribuir al desarrollo de RSC no solo por obstrucción mecánica, si no por actuar como reservorio de bacterias generando biofilms^{2,3,6,8}. También hay relación entre el reflujo gastroesofágico y la presencia de RSC^{2,3}.

La rinitis alérgica (RA) puede alterar la fisiología nasosinusal, pero distintos estudios presentan ambigüedades en la relación entre RA y RSC.² Al igual que en los adultos, la RSC y el asma están estrechamente relacionados, tal como se describe en la teoría de la vía aérea única⁹.

La inmunodeficiencia es un factor predisponente a la RSC, por lo que es importante evaluar el estado inmunológico en niños con RSC o RS recurrentes².

Los mecanismos inflamatorios subyacentes en la RSC difieren significativamente entre la población adulta y pediátrica y todavía no se dispone de suficiente evidencia para poder usar marcadores inflamatorios en el endotipado de las RSC pediátricas.

Se ha observado un aumento de linfocitos en el tejido, así como de neutrófilos, macrófagos, linfocitos B y de células plasmáticas^{2,10}. La eosinofilia tisular es poco común en RSC pediátrica, aunque tiende a aumentar en niños mayores y en aquellos con asma concomitante¹⁰⁻¹².

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas de la RSC pediátrica son similares a los que se observan en adultos, aunque la rinorrea (96%) y la tos (88%) son más frecuentes. Este último síntoma forma parte de los criterios diagnósticos en lugar de la pérdida del olfato, ya que la afectación del olfato no es muy prevalente en los niños, probablemente porque

ni ellos ni sus cuidadores son capaces de detectarla^{1,2}.
(Tabla 1)

Tabla 1. Criterios diagnósticos de RSC crónica en niños.	
≥2 síntomas / >12 semanas	
Necesario al menos uno:	Obstrucción o congestión nasal
	Rinorrea (anterior o posterior)
	± dolor o presión facial
	± tos
Signos en endoscopia y/o TC	
	Ocupación de las fosas nasales
	Rinorrea
	Ocupación de meatos
	Ocupación de senos paranasales

El diagnóstico de la RSC pediátrica es clínico, pero puede complementarse con la endoscopia nasal y pruebas de imagen como la TC. A pesar de que la TC es la prueba de imagen de elección, se reserva para casos en las que se sospechan complicaciones o se prevé cirugía^{2,3}.

En casos de RSCcPN pediátrica siempre es necesario descartar la presencia de FQ o DCP. La aparición de expansión de los senos paranasales sin evidencia de erosión en la TC (pseudomucoceles del seno maxilar) e hipodesarrollo de los senos frontal y esfenoidal son fuertes indicadores de FQ^{2,13}.

La valoración de la calidad de vida en niños con RSC se realiza con el cuestionario Sinus and Nasal Quality of Life Survey (SN-5). Es el único validado para niños de 2 a 12 años y es cumplimentado por los cuidadores¹⁴.

TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento de la RSC pediátrica es fundamentalmente médico, reservando el tratamiento quirúrgico para casos refractarios⁸.

Los lavados nasales con suero salino son beneficiosos por sí mismos y como tratamiento adyuvante, ya que permiten la limpieza de la mucosidad y de los mediadores inflamatorios, mejorando la función mucociliar.²

Los corticoides intranasales (CIN) de baja biodisponibilidad sistémica, como la mometasona fuorato o fluticasona propionato, son seguros en niños.¹⁵⁻¹⁷ No existen estudios con nivel de evidencia suficiente que avalen el uso de CIN en el tratamiento de la RSC en niños, no obstante, dada su eficacia en adultos y su alto

perfil de seguridad, se recomiendan como primera línea de tratamiento. Asimismo, ciclos cortos de corticoides sistémicos también pueden aportar mejoría clínica^{1,2}.

En los pacientes con FQ se pueden usar mucolíticos para mejorar la clínica. El uso de dornasa alfa inhalada tras la CENS mejoró la evolución a nivel nasosinusal.^{1,2}

El uso de tratamientos biológicos en RSC pediátrica es un tema emergente y en desarrollo. Hasta el momento no se han realizado estudios en este grupo poblacio-



Figura 1. Pólipos nasales en niño con FQ.



Figura 2. Mucociste etmoidal en paciente de 3 años de edad afectada de FQ.

nal. No obstante, la aprobación de estos anticuerpos monoclonales en otras patologías como el caso de mepolizumab (anti IL-5) en asma grave a partir de 6 años o dupilumab (anti IL-4/IL-23) en niños con dermatitis atópica a partir de los 6 meses, con buenos resultados en cuanto a eficacia y seguridad, sugiere que en el futuro podría considerarse su uso en pacientes pediátricos con RSC.¹

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía se realizará en pacientes en los que la terapia médica apropiada a fallado^{2,3}.

Debido a la presencia de biofilms, la adenoidectomía tiene un papel potencialmente curativo en el tratamiento de la RSC pediátrica. En niños, la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) generalmente sólo se considera cuando la adenoidectomía previa no ha sido suficiente, en casos de enfermedad grave, en contexto de FQ o si hay existe alguna complicación orbitaria o intracraneal.^{1,2} Se ha propuesto un algoritmo de tratamiento de la RSC pediátrica (**Figura 3**)⁶.

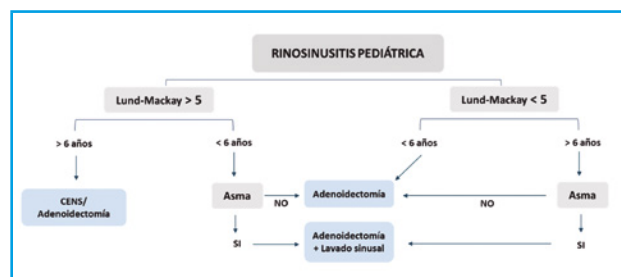


Figura 3. Algoritmo de decisión propuesto para el manejo de la RSC pediátrica propuesto por Ramadan HH. Tiene en cuenta distintos factores como la ocupación de senos paranasales en la TC (escala de Lund-Mackay), edad y la presencia de asma.

Los pocos estudios realizados en pacientes con RSC-cPN muestran una mejora de los síntomas a largo plazo, aunque el pronóstico es menos favorable en aquellos niños que presentan FQ, asma, alergias o cirugías previas. En pacientes con FQ los resultados postquirúrgicos son buenos, aunque el 33 % de los pacientes necesitarán una cirugía de revisión^{18,19}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alobid I, Colás C, Castillo J, Arismendi E, Del Cuvillo A, Gómez-Outes A, et al. Spanish Consensus on the Management of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (POLIposis NASal/POLINA 2.0). *J Investig Allergy Clin Immunol*. 11 de octubre de 2023;33(5):317-31.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinol J*. 1 de febrero de 2020;0(0):1-464.
3. Alfonso C. Rhinosinusitis en la edad pediátrica y sus complicaciones. En: Aragón Ramos P, editor. *Otorrinolaringología pediátrica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2023.
4. Virgin FW. Clinical chronic rhinosinusitis outcomes in pediatric patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. octubre de 2017;2(5):276-80.
5. Weinstock MS, Shaffer AD, Stapleton AL. Predictors of sinonasal disease onset, progression, and severity in pediatric cystic fibrosis patients. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(5):103016.
6. Ramadan HH. Pediatric chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. marzo de 2024;281(3):1131-7.
7. Mener DJ, Lin SY, Ishman SL, Boss EF. Treatment and outcomes of chronic rhinosinusitis in children with primary ciliary dyskinesia: where is the evidence? A qualitative systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. diciembre de 2013;3(12):986-91.
8. Snidvongs K, Sangubol M, Poachanukoon O. Pediatric Versus Adult Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. agosto de 2020;20(8):29.
9. Mahdavinia M, Grammer LC. Chronic rhinosinusitis and age: is the pathogenesis different? *Expert Rev Anti Infect Ther*. octubre de 2013;11(10):1029-40.
10. Coffinet L, Chan KH, Abzug MJ, Simões EAF, Cool C, Liu AH. Immunopathology of chronic rhinosinusitis in young children. *J Pediatr*. mayo de 2009;154(5):754-8.

11. Berger G, Kogan T, Paker M, Berger-Achituv S, Ebner Y. Pediatric chronic rhinosinusitis histopathology: differences and similarities with the adult form. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* enero de 2011;144(1):85-90.
12. Shin YH, Kim HS, Lee EK, Kim YJ, Lee HS, Jang PS, et al. Eosinophil-related markers and total immunoglobulin E as a predictive marker for antibiotic response in chronic rhinosinusitis. *Ann Saudi Med.* 2015;35(4):312-7.
13. Wentzel JL, Virella-Lowell I, Schlosser RJ, Soler ZM. Quantitative sinonasal symptom assessment in an unselected pediatric population with cystic fibrosis. *Am J Rhinol Allergy.* 2015;29(5):357-61.
14. Kay DJ, Rosenfeld RM. Quality of life for children with persistent sinonasal symptoms. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* enero de 2003;128(1):17-26.
15. Chur V, Small CB, Stryszak P, Teper A. Safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyps in children. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* febrero de 2013;24(1):33-8.
16. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF, Philpot EE, Faris MA, Kral KM, et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc.* 2002;23(6):407-13.
17. Brietzke SE, Shin JJ, Choi S, Lee JT, Parikh SR, Pena M, et al. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* octubre de 2014;151(4):542-53.
18. Cornet ME, Georgalas C, Reinartz SM, Fokkens WJ. Long-term results of functional endoscopic sinus surgery in children with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology.* diciembre de 2013;51(4):328-34.
19. Fetta M, Tsilis NS, Segas JV, Nikolopoulos TP, Vlastarakos PV. Functional endoscopic sinus surgery improves the quality of life in children suffering from chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* septiembre de 2017;100:145-8.

Poliposis nasal en atención primaria.

Manejo inicial y criterios de derivación

Raquel de la Fuente, Lara Sánchez, Beatriz Molina, Miguel Ángel Gómez Marino
Hospital Universitario del Henares

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la poliposis nasal (PN) en la población general, se estima que es del 1,3- 4,3 %, y del 0,5- 2,7 % cuando se realiza endoscopia nasal, aunque se necesitan estudios de mayor tamaño poblacional para confirmar estos datos. Esta prevalencia aumenta con la edad y es mayor en hombres que en mujeres con una proporción de 2/1.

Las consultas en Atención Primaria (AP), derivadas de síntomas nasosinusales, tanto agudas como crónicas, suponen un 0,8 % del total de las realizadas en este ámbito¹.

La rinosinusitis crónica con poliposis nasosinusal (RSCcPN) se presenta en el 20 % de las rinosinusitis crónicas.

En AP se debe sospechar la presencia de PN en aquellos pacientes con asma (prevalencia de PN de 7-15 %), especialmente en los casos de inicio tardío y de asma grave mal controlada; aquellos con EREA (prevalencia de 36-60 %); pacientes con bronquiectasias (prevalencia del 25 %) y otras patologías asociadas con patrón de respuesta inflamatoria tipo 2².

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de RSCcPN en AP es clínico y se basa en la sintomatología recogida en la anamnesis del paciente según la guía EPOS 2020^{2,3}.

Acorde a la definición establecida de RSCcPN, el médico de AP debe recoger en su historia la presencia de dos o más de los siguientes síntomas, que en orden decreciente en frecuencia en los cuadros de PN, son: obstrucción nasal, alteraciones del olfato, algias faciales y rinorrea⁴. Así como una duración mayor de 12 semanas.

Las alteraciones del olfato están presentes en el 60-80 % de los pacientes con poliposis, siendo considerado el síntoma guía y más específico de las rinosinusitis crónicas con poliposis, tanto para su diagnóstico como para el seguimiento de la gravedad de la enfermedad^{2,5}.

En el manejo de estos pacientes es fundamental en la primera consulta conocer el grado de gravedad y afectación de esta entidad en la calidad de vida de los pacientes, por este motivo se recogerá en una escala visual analógica (EVA grado leve 1-3, moderado 4-7 y grave 8-10) el grado de afectación de los distintos síntomas descritos y de su sintomatología global⁵.

En la exploración física, se debe realizar por parte del médico de AP rinoscopia anterior en busca de signos de edema y congestión de la mucosa nasal, e incluso el hallazgo de formaciones polipoideas.

Respecto a las pruebas complementarias, no está indicado la realización de radiografía simple de senos paranasales, dada su baja sensibilidad y especificidad, y tampoco TC o RMN nasosinusal que se reservará a la atención especializada según la patología de sospecha a estudiar.

Especial importancia tiene en el ámbito de AP, el estudio, diagnóstico y tratamiento de las comorbilidades asociadas a la PN anteriormente descritas, así como el diagnóstico diferencial con la rinitis alérgica (RA) para comenzar con el tratamiento adecuado para cada entidad^{2,6}.

TRATAMIENTO

El primer escalón de tratamiento de la RSCcPN comenzará en Atención Primaria. En este ámbito, se deben conocer, no sólo los tratamientos adecuados, sino también el mantenimiento de los mismos y la

necesidad de avanzar al siguiente escalón terapéutico, o la derivación a la atención especializada, si la gravedad de la enfermedad así lo requiere. (Algoritmo 1).

El tratamiento médico se basa en la administración de corticoides intranasales (CIN) de manera mantenida y prolongada. Los CIN han demostrado una gran efectividad en la reducción del tamaño de los pólipos nasales, así como, en la reducción de la sintomatología de estos pacientes, sin una diferencia significativa entre los diferentes principios activos^{2,4}.

Los CIN deben ir asociados a las irrigaciones diarias con solución salina isotónica o lactato Ringer, pues se ha demostrado su beneficio terapéutico^{2,4}.

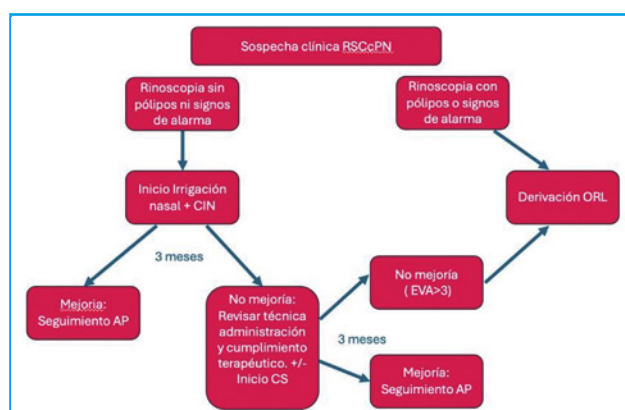
Tras este tratamiento inicial, el paciente es reevaluado en 3 meses. Si existe un buen control clínico de la enfermedad, se continuará con CIN e irrigaciones manteniendo la dosis mínima eficaz para cada paciente.

En el caso de falta de mejoría clínica, se avanza al siguiente escalón terapéutico, añadiendo un ciclo corto de corticoide sistémico (CS), en dosis descendente de 0,5-1mg/ Kg/ día, con un máximo de dos ciclos al año, manteniendo el tratamiento de base con CIN e irrigaciones con soluciones salinas^{2,4,8}.

Tanto los CIN, las irrigaciones con soluciones salinas y los CS, han mostrado un nivel de evidencia científica Ib.

El resto de tratamientos a valorar en AP como los descongestivos nasales, antihistamínicos, antileucotrienos o antibióticos, no tienen la suficiente evidencia científica como para indicar su administración.

En las revisiones de AP se insistirá en el modo correcto de aplicación de los tratamientos, respecto al tiempo, el grado de cumplimentación y la técnica⁷.



Algoritmo 1. Manejo del paciente con RSCcPN en AP (RSCcPN: rinosinusitis crónica con poliposis nasal; AP: atención primaria; CIN: corticoides intranasales; CS: corticoides sistémicos; ORL: otorrinolaringología).

En atención primaria se valora la respuesta al tratamiento pautado y si, a pesar de su correcto cumplimiento, el paciente continúa con clínica en grado moderado o severo, será criterio de derivación a la atención especializada.

CRITERIOS DE DERIVACIÓN A ATENCIÓN ESPECIALIZADA

Según se muestra en la tabla 1, los médicos de Atención Primaria realizarán la derivación del paciente al servicio de ORL en Atención Especializada nivel 2 en los siguientes supuestos:

- Persistencia de la sintomatología en grado moderado/ severo (EVA 4-10), a pesar del correcto tratamiento y cumplimiento del mismo. Esto implica un mal control de la enfermedad y la necesidad de incremento de CIN, nuevo ciclo de CS, así como la posibilidad de tratamiento quirúrgico mediante Cirugía Endoscópica Nasosinusal (CENS)².
- Visualización de pólipos en la rinoscopia anterior o pólipo unilateral. En este caso, además de iniciar el tratamiento adecuado por parte del médico de AP, se realizará la derivación al ORL para valoración y seguimiento mediante endoscopia, de los pólipos nasales. En el caso de visualizar pólipo unilateral y acompañarse de sangrado nasal y/o dolor, así como antecedente personal de haber trabajado con barnices, maderas o pinturas, esta derivación se realizará de manera preferente.
- Complicaciones graves que impliquen derivación urgente:
 - Complicaciones orbitarias: celulitis preseptal, celulitis orbitaria, absceso subperióstico o absceso orbitario. Manifestadas clínicamente con edema palpabral, exoftalmos, alteraciones en la movilidad ocular y, en casos evolucionados, alteraciones en la agudeza visual.
 - Complicaciones intracraneales: meningitis, absceso subdural o epidural, encefalitis o trombosis de seno cavernoso, sospechados por fiebre alta, dolor frontal o retroocular y signos de irritación meníngea entre otros².
- Presencia de comorbilidades que impliquen una mayor complejidad en el manejo terapéutico de estos pacientes, entre las que cabe destacar la presencia de asma grave mal controlada, EREA, alergia persistente a pesar de la evitación de alérgenos y el tratamiento adecuado, y la sospecha de enfermedades sistémicas eosinofílicas o granulomatosas. Por

este motivo, desde Atención Primaria, se realizará la derivación a los servicios de ORL, Neumología y Alergia, en base a la necesidad de un manejo integral de estos pacientes con patología de la vía respiratoria, como vía aérea única (VAU), y el enfoque multidisciplinar de estos pacientes, que desde AP son derivados a los distintos servicios implicados, para un diagnóstico, tratamiento y seguimiento más adecuado, siempre en colaboración con el médico de Atención Primaria⁶.

Criterios derivación Atención Primaria a ORL en RSC
Clinica resistente al tratamiento en grado moderado/severo
Visualización de pólipos nasales unilaterales o bilaterales
Complicaciones graves: extensión orbitaria o intracraneal
Comorbilidades con mal control terapéutico, VAU
Tabla 1. ORL: Otorrinolaringología; RSC: rinosinusitis crónica.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Alobid I, Antón E, Armengot M, et al. Rhinoconjunctivitis Committee; Spanish society of Alergy 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. 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.
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. 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;63(10):1267-79.
6. 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.
7. Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Intranasal corticosteroids and saline: Usage and adherence in chronic rhinosinusitis patients. Laryngoscope. 2020;130(4):852-6.
8. Zhang Y, Wang C, Huang Y, Lou H, Zhang L. Efficacy of Short-Term Systemic Costicoesteroid Therapy in Chronic Rhinosinsytis With Nasal Polyps: a Meta-Analysis of randomized Controlled Trials and Systematic Rewie. Am J Rhinol Allergy. 2019; 33: 56776.

Calidad de vida y recomendaciones para el paciente

Inés López Lafuente, Alejandro Zuazua González, Fernando García de Pedro
Hospital Universitario Infanta Leonor

INTRODUCCIÓN

Los médicos cometemos muchas veces el error de centrar todos nuestros objetivos en diagnosticar, tratar y ver la evolución de una enfermedad asumiendo que la mejoría de la patología producirá un efecto positivo en el paciente que la padece.

La introducción del concepto de calidad de vida (CdV) cambia por completo la visión de la enfermedad y pone el foco en el paciente y en su percepción subjetiva de los síntomas y de cómo estos le afectan para el desarrollo de sus actividades vitales.

La evolución favorable o desfavorable de una enfermedad, en la mayoría de los casos, se puede objetivar mediante exploración y pruebas complementarias. La dificultad aparece cuando lo que buscamos es valorar como una patología limita la vida de un paciente, por lo que en los últimos años se ha puesto énfasis en diseñar cuestionarios que intentan cuantificar la CdV para así poder valorar su evolución y su respuesta a los distintos tratamientos pudiendo elegir así lo más adecuado para el paciente.

Esto cobra especial importancia en una enfermedad como la Rinosinusitis Crónica con Poliposis Nasosinusal (RSCcPN) dado que es una patología crónica de carácter benigno, pero con importante repercusión funcional.

En este capítulo veremos los distintos métodos de valoración de la CdV y de los beneficios que le puede aportar los distintos tratamientos que disponemos en la RSCcPN.

CONCEPTO DE CALIDAD DE VIDA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el concepto de Calidad de Vida como “la percepción que tiene un individuo de su posición en la vida, en el contexto de la cultura en la que vive y en relación

con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones [...]”¹.

CONCEPTO DE CALIDAD DE VIDA EN CIENCIAS DE LA SALUD

El concepto de Calidad de Vida Relacionado con la Salud (CdVRS) surge tiempo después y no existe consenso sobre su definición. A menudo se describe como “una medida del valor asignado a la duración de la vida modificada por deficiencias, estados funcionales, percepciones y oportunidades, según la influencia de la enfermedad, las lesiones, el tratamiento y las políticas”².

Históricamente, los resultados biomédicos se regían como los principales criterios de valoración en investigación médica y práctica clínica en el ámbito sanitario. Desde la aparición del concepto de CdVRS, éste se ha convertido en un objetivo importante a la hora de medir dichos resultados, al tener en cuenta también otra serie de parámetros como los costes económicos asociados^{3,4}.

Desde el punto de vista de la práctica clínica, el concepto de CdV es importante puesto que nos permite:

- Realizar modificaciones o mejoras de los tratamientos y detectar aquellos que no aporten beneficios.
- Informar de problemas o secuelas a largo plazo, en pacientes oncológicos largos supervivientes o con una enfermedad crónica, que podrían pasar desapercibidos si no hacemos hincapié en valorar la CdV en diferentes etapas de la enfermedad. Notificar estos problemas permite mejorar el alivio de los síntomas y la rehabilitación de los pacientes.
- Modificar la toma de decisiones médicas. Se ha demostrado que la calidad de vida es un predictor de éxito del tratamiento y, por tanto, tiene importancia pronóstica. Por ejemplo, se ha demostrado que la

CdV es un fuerte predictor de supervivencia³ y como tal genera la necesidad de una evaluación rutinaria de Cd en nuestros ensayos clínicos³.

IMPACTO DE LA RSCcPN EN TÉRMINOS DE CALIDAD DE VIDA

La RSC afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes repercutiendo en diferentes dominios como la fatiga, el sueño, el dolor, el estado emocional, la productividad laboral y las relaciones sociales. Esta afectación no está directamente correlacionada con la severidad de los síntomas nasales o los hallazgos en las pruebas de imagen.

MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN RSCcPN

Para evaluar la CdV, se recomienda el uso de Medidas de Resultados

Informados por los Pacientes (Patient-Reported Outcome Measures o PROMS), que permitan evaluar el estado de salud percibido por el paciente mediante el uso de cuestionarios de CdV⁵. Estos cuestionarios pueden ser genéricos o específicos.

Los cuestionarios genéricos pueden utilizarse en toda la población, desde personas sanas hasta pacientes con cualquier tipo de afección.

También permiten comparar entre patologías diferentes.

Los cuestionarios específicos están diseñados para un problema de salud concreto o para una población diana determinada⁵.

Cuestionarios genéricos de calidad de vida

Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Consta de 36 preguntas autoadministradas, clasificadas en:

- 4 dominios de salud física: función física, rol físico, dolor corporal y salud general.
- 4 dominios de salud mental: vitalidad, función social, rol emocional y salud mental.
- La suma total de puntuación se transforma en porcentajes (0-100 %). A mayor porcentaje/puntuación mejor CdV.

Este cuestionario tiene una validez interna y fiabilidad altas, lo que permite evaluar la funcionalidad global

del paciente, impacto de las comorbilidades y cambios tras el tratamiento. Ha sido utilizado en varios estudios para evaluar el impacto de la RSCcPN en términos de CdV. Alobid et Al demostraron una gran afectación de la RSCcPN en todos los dominios del SF-36 salvo en la función física, con una mayor afectación en los dominios de salud mental.

EuroQol 5D (EQ-5D):

Este cuestionario está constituido por:

- 5 dimensiones de calidad de vida (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar, ansiedad/depresión).
- Una escala visual analógica de autovaloración del estado de salud.

Cuestionarios específicos de calidad de vida

SNOT-22:

Este cuestionario es una modificación del SNOT-20 (cuestionario específico desarrollado para RSC con y sin pólipos nasales).

Evalúa la afectación física, funcional y emocional por la enfermedad. Incluye 2 ítems que no estaban incluidos en el SNOT-20: la obstrucción nasal y la pérdida de olfato/gusto. Se trata de dos síntomas a los que los pacientes dan mucha importancia y que constituyen un motivo de consulta frecuente.

La puntuación total es 110, estratificando la pérdida de CdV en función de estas puntuaciones en:

- Leve: puntuación inferior a 20.
- Moderada: entre 20 y 50.
- Grave entre 50 y 110.

Actualmente es el cuestionario específico más adecuado disponible para evaluar la CdV específica en la RSCcPN y el recomendado por EPOS. Además, se encuentra entre el conjunto de resultados básicos (core outcome set) para evaluar la eficacia de los tratamientos de la RSC. (Ver anexo 9.1)

Chronic Sinusitis Survey (CSS)

Cuestionario compuesto por 6 ítems, dividido en 2 secciones:

- Sección sintomática: evalúa algias o presión facial, cefaleas de causa sinusal, rinorrea nasal y postnasal y congestión nasal.

- Sección de tratamiento: evalúa la necesidad de uso del mismo. Este cuestionario destaca por su gran sensibilidad para detectar cambios a lo largo del tiempo y evaluar la respuesta al tratamiento.

Otros cuestionarios

Existen otros cuestionarios que también han sido empleados como el Rhinosinusitis Disability Index (RSDI) o el Rhinosinusitis outcome measure (RSOM).

Marcadores biológicos de calidad de vida

Debido al origen inflamatorio de la RSCcPN, se está estudiando el posible uso de determinados marcadores biológicos y su correlación con los resultados en CdV. Se ha encontrado una correlación significativa de los resultados con los niveles de IL-8 y la eosinofilia. De tal manera que, niveles más altos de IL-8 y eosinofilia, asocian peores resultados en CdV. En el caso de la eosinofilia, existen estudios previos utilizando diferentes cuestionarios (RSDI, CSS, SF-36, SIT, SNOT-20 y SNOT-22) con resultados variables ⁵.

IMPACTO EN LOS RESULTADOS DE CALIDAD DE VIDA DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS DE LA RSCcPN:

Terapia intranasal (TIN)

Irrigaciones nasales con suero salino

El 'International Consensus Statement on Allergy and Rhinology (ICAR) recomienda el uso de irrigaciones salinas de alto volumen (>200 mL) y baja presión en RSCcPN^{7,8}, ya que han demostrado una mejoría significativa en la puntuación de CdV en el SNOT-20 en comparación con el uso de espray salinos.

Corticoides intranasales (CIN)

Su empleo diario durante al menos 12 semanas ha demostrado mejorar los resultados de CdV en pacientes con RSCcPN⁹. En algunos casos se han llegado a obtener puntuaciones de CdV similares o mayores a las de la población general.

Además, los CIN también se recomiendan como terapia de mantenimiento tras la CENS, ya que uno de los objetivos de ésta es permitir la penetración óptima del tratamiento intranasal, que repercute en los resultados de CdV respecto a aquellos pacientes operados sin tratamiento de mantenimiento con CIN.

Existen CIN de primera generación (dipropionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, budeso-

nida) y de segunda generación (ciclesonida, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona, furoato de mometasona). En una revisión de Cochrane, ningún tipo de corticoide, dosis o método de dispensación fue superior al resto en el tratamiento de la RSC, incluyendo resultados de CdV.

Corticoterapia Oral (CO)

En los pacientes con mala evolución a pesar de la terapia intranasal, se recomiendan pautas cortas de entre 5 y 30 días, por vía oral, en combinación con la TIN. Estas combinaciones han demostrado una mejoría en CdV en los pacientes con RSCcPN, llegando a niveles de la población general o de forma comparable con los sometidos a CENS.

Cirugía endoscópica nasosinusal (CENS)

La CENS, seguida de terapia médica de mantenimiento, mejora a corto y largo plazo los resultados en CdV, alcanzando valores comparables con la población general y manteniéndose esta mejoría a pesar de no haber una resolución completa en los síntomas.

Los pacientes con RSCcPN presentan mayor grado de mejoría tras la cirugía que los pacientes con RSCsPN. Esta mejoría es comparable con la alcanzada por pautas de corticoide oral. Los efectos beneficiosos tras la cirugía en CdV se mantienen a largo plazo (hasta 11 años), con casi un 20 % de pacientes con necesidad de cirugía de revisión.

Fármacos biológicos

Su uso se reserva para los pacientes refractarios al tratamiento médico y quirúrgico (aproximadamente 1/3 de los pacientes), siendo frecuentemente pacientes con síntomas severos y con asma y/o EREA asociado¹⁰. El deterioro de CdV a pesar de los tratamientos estándar es una indicación clave para el inicio de tratamiento con fármacos biológicos y su mejoría uno de los criterios para evaluar la respuesta a los mismos, según el consenso EUFOREA ^{5,11}.

Omalizumab

En los estudios POLYP1 y POLYP2 (ensayos clínicos de fase III) se ha demostrado una mejoría en CdV en pacientes con RSCcPN a las 4 semanas de iniciar el tratamiento ¹².

Se ha comparado el efecto de Omalizumab en CdV con respecto a la CENS en pacientes con RSCcPN y asma, con resultados comparables en la mejoría de la calidad de vida (SNOT-22) a las 16 semanas.

Mepolizumab

Ha demostrado mejoría en los resultados en CdV evaluados mediante SNOT22 en pacientes con RSCcPN tratados durante 12 y 24 semanas con respecto a placebo¹³. En el ensayo clínico de fase III, SYNAPSE se objetivó también una mejoría en CdV en pacientes tratados durante 52 semanas.

En un estudio realizado por la Dra. Sandra Domínguez y colaboradores en vida real en el que se incluyeron 55 pacientes tratados con Mepolizumab se observaba una reducción de 63 puntos de media en el SNOT-22 después de 6 meses de tratamiento.

Dupilumab

Ha demostrado una mejoría significativa de CdV en pacientes con RSCcCN tratados con Dupilumab superando la diferencia mínima clínicamente importante en un estudio fase II, destacando su efecto en la mejoría del olfato, la productividad y absentismo laboral¹⁴.

En los dos ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos de fase III (Liberty NP SINUS 24 y Liberty NP SINUS 52) se ha objetivado su efecto beneficioso en la CdV en adultos con RSCcPN tratados con Dupilumab durante 24 y 52 semanas. El efecto aumenta de forma progresiva mientras se mantiene el fármaco y empeora al retirarlo. Esta mejoría se puede observar desde las dos primeras semanas de tratamiento¹⁴. Los estudios realizados comparan grupos de Dupilumab con placebo, manteniendo en ambos el tratamiento con CIN. En un estudio fase IV (DUPIREAL) se observó también mejoría significativa en calidad de vida en los pacientes con RSCcPN tratados con Dupilumab hasta los 9 meses, con estabilización posterior de los resultados. Se han comparado estos resultados con los obtenidos mediante CENS, siendo ambos similarmente eficaces en cuanto a la mejoría en CdV. Existe una mayor percepción de olfato en los pacientes tratados con Dupilumab y una mayor reducción del tamaño de pólipos en los casos de CENS, pero sin relacionarse esto con aumento en CdV.

En el meta-análisis en red realizado por el doctor Wu Q y colaboradores, dupilumab es el único biológico que consigue mejoría en todos los parámetros de calidad de vida valorados. Todos los biológicos mejoran CdV con respecto a placebo¹⁵.

Actualmente no hay estudios comparativos directos entre los diferentes biológicos, solo comparaciones indirectas entre los mismos. Por este motivo, la comparación de resultados entre las diferentes terapias biológicas según los estudios disponibles hasta la fecha

no es del todo adecuada, dado que las características y criterios de inclusión de las poblaciones de pacientes son diferentes en cuanto a la severidad de la enfermedad y tratamientos realizados.

Actualmente se están llevando a cabo estudios comparativos “head to head” entre dupilumab y mepolizumab, como el estudio TORNADO en Dinamarca.

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PACIENTES CON POLIPOSIS NASAL (AEPONA)

La Asociación Española de Pacientes con Poliposis Nasal (AEPONA), es una Asociación que busca defender los intereses de los pacientes afectados por la poliposis nasal. De esta manera, busca ser una fuente de información a los pacientes afectados facilitando el acceso a fuentes informativas, promover el encuentro con profesionales, asociaciones u organismos implicados; así como dar visibilidad a la enfermedad, fomentar la investigación científica y servir como representación de los pacientes afectados. Todo con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

ANEXOS

SNOT-22

NOMBRE: _____ Cuestionario de Síntomas Nasosinuales SNOT-22 FECHA: _____

A continuación encontrará una lista de síntomas y consecuencias sociales y emocionales en relación a su trastorno nasal. Nos gustaría saber más sobre estos problemas y le agradeceríamos responder a las siguientes preguntas en la medida de su capacidad. No hay respuestas correctas o incorrectas, y solo usted puede proporcionarnos esta información. Por favor califique sus problemas en base a como han sido durante las últimas dos semanas. Gracias por su colaboración.

	Ningún problema	Problema muy leve	Problema leve	Problema moderado	Problema grave/Severo	Problema insuperable	5 puntos mas importantes
1. Necesidad de sonarse la nariz	0	1	2	3	4	5	○
2. Obstrucción nasal	0	1	2	3	4	5	○
3. Estornudos	0	1	2	3	4	5	○
4. Secreción nasal continua	0	1	2	3	4	5	○
5. Tos	0	1	2	3	4	5	○
6. Secreción de moco retrornasal	0	1	2	3	4	5	○
7. Secreción nasal espesa	0	1	2	3	4	5	○
8. Sensación de oído taponado	0	1	2	3	4	5	○
9. Mareos	0	1	2	3	4	5	○
10. Dolor de oídos	0	1	2	3	4	5	○
11. Dolor/Presión facial	0	1	2	3	4	5	○
12. Disminución del gusto/olfato	0	1	2	3	4	5	○
13. Dificultad para quedarse dormido	0	1	2	3	4	5	○
14. Se despierta durante la noche	0	1	2	3	4	5	○
15. Falta de sueño reparador	0	1	2	3	4	5	○
16. Se despierta cansado/a	0	1	2	3	4	5	○
17. Fatiga o cansancio	0	1	2	3	4	5	○
18. Disminución en el rendimiento	0	1	2	3	4	5	○
19. Disminución en la concentración	0	1	2	3	4	5	○
20. Frustrado/inquieto/irritable	0	1	2	3	4	5	○
21. Triste	0	1	2	3	4	5	○
22. Avergonzado/a	0	1	2	3	4	5	○

2. Por favor marque los 5 síntomas o problemas que mas afectan su salud (seleccione un máximo de 5)

SNOT-22 Copyright © 1996 by Roy F. Pacalillo, M.D., Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri.
SNOT-22 Developed from modification of SNOT-20 by National Comprehensive Audit of Surgery for Nasal Polyps and Rhinosinusitis
Royal College of Surgeons in England.
All rights reserved. Copyright 2006 Washington University in St. Louis, Missouri.

SNOT-22.

BIBLIOGRAFÍA

1. Whoqol Group The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science and Medicine*. 1995;41(10):1403–1409. doi: 10.1016/0277-9536(95)00112-K.
2. Mayo N. *Dictionary of Quality of Life and Health Outcomes Measurement*. Milwaukee, WI: International Society for Quality of Life Research; 2015.
3. Fayers PM, Machin D. *Quality of life: the assessment, analysis and reporting of patientreported outcomes*. Wiley Blackwell; 2016.
4. Staquet M, Berzon R, Osoba D, Machin D. Guidelines for reporting results of quality of life assessments in clinical trials. *Qual Life Res*. 1996 Oct;5(5):496-502. doi: 10.1007/BF00540022.
5. Mullol J, Azar A, Buchheit KM, Hopkins C, Bernstein JA. Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: Quality of Life in the Biologics Era. *J Allergy Clin Immunol Pract*. junio de 2022;10(6):1434-1453.e9.
6. Brunet A, Milara J, Frías S, Cortijo J, Armengot M. Molecular and Clinical Predictors of Quality of Life in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Clin Med*. 9 de febrero de 2023;12(4):1391.
7. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, Bleier B, DeConde A, Luong AU, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. marzo de 2021;11(3):213-739.
8. Staricha KL, Ali HM, Stokken JK. State of the Art Medical Management of Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy*. marzo de 2023;37(2):153-61.
9. 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. *The Laryngoscope*. agosto de 2015;125(8):1779-84.
10. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 20 de febrero de 2020;58(Suppl S29):1-464.
11. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjerner L, Bousquet J, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. diciembre de 2019;74(12):2312-9.
12. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. septiembre de 2020;146(3):595-605.
13. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. octubre de 2021;9(10):1141-53.
14. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, 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. *The Lancet*. noviembre de 2019;394(10209):1638-50.
15. Wu Q, Zhang Y, Kong W, Wang X, Yuan L, Zheng R, et al. Which Is the Best Biologic for Nasal Polyps: Dupilumab, Omalizumab, or Mepolizumab? A Network Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(3):279-88.

Perspectivas y propuestas de investigación en poliposis nasal

Ithzel M. Villarreal, Mayte Herrera, Cristina García-García, Guillermo Plaza
Hospital Universitario Fuenlabrada

La rinosinusitis crónica (RSC) es una enfermedad muy prevalente, afectando al 5-10 % de la población general, y que causa un gran impacto en la salud y en el complejo sociosanitario^{1,2}. La RSC con poliposis nasal (RSCcPN) es una enfermedad con una alta tasa de recurrencia a pesar de un enfoque terapéutico óptimo con cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) y tratamientos convencionales.

Este fracaso de los tratamientos actuales en el control a largo plazo de la enfermedad implica un alto impacto de la RSCcPN, tanto en términos de reducción de la calidad de vida del paciente como de los altos costes socioeconómicos.

En este capítulo vamos a repasar los retos a los que se va a enfrentar el otorrinolaringólogo en los próximos años como la selección clínica y/o molecular del biológico más adecuado para cada paciente, la actual controversia entre CENS limitada o avanzada, la necesidad de un mayor consenso en la elección del tratamiento secundario, una mejora del seguimiento de la terapia mediante métodos objetivos (y no sólo encuestas) y el desarrollo de nuevas terapias avanzadas.

TERAPIA BIOLÓGICA DISPONIBLE PARA LA RSCcPN: ¿CÓMO ELEGIR PARA CADA PACIENTE?

Varias revisiones y meta-análisis analizan los diferentes biológicos disponibles hoy para la RSCcPN (**Tabla 1, Figura 3**).³⁻⁷ Shen et al.⁵ realizaron un reciente meta-análisis incluyendo los estudios más significativos entre 2009-2022 en relación a la seguridad del tratamiento de pacientes con RSCcPN y asma con los anticuerpos monoclonales ya aprobados. Concluyeron que de forma general los anticuerpos monoclonales son efectivos y seguros.⁵

Una evaluación multidisciplinaria del paciente debe ser obligatoria, especialmente en aquellos pacientes en los que aparecen comorbilidades asociadas (asma, intolerancia a AINEs), que, al presentar un patrón de inflamación tipo 2, están estrechamente asociadas con la RSCcPN y la probabilidad de su recurrencia.^{3,6,7}

Hasta la fecha, no se han identificado biomarcadores específicos para decidir la terapia adecuada para cada paciente, y éste es el principal reto. Actualmente, se están investigando otros agentes biológicos novedosos para su uso en RSCcPN. Entre ellos el tezepelumab que es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe el receptor de la trombopoyetina estromal tímica (TSLP). El depemokimab es un anticuerpo monoclonal humano de acción prolongada contra IL-5.^{3,6,7}

Omalizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante selectivo para IgE	Autorizado para tratamiento de RSCcPN
Mepolizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado selectivo para IL5	Autorizado para tratamiento de RSCcPN
Dupilumab	Anticuerpo monoclonal recombinante de la IgG4 humana que inhibe IL4 e IL13	Autorizado para tratamiento de RSCcPN
Reslizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado selectivo para IL5	Autorizado para el tratamiento de asma eosinofílica
Benralizumab	Anticuerpo monoclonal antieosinófilo, humanizado y afucosilado.	Autorizado para el tratamiento de asma grave.
Tezepelumab	Anticuerpo monoclonal contra la linfopoyetina estromal tímica (TSLP)	Autorizado para el tratamiento de asma grave.
Depemokimab	Anticuerpo monoclonal de acción prolongada contra la IL5.	Estudio en fase III para el tratamiento del asma grave.

Tabla 1. Resumen de los principales agentes biológicos autorizados para el tratamiento de la RSCcPN, asma grave o en vías de investigación.³⁻⁷

PAPEL DE LOS PROM EN LA RSCcPN: ¿CON LAS ENCUESTAS ES SUFICIENTE?

La RSCcPN se asocia con una gran variedad de síntomas nasosinuales y la carga de estos síntomas es el principal impacto que ejerce en los pacientes

afectados^{1,2}. La realización de encuestas por parte de los pacientes (medidas de resultados informados por el paciente o Patient Reported Outcome Measures o PROMs) son fundamentales para medir, cuantificar y comprender la carga de los síntomas^{1,2}. Los PROMs, que generalmente se implementan a través de cuestionarios validados mediante una metodología rigurosa, son herramientas importantes tanto para la investigación como para el cuidado clínico, ya que permiten a los pacientes proporcionar información directa sobre su sintomatología, que no es posible de otra manera.

Sin embargo, una revisión de los PROMs revela que evalúan los síntomas de la RSCcPN durante distintos periodos de recuerdo y utilizan escalas de respuesta muy diferentes.⁸⁻¹²

Caveliere et al.⁹ realizaron un estudio cuyo objetivo principal era investigar los parámetros clínicos, bioquímicos e instrumentales que podrían ser predictores potenciales de recurrencia y que podrían ser útiles para definir el endotipo de RSCcPN, permitiendo un seguimiento más cercano de los pacientes sometidos a cirugía que están en mayor riesgo de recurrencia de pólipos. La identificación de biomarcadores consistentes con métodos de práctica en la vida real puede apoyar a los clínicos en la decisión de programas de terapia adecuados y personalizados para estos pacientes. Sedaghat et al.¹¹ realizaron un estudio transversal multicéntrico que reclutó a 461 pacientes con RSCcPN en diferentes países. En dicho estudio los participantes eligieron qué periodo de recuerdo de síntomas de RSCcPN (1 día, 2 semanas, 1 mes, >1 mes) reflejaba mejor su estado actual de la enfermedad y sobre el cuál basar mejor las recomendaciones de tratamiento (incluida la cirugía). Además, eligieron cuál de las seis escalas de respuesta (una escala analógica visual y cinco escalas Likert que van de cuatro a ocho elementos) era más fácil de usar, comprender y preferir. Los resultados obtenidos concluyeron que los futuros PROMs deberían considerar la evaluación de los síntomas durante un periodo de 1 mes y utilizar una escala de respuesta de Likert de cuatro o cinco ítems para reflejar las preferencias globales de los pacientes.

CIRUGÍA LIMITADA VERSUS EXTENSA EN LA RSCcPN: ¿CÓMO DEBE SER LA CENS?

En cuanto a la indicación quirúrgica en la RSCcPN, existe un debate abierto entre la elección de realizar una cirugía limitada a las zonas afectas o, por el contrario, una cirugía más extensa desde un primer tiempo (**Figura 1**).¹²⁻¹⁶

Siguiendo los trabajos de Jankowski, la escuela de Barchert en Bélgica defiende la CENS extensa¹², usando el término inglés reboot surgery. Así, en el reciente artículo publicado por Gomes et al.¹³ concluyen en que una CENS más extensa beneficia a la recuperación más precoz del olfato y permite evitar la recurrencia a más de 2 años de la poliposis nasal desde la cirugía. Sin embargo, Zhang et al.¹⁴ publicaron una comparativa de CENS extensa asociada a Draf 3 con CENS limitada, no hallando diferencias en la recurrencia de los pólipos a largo plazo.

Por otro lado, el grupo del Hospital Virgen de Macarena en Sevilla, a través del trabajo de Martín-Jiménez et al.¹⁵ observaron mejoras significativas más altas para las puntuaciones endoscópicas y radiológicas, y menores tasas de revisión quirúrgica en el grupo de CENS extendida. La asociación de la mucoplastia a la CENS extendida parece mejorar aún más los resultados.¹⁶

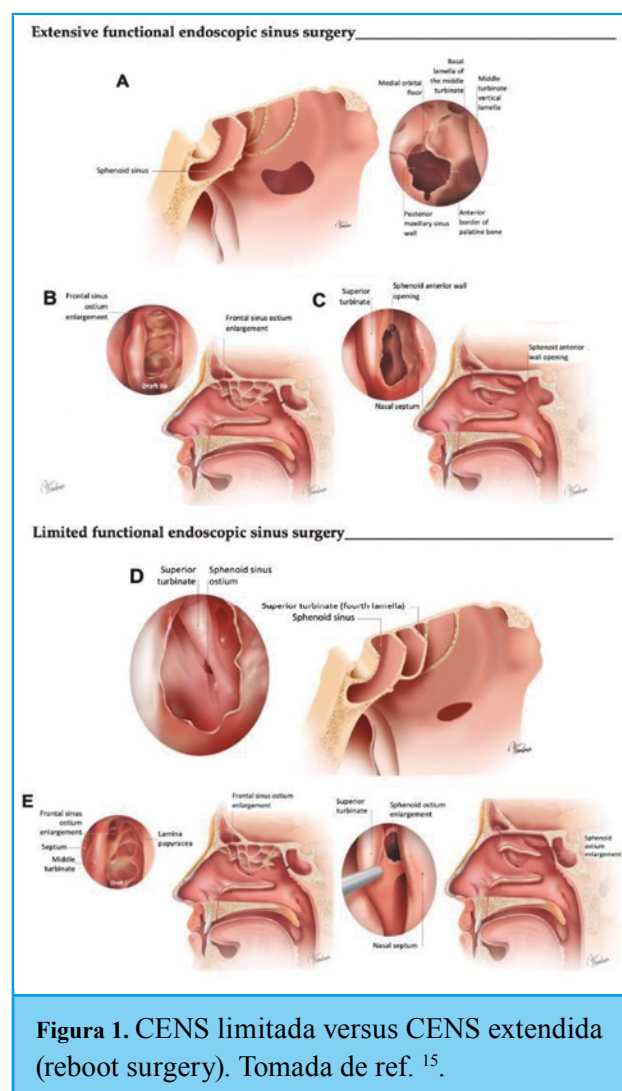


Figura 1. CENS limitada versus CENS extendida (reboot surgery). Tomada de ref. ¹⁵.

SELECCIÓN DE TRATAMIENTO SECUNDARIO: ¿OTRO BIOLÓGICO O NUEVA CENS?

Hasta la fecha, no existe un criterio particular para la selección del tratamiento secundario de los pacientes con RSCcPN que recidivan después de un biológico.^{17,18} Dado que la reintervención y los biológicos tienen ventajas y desventajas, sigue siendo incierto cuál es el óptimo.

La **rotación (switching)** entre las diferentes terapias biológicas para la RSCcPN ha sido propuesta en caso de que el paciente no alcanzase una mejoría clínica o incluso recidivase^{18,19}. De hecho, es bastante frecuente la necesidad de cambiar de un fármaco a otro en periodos menores de 2 años, tiempo muy corto teniendo en cuenta la larga evolución de esta enfermedad crónica.

La reintervención quirúrgica, generalmente se prioriza si la cirugía previa es insuficiente. La **puntuación REC** ha sido descrita como un índice de fracaso en la eliminación completa de celdas etmoidales, donde se evalúa de 0-3 los restos óseos de los senos etmoidales divididos en 3 cuadrantes (superoanterior, inferoanterior y posterior) y donde la puntuación total es la suma de los cuadrantes de ambos senos pudiendo llegar hasta 18.

SELECCIÓN MOLECULAR DEL TRATAMIENTO DE LA RSCcPN

MICROARNS

Los microARNs (miARNs) son pequeñas moléculas de ARN de cadena simple y no codificantes que regulan la expresión génica post-transcripcional. La evidencia acumulada sugiere su participación en la regulación de varios procesos biológicos y patológicos, incluida la inflamación.

Los estudios han revelado patrones de expresión distintos de miARNs en la RSC con o sin pólipos nasales. Específicamente, se ha observado que miR155 y miR-21 están sobreexpresados en la RSCcPN, aumentando y atenuando la expresión de citoquinas proinflamatorias, respectivamente. En contraste, la regulación a la baja de miR-34, miR-449 y miembros de la familia miR-200 se ha asociado con la disfunción en la citogénesis y la regulación de la transición epitelio-mesenchimal, respectivamente. No obstante, el papel directo de los miARNs todavía está siendo investigado.

Tubita et al.²⁰ realizaron un estudio que reveló una significativa regulación a la baja de miR-143-3p en los

pólipos nasales en comparación con los tejidos normales, destacando su posible papel antiinflamatorio en la patogénesis de la RSCcPN. Además, debido a la correlación inversa entre los recuentos de eosinofilia en la mucosa nasal (Nasal tissue eosinophils, NET) y la expresión de miR-143-3p, hipotetizamos un posible papel de miR-143-3p como biomarcador de baja expresión asociado con la severidad de esta patología. Este hallazgo podría ayudar a avanzar en la atención y los resultados de los pacientes bajo el paraguas de la medicina personalizada y de precisión.

RECuento DE EOSINOFILIA TISULAR Y HEMÁTICA

Se sugiere que existen aplicaciones clínicas para los métodos de aprendizaje automático utilizando modelos de regresión para el diagnóstico de la RSC Eosinofílica. Los métodos de aprendizaje automático con modelos de regresión pueden predecir los valores reales del conteo de eosinófilos histológicos a partir de los niveles de eosinófilos en sangre. Los puntos de corte de los niveles de eosinófilos en sangre obtenidos mediante métodos de aprendizaje automático podrían ser útiles al sospechar de rinosinusitis crónica eosinofílica antes de realizar una biopsia debido a su capacidad para ajustar covariables, manejar el sobreajuste y predecir los valores reales del conteo de eosinófilos histológicos.²¹

TRAMPAS EXTRACELULARES DE NEUTRÓFILOS

Un estudio realizado por Lim et al.²² sugiere una nueva teoría que involucra las trampas extracelulares de neutrófilos. Estas trampas se observan en la RSC, aunque su papel sigue siendo incierto. Se encontró que DNp63, una isoforma de p63, se expresa principalmente en el epitelio nasal y está controlada por las trampas. Estos resultados revelan que las trampas extracelulares de neutrófilos están implicadas en la patogénesis de la rinosinusitis crónica a través de la hiperplasia celular basal. Este estudio sugiere una nueva posibilidad de tratar esta patología mediante el enfoque de dichas trampas.

EPIGENÉTICA

La epigenética ofrece una perspectiva sobre el impacto del entorno del huésped en la génesis de la RSC a través de la modulación de la expresión génica y la actividad del huésped. Brar et al.²³ realizaron una revisión sistemática de la literatura en inglés para identificar investigaciones relacionadas con estudios epigenéticos en sujetos con RSC. Los estudios epigenéticos en

sujetos con RSC sugieren un impacto significativo del entorno. Son necesarios estudios longitudinales en cohortes de población geográficamente y racialmente diversas para cuantificar los riesgos genéticos frente a los ambientales para RSCcPN y RSC sin pólipos nasales, evaluar el riesgo de heredabilidad y desarrollar biomarcadores y agentes terapéuticos novedosos.

BIOFILMS Y MICROBIOMA

Los biofilms juegan un papel crucial en la RSC, contribuyendo a los síntomas y a los desafíos en el tratamiento. Es urgente desarrollar nuevos modelos y enfoques terapéuticos novedosos, los cuales se mejorarán al caracterizar el microambiente de la enfermedad, analizar las bacterias aisladas de pacientes con RSC y caracterizar funcionalmente las comunidades microbianas junto con su orientación espacial.²⁴

En conclusión, la disbiosis microbiana en la cavidad nasal está asociada con la patogénesis de la RSCcPN. La recurrencia de pólipos nasales después de una CENS puede estar potencialmente relacionada con la disminución de bacterias protectoras y el aumento de bacterias patógenas, y la mejora del desorden bacteriano postoperatorio está correlacionada con la no recurrencia de la RSCcPN. La respuesta inmune a los biofilms ha sido poco estudiada y requiere una mayor investigación.²⁴

SECUENCIACIÓN DE ARN DE UNA SOLA CÉLULA (SCRNA-SEQ) EN LA RSCcPN

La scRNA-seq es una herramienta eficaz para analizar la composición, función e interacción de células en el microentorno de enfermedades a nivel transcripcional, mostrando grandes ventajas en la identificación de biomarcadores y estrategias de tratamiento de precisión en la RSC. La investigación futura debe abordar estas limitaciones para aprovechar al máximo

el potencial de la scRNA-seq en la comprensión de la fisiopatología y el desarrollo de nuevas terapias.²⁵⁻²⁷

Maniaci et al.²⁷ realizaron un estudio prospectivo a cerca de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) con pacientes con RSCcPN que fueron tratados con dupilumab o cirugía endoscópica de acuerdo con las pautas de la EPOS y pacientes sanos.

DESAFÍOS FUTUROS EN EL TRATAMIENTO DE LA RSCcPN

A pesar de los avances comentados, los datos analizados en la práctica clínica diaria sugieren que una gran proporción de pacientes con RSCcPN sufre de enfermedad no controlada, lo que está asociado con una carga significativa de la enfermedad que requiere seguimiento a largo plazo, medicación y, frecuentemente, cirugías nasosinusales repetidas. El control de la enfermedad debe guiar el tratamiento, especialmente considerando que hasta el 40% de los pacientes pueden tener enfermedad no controlada y numerosas recurrencias de los pólipos nasales.

Desafortunadamente, la RSCcPN sigue siendo un desafío para los clínicos en cuanto a su tratamiento adecuado, dada la dificultad para controlar los síntomas a largo plazo, especialmente en el subgrupo de pacientes cuya condición está impulsada por una respuesta inflamatoria tipo 2. Por lo tanto, se necesita un plan terapéutico personalizado del paciente para limitar tratamientos innecesarios e ineficaces.

Además, los avances en la identificación y verificación de biomarcadores predictivos serán fundamentales para guiar la selección futura de biológicos, permitiendo así una terapia más personalizada para cada paciente. Esta evolución en la comprensión y aplicación de los biológicos promete mejorar significativamente el manejo de la RSCcPN refractaria y proporcionar soluciones más eficaces y dirigidas para estos pacientes.^{28,29}

BIBLIOGRAFÍA

1. Alobid I, Colás C, Castillo JA, et al. POLINA group. Spanish Consensus on the Management of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (POLIposis NASal/POLINA 2.0). J Invest Allergol Clin Immunol. 2023 Oct 16;33(5):317-331.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020 Feb 20;58:1-464. d
3. Bolk KG, Wise SK. Biologic Therapies across Nasal Polyp Subtypes. J Pers Med. 2024 Apr 19;14(4):432.

4. 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*. 2022 Apr;149(4):1286-1295.
5. Shen Y, Guan D, Gu Y, et al. Comparative safety of monoclonal antibodies in chronic inflammatory airway diseases (chronic sinusitis with nasal polyposis and asthma): A network meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2024 Sep 10;138:112462.
6. Striz I, Golebski K, Strizova Z, et al. New insights into the pathophysiology and therapeutic targets of asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis. *Clin Sci (Lond)*. 2023 May 18;137(9):727-753.
7. Bachert C. Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. In Zhang L, Bachert C. *Chronic Rhinosinusitis: The Mucosal Concept*. Springer Nature Singapore 2022. 411421.
8. Dorling M, Hernaiz-Leonardo JC, Pascual A, et al. Real-World Adverse Events After Type 2 Biologic use in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Laryngoscope*. 2024 Jul;134(7):3054-3059. doi: 10.1002/lary.31305.
9. Cavaliere C, Masieri S, Begvarfaj E, et al. Long-Term Perspectives on Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Evaluating Recurrence Rates after Functional Endoscopic Sinus Surgery in the Biologics Era-A 5-Year Follow-Up Study. *J Pers Med*. 2024 Mar 10;14(3):297.
10. Papacharalampous GX, Constantinidis J, Fotiadis G, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) treated with omalizumab, dupilumab, or mepolizumab: A systematic review of the current knowledge towards an attempt to compare agents' efficacy. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2024 Jan;14(1):96-109.
11. Sedaghat AR, Derbarsegian A, Yu VT, et al. Patient perspectives on recall period and response options in patient-reported outcome measures for chronic rhinosinusitis symptomatology: An international multi-centered study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2024 May;14(5):898-908.
12. Bachert C. Reboot surgery. In Zhang L, Bachert C. *Chronic Rhinosinusitis: The Mucosal Concept*. Springer Nature Singapore 2022. 383-388.
13. Gomes SC, Cavaliere C, Masieri S, et al. Reboot surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: recurrence and smell kinetics. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022 Dec;279(12):5691-5699.
14. 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):126-135.
15. Martin-Jimenez D, Moreno-Luna R, Callejon-Leblic A, et al. Long-Term Clinical Outcomes in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps Associated with Expanded Types of Endoscopic Sinus Surgery. *J Clin Med*. 2024 Feb 1;13(3):866.
16. Martin-Jimenez D, Moreno-Luna R, Cuvillo A, et al. Endoscopic Extended Sinus Surgery for Patients with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, the Choice of Mucoplasty: A Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023 Dec;23(12):733-746.
17. De Corso E, Porru DP, Corbò M, et al. Comparative real-world outcomes of dupilumab versus endoscopic sinus surgery in the treatment of severe CRSwNP patients. *Clin Otolaryngol*. 2024 Jul;49(4):481-489.
18. Kim DH, Stybayeva G, Hwang SH. Comparative Effectiveness of Dupilumab Versus Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis With Polyps: Systematic Review and a MetaAnalysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2024 Aug 16:19458924241272978.
19. Akiyama K, Samukawa Y, Hoshikawa H. Assessment of eosinophilic rhinosinusitis cases that required secondary treatment (biologics or reoperation) during long-term postoperative courses. *Auris Nasus Larynx*. 2024 Feb;51(1):167-173.doi:10.1016/j.anl.2023.07.006.Epub 2023 Aug 25. PMID:37635037

20. Tubita V, Fuentes M, Callejas B, et al. Low levels of miR-143-3p are associated with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*. 2024 Aug 1;62(4):506-508.
21. Hatsukawa H, Ishikawa M. Clinical Utility of Machine Learning Methods Using Regression Models for Diagnosing Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *OTO Open*. 2024 Mar 10;8(1):e122.
22. Lim S, Khalmuratova R, Lee YY, et al. Neutrophil extracellular traps promote Δ Np63⁺ basal cell hyperplasia in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 Mar;153(3):705-717.e11.
23. Brar T, Marks L, Lal D. Insights into the epigenetics of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: a systematic review. *Front Allergy*. 2023 May 22;4:1165271.
24. Vanderpool EJ, Rumbaugh KP. Host-microbe interactions in chronic rhinosinusitis biofilms and models for investigation. *Biofilm*. 2023 Sep 29;6:100160.
25. Liu Y, Lv W, Wang W. Uncovering the Cellular Microenvironment in Chronic Rhinosinusitis via Single-Cell RNA Sequencing: Application and Future Directions. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2024 Apr;66(2):210-222
26. Hale S, Lux C, Willoughby J et al. A methodological pipeline for the preclinical evaluation of novel topical agents for the treatment of CRS. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2024 Jul 16.
27. Maniaci A, Bonacci P, Stefani S, et al. Influence of Single Nucleotide Polymorphisms on CRS Outcomes: A Preliminary Observational Study. *Laryngoscope*. 2024 Aug 22.
28. Cui JN, Zhu X, Zhao C et al. A Decade of Pathogenesis Advances in Non-Type 2 Inflammatory Endotypes in Chronic Rhinosinusitis: 2012-2022. *Int Arch Allergy Immunol* 2023;184(12):1237-1253
29. Jin Z, Yan B, Zhang L. Current and emerging biological therapies for Chronic rhinosinusitis with nasal polyps with type 2 inflammation. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023 Jul-Dec;32(10):909-919.
30. García-García C, Villarreal-Patiño I, Pardo-Maza A, et al. Efectividad real de la terapia biológica en el tratamiento de pacientes con rinosinusitis crónica con poliposis nasosinusal. *Revista ORL* 2024, 15(2), e31902.

Registro de pacientes con RSCcPN en tratamiento con biológicos en la Comunidad de Madrid. Un proyecto colaborativo

Lorena Sanz López, Joaquín Lora Díaz, Paloma Pinacho Martínez

Hospital Universitario Torrejón. Universidad Francisco de Vitoria

Los tratamientos con fármacos biológicos están aumentando su indicación conforme aumenta la investigación de dianas celulares. Los beneficios a largo plazo son objeto de estudio y parece que existe una tendencia hacia la mejora sintomática y de la calidad de vida^{1,2}. Su seguridad está demostrada con estudios farmacológicos, sin embargo, la elaboración de registros prospectivo está siendo desarrollada por las distintas sociedades científicas, donde se incluyen la información del paciente, patología y respuestas a largo plazo.

La Sociedad Española de Reumatología creó, en el año 2000, BIOBADASER, un registro de acontecimientos adversos de tratamientos biológicos en enfermedades reumáticas, con el objetivo de detectar y cuantificar riesgos de efectos adversos o inesperados^{3,4}. De la misma manera, se creó BIOBADADERM, el Registro del uso de biológicos para Enfermedades Dermatológicas en el año 20085. Actualmente, existen registros similares también en Europa, América y Asia^{5,6,7}.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) junto con las sociedades científicas de cada especialidad participan activamente, así como empresas farmacéuticas responsables de cada terapia biológica comercializada. Todas trabajan de forma equitativa e independiente, aportando respaldo económico y asesoramiento con seguros de responsabilidad civil y asegurando el cumplimiento de las leyes de protección de datos.

De esta manera, se crean informes de seguridad a largo plazo en pacientes in vivo. La recogida de los Patient-Reported Outcome Measures o PROMs (me-

didadas de resultado reportadas por los pacientes) aporta información valiosa sobre la seguridad del tratamiento y su efectividad, suponiendo un claro avance hacia la medicina centrada en el paciente y mejorando asimismo el seguimiento.

Los datos deben homogeneizarse para facilitar la comunicación integral entre los centros especializados que utilicen estos medicamentos^{8,9}. Así, se recomienda la recogida de los datos acerca de resultados de todos los pacientes con RSCcPN que comiencen terapias con tratamiento biológico en todos los servicios de otorrinolaringología que se adscriban a esta iniciativa. Dicha recogida podrá aportar una visión global del balance eficacia/toxicidad de estos fármacos y permitirá resolver las dudas propias que existían al comienzo de su prescripción.

El objetivo de este proyecto colaborativo es crear un estudio de cohorte prospectivo que tenga como fuente los datos obtenidos de la práctica clínica habitual de Unidades de pacientes de Vía Aérea o consultas específicas de Rinología. De este modo, se confeccionará una base de datos común entre el mayor número posible de Centro Hospitalarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de estudiar los efectos de estas terapias a largo plazo.

La participación de cada centro se realizará de manera voluntaria tras la aprobación de su comité de ética de investigación de referencia. Se creará la figura del representante de cada hospital, que será el responsable de recopilar los datos reclutados en una base común, previa comunicación y firma de un consentimiento

informado de los pacientes subsidiarios de comienzo de terapia biológica.

Esta estrategia a largo plazo va a permitir conocer los resultados de los efectos terapéuticos de los fármacos biológicos y seleccionar los fármacos más adecuados según las necesidades y el perfil de cada paciente, con el fin último de optimizar la eficacia y reducir el riesgo de efectos adversos.

La base de datos propuesta se expone en la **tabla 1**. Para su elaboración se han tenido en cuenta los documentos

de consenso de manejo de vía respiratoria avalados por la SEORL-CCC, SEAIC y SEPAR: las guías POLINA, EPOS y GEMA. Consta de catorce ítems que se deben rellenar en el comienzo del uso de la terapia biológica y de un seguimiento a los seis y a los doce meses.

El formato del cuestionario del registro se adjunta en el siguiente enlace. La adición de nuevos registros puede hacerse desde cada servicio de otorrinolaringología una vez nombrado el responsable del hospital.

Tabla 1. Recogida de datos de pacientes RSCcPN Hospitales de la CAM.

Ítem		Descripción
Demografía	Datos	Iniciales y N.º Paciente
	Hospital	Hospital de referencia del paciente
	Edad	En años
	Sexo	Hombre/ Mujer
	Comité	Existencia de comité de sueño en el hospital
Antecedentes médicos	Pulmonar	Asma/ grado/ control
	médicos	Sí/ No
	Intolerancia AINE	Sí/ No
Clínica	NPS	1-4
Radiología	Lund-Mackay	0-24
Calidad de vida	EVA	0-10
	SNOT-22	0-100
Test olfativo	UPSIT	0-40
	BAST-24	0-1
	Sniffing sticks	0-1
Analítica	Eosinófilos	Número y porcentaje
	IgE	Total
Tratamiento médico	Fármacos	Budesónida nasal, furoato de mometasona, fluticasona, mometasona, fluticasona/ azelastina, propionato de fluticasona/ azelastina
Corticoterapia	Ciclo oral	Ciclo en los 6 meses previos
Antecedentes quirúrgicos	Número	Número de cirugías previas
	Tipo	Polipectomía/ Antrostomía/ Etmoidectomía anterior/posterior/ Esfenoidectomía/ Draf I/II/III
Anatomía patológica	Eosinófilos por campo	Número
Tratamiento	Fecha	Comienzo del tratamiento
	Tipo	Mepolizumab/ Dupilumab/ Benralizumab/ Tezepelumab/ Otros
Switch	Necesidad de cambio de biológico	Sí/No
	Tipo	Mepolizumab/ Dupilumab/ Benralizumab/ Tezepelumab/ Otros
Reacciones adversas	Presentes	Sí/ No
	Descripción	Texto libre

El acceso se facilitará a los responsables de hospital mediante enlace directo.

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSe_CqL4OkkokCrRIH9n4Q0Ezj3TleqIC-WndkNaqzdQK-0XYA/viewform?usp=sf_link

BIBLIOGRAFÍA

1. Domínguez-Sosa MS, Cabrera-Ramírez MS, Marrero-Ramos MDC, Dávila-Quintana D, Cabrera-López C, Carrillo-Díaz T et al. Real-Life Effectiveness of Mepolizumab in Refractory Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Biomedicines*. 2023 Feb 8;11(2):485.
2. Reale M, Licci G, Orlando P, Matucci A, Tralbalzini F, Maggiore G et al. Efficacy and safety of dupilumab in the treatment of CRSwNP in the real-life setting: a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2024 May 19.
3. Sanchez-Piedra C, Hernández Miguel MV, Manero J, Roselló R, Sánchez-Costa JT, Rodríguez-Lozano C et al. Objectives and methodology of BIOBADASER phase iii. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019 Jul-Aug;15(4):229-236.
4. Carmona L, de la Vega M, Ranza R, Casado G, Tutton DC, Descalzo MÁ et al. BIOBADASER, BIOBADAMERICA, and BIOBADADERM: safety registers sharing commonalities across diseases and countries. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Sep-Oct;32(5 Suppl 85):S-163-7.
5. Rivera R, García-Doval I, Carretero G, Daudén E, Sánchez-Carazo J, Ferrándiz C et al. [BIOBADADERM, the Spanish Registry of Adverse Events Associated with Biologic Drugs in Dermatology: first report]. *Actas Dermosifiliogr*. 2011 Mar;102(2):132-41.
6. Dixon WG, Carmona L, Finckh A, Hetland ML, Kvien TK, Landewe R et al. EULAR points to consider when establishing, analysing and reporting safety data of biologics registers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1596-602.
7. Kim J, Koh JH, Choi SJ, Jeon CH, Kwok SK, Kim SK et al. KOBIO, the First Web-based Korean Biologics Registry Operated With a Unified Platform Among Distinct Disease Entities. *J Rheum Dis*. 2021 Oct 1;28(4):176-182.
8. Cergan R, Berghi ON, Dumitru M, Vranceanu D, Manole F, Serboiu CS. Biologics for Chronic Rhinosinusitis-A Modern Option for Therapy. *Life (Basel)*. 2023 Nov 5;13(11):2165
9. Yang SK, Cho SH, Kim DW. Interpretation of Clinical Efficacy of Biologics in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps via Understanding the Local and Systemic Pathomechanisms. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2022 Sep;14(5):465-478



Asociación Madrileña de Otorrinolaringología (AMORL)
Secretaría Técnica IFMEC
Paseo de la Castellana, 126
Madrid 28046
Teléfono: (+34) 672 49 29 72
www.amorl.es

© 2024 Asociación Madrileña de Otorrinolaringología
Edita: AMORL
ISBN: 978-84-09-67763-4
Primera edición impresa en diciembre 2024
Tirada: 100 ejemplares.
Impresión: Indica

Todos los derechos reservados.
Queda prohibida la reproducción parcial o total de la obra, por cualquier medio mecánico o electrónico, sin la debida autorización del editor.