

ISSN 1018-9068

# Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology

Volume 21, Supplement 1, 2011

## Documento de Consenso sobre Poliposis Nasal SEAIC-SEORL PROYECTO POLINA

---

Official Organ of the Spanish Society  
of Allergology and Clinical Immunology



seaic

Official Organ of INTERASMA-  
The International Association of Asthmology



---

[www.jiaci.org](http://www.jiaci.org)

# Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology

Volume 21, Supplement, 1, 2011

---

Official Organ of the Spanish Society  
of Allergology and Clinical Immunology

Official Organ of INTERASMA-  
The International Association of Asthmology

---

<b>Editors in Chief</b>	A.G. Oehling, C/ Josep Tous i Ferrer 3, 2 <sup>a</sup> -1 <sup>a</sup> , E-07002 Palma de Mallorca, Spain (Tel. +34 971 726088, Fax + 34 971 729168, E-mail med025210@nacom.es) M.L. Sanz, Department of Allergology and Clinical Immunology, Clínica Universitaria, Apartado 4209, E-31008 Pamplona, Spain (Tel. +34 948 255-400, Fax +34 948 296-500, E-mail mlsanzlar@unav.es)		
<b>Associate Editors</b>	T. Chivato, Hospital Gómez Ulla, Glorieta del Ejército, 28047 Madrid, Spain I. Dávila, Hospital Clínico Universitario, Paseo San Vicente s/n, 37007 Salamanca, Spain P.M. Gamboa, Hospital de Basurto, Avda. Montevideo 18, 48013 Bilbao, Spain R. Lockey, University of South Florida College of Medicine, Division of Allergy and Immunology, VA Medical Center, 13000 North 30th Street, Tampa, FL 33612, USA J.M. Olaguibel, Alergología, Hospital Virgen del Camino, C/Irunlarrea s/n, 31008 Pamplona, Spain A.L. de Weck, 18 Rte de Beaumont, CH-1700 Fribourg, Switzerland B. Wüthrich, Im Ahorn 18, CH-8125 Zollikerberg, Switzerland J.M. Zubeldia, Servicio de Alergología, Hospital G.U. Gregorio Marañón, Madrid, Spain		
<b>Founding Editor</b>	A.K. Oehling, Department of Allergology and Clinical Immunology, Clínica Universitaria, Apartado 4209, E-31008 Pamplona, Spain		
<b>Editorial Assistant</b>	G. Betelu, Department of Allergology and Clinical Immunology, Clínica Universitaria, Apartado 4209, E-31008 Pamplona, Spain (Tel. +34 9 48 255400, Fax +34 9 48 296500, E-mail jiaci@unav.es)		
<b>Editorial Board</b>	W Aberer, Graz, Austria CA Akdis, Davos, Switzerland IJ Ansótegui, Bilbao, Spain I Asher, Auckland, New Zealand CE Baena-Cagnani, Córdoba, Argentina M Ballow, Buffalo, USA D Barber, Madrid, Spain M Blanco, Málaga, Spain C Blanco Guerra, Las Palmas de Gran Canaria, Spain A Blanco Quirós, Valladolid, Spain S Bonini, Rome, Italy W Canonica, Genoa, Italy B Cárđaba, Madrid, Spain T Carrillo, Las Palmas de Gran Canaria, Spain C Colás, Zaragoza, Spain R Dahl, Aarhus, Denmark G D'Amato, Naples, Italy B de la Hoz, Madrid, Spain L. Delgado, Porto, Portugal P Demoly, Montpellier, France I Diéguez, Pamplona, Spain	SR Durham, London, UK D Ebo, Antwerpen, Belgium E Fernández-Caldas, Madrid, Spain E Fernández Ibáñez, Vitoria, Spain M Fernández Rivas, Spain M Ferrer, Pamplona, Spain TA Fleisher, Bethesda, USA B García, Pamplona, Spain JM García, Baracaldo, Spain G Gastaminza, Pamplona, Spain ME Gershwin, Davis, USA D Hernández, Valencia, Spain M Hinojosa Macías, Madrid, Spain MDP Ibáñez Sandín, Madrid, Spain AP Kaplan, Charleston, USA L Klimek, Wiesbaden, Germany N Kondo, Gifu, Japan M Labrador, Barcelona, Spain C Lahoz, Madrid, Spain S. Lau, Berlin, Germany MA Martínez-González, Pamplona, Spain J Martínez-Quesada, Vitoria, Spain J Mohaapatra, Tampa, USA	C Moreno, Córdoba, Spain H Neffen, Santa Fe, Argentina A Nieto García, Valencia, Spain A Palma-Carlos, Lisbon, Portugal A Peláez, Valencia, Spain WJ Pichler, Bern, Switzerland TAE Platts-Mills, Charlottesville, USA S Quirce, Madrid, Spain J Ring, Munich, Germany A Romano, Rome, Italy S Romagnani, Florence, Italy G Salcedo, Madrid, Spain J Sastre, Madrid, Spain P Schmid-Grendelmeier, Zurich, Switzerland R Spiewak, Krakow, Poland A Szczeklik, Krakow, Poland A Tabar, Pamplona, Spain MJ Torres, Málaga, Spain R Valenta, Vienna, Austria AL Valero, Barcelona, Spain C Vidal, La Coruña, Spain

The Editors and the Editorial Board of this Journal are respectful of all scientific criteria; however, they do not necessarily subscribe to the views expressed in all the articles published.

<b>Publisher</b>	ESMON PUBLICIDAD, S.A., Balmes, 209, 3 <sup>o</sup> 2 <sup>a</sup> , 08006 Barcelona, Spain, Tel. +34 932 159 034, Fax +34 934 874 064, E-mail esmonpublicidad@esmonpublicidad.com
<b>Subscriptions</b>	ESMON PUBLICIDAD, S.A., Balmes, 209, 3 <sup>o</sup> 2 <sup>a</sup> , 08006 Barcelona, Spain, Tel. +34 932 159 034, Fax +34 934 874 064, E-mail esmonpublicidad@esmonpublicidad.com
<b>Advertising/Inserts</b>	ESMON PUBLICIDAD, S.A., Balmes, 209, 3 <sup>o</sup> 2 <sup>a</sup> , 08006 Barcelona, Spain, Tel. +34 932 159 034, Fax +34 934 874 064, E-mail esmonpublicidad@esmonpublicidad.com
<b>ISSN</b>	ISSN: 1018-9068 - D.L.: B-12845-1991
<b>Copyright Information</b>	© 2011 Esmon Publicidad, S.A. The journal, as well as the individual contributions to it, are protected under international copyright law. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, digital, mechanical, photocopying, microfilming, or otherwise, without prior written permission from the publisher. All rights, including translation rights, are reserved.
<b>Publication</b>	Published in seven issues per annual volume.
<b>Subscription Prices</b>	Annual subscription, Institutions: €255.00 / US\$350.00. Annual subscription, Individuals: €180.00 / US\$235.00. Postage and handling: €25.00 / US\$35.00. Single issue price: €70.00 / US\$95.00
<b>Payment</b>	Payment may be made by check or international money order to Esmon Publicidad, S.A., Balmes 209, 3 <sup>o</sup> 2 <sup>a</sup> , 08006 Barcelona, Spain
<b>Abstracting Services</b>	Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology is indexed/abstracted in Chemical Abstracts, Current Biology, Current Contents – Clinical Medicine, Database Subidase, Excerpta Medica – Immunology, Serology and Transplantation EMBASE, Index Medicus – Medline/Medlars, Pascal INIST, Science Citation Index

## Documento de Consenso sobre Poliposis Nasal SEAIC-SEORL

### PROYECTO POLINA

**Comité de Rinoconjuntivitis**  
**Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica**

**Comisión de Rinología y Alergia**  
**Sociedad Española de Otorrinolaringología**

#### **Coordinación:**

Antonio Luis Valero. Barcelona.  
Coordinador del Comité de Rinoconjuntivitis. SEAIC

Adolfo Sarandeses. La Coruña.  
Presidente de la Comisión de Rinología y Alergia. SEORL

#### **Comité Editorial:**

Carlos Colás. Hospital Clínico-Instituto de Investigación Sanitaria Aragón. Zaragoza (SEAIC). Coordinador:  
Miguel Armengot. Hospital General Universitario. Facultad de Medicina. Universitat de València. Valencia (SEORL)  
Ignacio Dávila. Servicio de Inmunoalergia. Complejo Asistencial Universitario. Salamanca (SEAIC)  
Alfonso del Cuvillo. Clínica Dr. Lobatón. Cadiz (SEORL)  
Ramona Soler. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca (SEORL)

#### **Autores:**

Isam Alobid. Unitat de Rinologia i Clinica de l'Olfacte. Hospital Clínic. Barcelona (SEORL)  
Encarnacion Anton. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (SEAIC)  
Miguel Armengot. Hospital General Universitario. Facultad de Medicina. Universitat de València. Valencia (SEORL)  
Jacobó Chao. Hospital Universitario. La Coruña (SEORL)  
Carlos Colás. Hospital Clínico-Instituto de Investigación Sanitaria Aragón. Zaragoza (SEAIC)  
Alfonso del Cuvillo. Clínica Dr. Lobatón. Cadiz (SEORL)  
Ignacio Dávila. Servicio de Inmunoalergia. Complejo Asistencial Universitario. Salamanca (SEAIC)  
M<sup>a</sup> Teresa Dordal. Sant Pere Claver Fundació Sanitària. Barcelona (SEAIC)  
Carlos Escobar. Hospital Universitario Morales Maseguer. Murcia (SEORL)  
Beatriz Fernández-Parra. Hospital El Bierzo de Ponferrada. León (SEAIC)  
Juan Ramón Gras-Cabrero. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona (SEORL)  
M<sup>a</sup> Dolores Ibáñez. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid (SEAIC)  
Magdalena Llach. Hospital Virgen del Valle. Toledo (SEAIC)

---

Victor Matéu. Hospital Universitario Ntra. Sra. De la Candelaria. Tenerife (SEAIC)  
Javier Montoro. Hospital La Plana de Villarreal. Castellón (SEAIC)  
Joan Ramón Montserrat Gili. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona (SEAIC)  
Joaquim Mullol. Unitat de Rinologia i Clinica de l'Olfacte. Hospital Clinic. Barcelona (SEORL)  
Ana María Navarro. Hospital El Tomillar, UGC Intercentros Valme-Rocío de Alergología. Sevilla (SEAIC)  
Felix Pumarola. Hospital Materno Infantil del Vall D'Hebron. Barcelona (SEORL)  
Carmen Rondón. Hospital Carlos Haya. Málaga (SEAIC)  
M<sup>a</sup> Cesárea Sánchez-Hernández. Ambulatorio Virgen de la Cinta. Área Hospitalaria Juan Ramón Jiménez.  
Huelva (SEAIC)  
Adolfo Sarandeses. Hospital Universitario y Universidad de La Coruña (SEORL)  
Ramona Soler. Palma de Mallorca (SEORL)  
Antonio Luis Valero. Unidad de Alergia. Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria. Barcelona (SEAIC)

**Proyecto patrocinado por:**



# Índice

---

## Documento de Consenso sobre Poliposis Nasal SEAIC-SEORL PROYECTO POLINA

1. Introducción	1
2. Metodología para la elaboración del documento POLINA	2
3. Listado de acrónimos	4
4. Epidemiología	5
5. Fisiopatología	9
6. Aspectos clínicos y de calidad de vida	14
7. Exploración y diagnóstico	17
8. Diagnóstico diferencial y enfermedades asociadas	24
9. Tratamiento médico	28
10. Tratamiento quirúrgico	35
11. Poliposis nasal en pediatría	38
12. Poliposis nasal: criterios de derivación desde/a Atención Primaria e interconsultas entre ORL y Alergología	42
13. Necesidades en investigación en la poliposis nasal	46
14. Bibliografía	48

# Introducción

## Introducción

La poliposis nasal (PN) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a la mucosa nasal y de los senos paranasales y que conduce a la formación de pólipos. Los estudios más recientes parecen indicar que la PN es un subtipo de rinosinusitis crónica con características diferenciales que pueden recomendar un abordaje específico en cuanto a su manejo diagnóstico y terapéutico.

Aunque la prevalencia exacta de la PN no se conoce, se estima, según diferentes estudios epidemiológicos, entre un 2-4%. Esto evidencia que se trata de un problema importante de salud, con un elevado coste socio-sanitario.

El manejo de esta patología abarca las siguientes especialidades: atención primaria, pediatría, neumología, alergología y otorrinolaringología. Por este motivo, consideramos fundamental, un abordaje multidisciplinar, tanto para la evaluación diagnóstica como para la estrategia terapéutica.

Hace dos años, en una reunión conjunta de otorrinolaringólogos y alergólogos celebrada en Lisboa, Antonio Valero (Coordinador de la Comité de Rinoconjuntivitis de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica) y Adolfo Sarandeses García (Presidente de la Comisión de Rinología y Alergia de la Sociedad Española de Otorrinolaringología) decidimos proponer a un grupo de expertos en rinología de nuestras respectivas sociedades científicas crear un documento de consenso y puesta al día de la poliposis nasal. A este Documento de Consenso sobre Poliposis Nasosinusal SEAIC-SEORL lo hemos denominado "POLINA".

El trabajo emprendido por las dos sociedades científicas es

la mejor fórmula para mejorar el tratamiento de estos pacientes y sacar a la luz las necesidades de una enfermedad todavía desconocida. El documento ayudará a los profesionales que asistan a sujetos con esta patología a manejarla con la mejor evidencia posible.

Quienes tengan en sus manos este texto lo harán con la garantía de que los mejores especialistas brindan su saber para que, a la luz del conocimiento actual, se pueda ofrecer la mejor evaluación, diagnóstico y tratamiento. Sin personalismos, sólo con la experiencia basada en la evidencia científica.

Nos ha alegrado especialmente ver como compañeros y profesionales de dos especialidades diferentes, hemos trabajado en equipo por un fin común y no compitiendo por el saber y los sujetos con esta patología. Creemos que para abordar cualquier enfermedad no basta con tener al mejor especialista o la tecnología más puntera. Para profundizar en la complejidad de una dolencia necesitamos equipos multidisciplinares capaces de trabajar en armonía y con rigor, sin perder una ética sólida en un mundo tan tecnificado en el que a veces se olvida que el paciente siente y sufre, aunque su problema no suponga un riesgo vital.

Estamos convencidos, o ese ha sido nuestro objetivo, que este documento de consenso "POLINA" se convierta en una herramienta útil para todos los médicos que están relacionados con la poliposis nasal, desde la atención primaria a la especializada.

No queremos concluir sin agradecer a todos cuantos han colaborado y contribuido a este proyecto, por su trabajo, implicación, dedicación y compromiso con el resultado final. A todos, muchas gracias.

Adolfo Sarandeses García

Antonio Luís Valero Santiago

---

# Metodología para la elaboración del documento POLINA

## 1. Objetivo del documento

El documento de consenso POLINA pretende ser una puesta al día estructurada y científica en torno a la PN, fruto de la revisión de la bibliografía disponible y de la discusión consensuada de un grupo de expertos en rinología de las Sociedades Españolas de Alergología y Otorrinolaringología.

El objetivo básico del documento es recoger las mejores pruebas científicas de cada aspecto de la enfermedad (epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico y manejo) para plasmar en una guía práctica de fácil lectura los conocimientos actuales y recalcar aquellos aspectos en los que aún hay discusión o dudas por no existir pruebas científicas suficientes, estableciendo claramente las necesidades de investigación en ellos.

No hemos identificado documentos similares o guías clínicas que traten específicamente la PN en la bibliografía actual. Los estudios más recientes parecen indicar que la PN es un subtipo de RSC con características diferenciales que pueden recomendar un abordaje específico en cuanto a su manejo diagnóstico y terapéutico.

El presente documento está dirigido a los profesionales sanitarios implicados en el manejo de los pacientes con PN, tanto a nivel de atención primaria como de atención especializada, aunque un objetivo posterior será crear documentos específicos para cada nivel de atención sanitaria, que cubran más específicamente las necesidades de cada uno.

## 2. Fuentes de información y evaluación de la calidad de las pruebas científicas

La búsqueda de información científica relevante es uno de los retos más difíciles para el clínico y para el investigador. La estrategia propuesta para la obtención de la información científica en la que se basa el documento POLINA ha sido:

1. Identificar guías clínicas ya existentes para evitar duplicar innecesariamente las etapas de búsqueda y evaluación de la calidad de las pruebas científicas.

2. Identificar revisiones sistemáticas que traten aspectos relacionados con la preguntas formuladas para cada sección del documento.

3. Identificar trabajos originales que permitan responder a las preguntas formuladas en cada sección.

Todas las pruebas científicas que se aportan deben haber sido evaluadas desde un punto de vista crítico, para asegurar que son información científica de la máxima calidad y que esta es relevante para la práctica clínica y para los pacientes.

El objetivo fundamental del documento de consenso POLINA es obtener conclusiones con el máximo rigor científico y formular recomendaciones en cuanto al diagnóstico y manejo de la PN. Para poder desarrollar este objetivo es necesario establecer de forma clara y esquemática una gradación del nivel de calidad científica de las pruebas que respaldan las afirmaciones que se realizan y de la fuerza de las recomendaciones que se formulan. Hay varias metodologías para esto, pero en la actualidad las más respaldadas son el sistema propuesto por el Centro de Medicina Basada en pruebas científicas de la Universidad de Oxford (CEBM, puede consultarse en <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>) y el sistema GRADE, que es el más recientemente propuesto por un grupo de expertos internacionales en metodología, epidemiología y clínicos, (muchos de ellos procedentes de las organizaciones que han propuesto otros sistemas). Este sistema puede consultarse en [http://www.papps.org/upload/file/clasificacion\\_calidadevidencia\\_fuerza.pdf](http://www.papps.org/upload/file/clasificacion_calidadevidencia_fuerza.pdf).

La propuesta del grupo POLINA es clasificar el nivel de calidad de la prueba científica que respalda las afirmaciones realizadas utilizando el cuadro siguiente obtenido del CEBM (anexo 1), ya que es uno de los más exhaustivos y considera también en detalle los diferentes tipos de estudio (etiología, diagnóstico, tratamiento, prevención, efectos adversos, pronóstico, análisis económicos y análisis de decisiones). Las recomendaciones formuladas se clasificarán utilizando un esquema similar al que propone GRADE en recomendaciones fuertes o 1 (suponen un nivel de calidad de la prueba científica que respalda la recomendación 1) o débiles o 2 (niveles de calidad 2, 3, 4 y 5). El grado de recomendación implicaría lo siguiente:



---

Grado Recomendación	Pacientes/cuidadores	Clínicos	Gestores/Planificadores
1	La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
2	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellos no	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

---

---

# Listado de acrónimos

AAS: ácido acetil salicílico.

CdV: calidad de vida

CENS: cirugía endoscópica nasosinusal.

EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por AAS.

EVA: escala visual analógica.

FINM: flujo inspiratorio nasal máximo.

FQ: fibrosis quística.

HLA: (Human Leucocyte Antigen) -Región genética del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC).

L-ASA: acetil salicilato de lisina.

ON: óxido nítrico.

ONn: óxido nítrico nasal

PN: pólipos nasales/poliposis nasal.

RA: rinometría acústica.

RNM: rinomanometría.

RM: resonancia magnética.

RSC: rinosinusitis crónica.

TC: tomografía computarizada.

# 1. Epidemiología

## 1.1 Introducción

A la hora de abordar la epidemiología de la PN es importante tener en cuenta dos aspectos que ocasionan que la prevalencia exacta de esta entidad sea todavía desconocida. En primer lugar, que se dispone aún de un número insuficiente de estudios epidemiológicos. En segundo lugar, que los resultados de estos estudios difieren de forma importante en función de los mecanismos de selección de la población estudiada y de los métodos diagnósticos utilizados. En la presente revisión se actualiza el tema y se analizan los principales factores implicados.

## Estudios de prevalencia de la PN

En líneas generales se pueden dividir los diferentes estudios en dos grandes grupos. Aquellos que emplean cuestionarios y los que utilizan la endoscopia nasal como método para evidenciar la presencia de PN. Según la guía EP<sup>3</sup>OS [1] la endoscopia nasal es un requisito para precisar de forma más aproximada los valores de prevalencia de la PN, de tal manera que aquellos trabajos basados en cuestionarios podrían sobreestimar la prevalencia de la patología estudiada [1].

En este sentido, los trabajos clásicos realizados por Larsen y Tos en cadáveres permiten apreciar la diferente prevalencia de PN encontrada en función del método exploratorio empleado. De este modo, la prevalencia fue del 2% cuando el método empleado fue la rinoscopia anterior [2]. Cuando se realizó la resección del bloque naso-etmoidal completo, se encontró una prevalencia del 26% (5 de 19 cadáveres) [3]. Finalmente en un tercer estudio donde se combinaba la endoscopia con la cirugía endoscópica sinusal, la prevalencia ascendió al 32% [4]. Es necesario tener en cuenta que la edad media de los pacientes en estos tres estudios basados en autopsias osciló entre 70 y 79 años.

Las cifras de prevalencia que aparecen en la literatura médica oscilan, en función de los estudios consultados, entre un 0,2% y un 5,6% (5-10), dependiendo lógicamente del criterio diagnóstico empleado. En la Tabla 1.1 se presentan los resultados obtenidos en diferentes estudios, para ilustrar la variabilidad de los mismos.

Tabla 1.1. Prevalencia de la PN.

Autor	Año	Prevalencia	Método
Settipane [14]	1977	4,2%	Revisión de historias clínicas
Portenko [7]	1989	1,3%-5,6%	Cuestionario
Ming YG [9]	1996	0,5%	Endoscopia nasal
Hedman [5]	1999	4,3%	Cuestionario
Johansson [8]	2003	2,7%	Endoscopia nasal
Klossek [6]	2005	2,1%	Cuestionario-algoritmo específico

### *Estudios mediante cuestionario*

En un estudio realizado en Finlandia en adultos a los que se remitió un cuestionario por correo, Hedman y cols [5] encuentran una prevalencia del 4,3% (IC 95%: 2,8-5,8%). Por su parte, Klossek y cols [6], en Francia, empleando un cuestionario/algoritmo validado en 10.033 personas describen una prevalencia del 2,1% (IC 95% 1,83-2,39%), con un claro aumento de la prevalencia de la enfermedad con la edad. Portenko y cols (7), en 6.748 aspirantes a ORL a los que se les pasaba un cuestionario sobre PN encuentran una prevalencia del 1,3% (5,6% en la población rural).

### *Estudios mediante endoscopia nasal*

Estos estudios tienen la ventaja de que permiten la observación directa de los pólipos, proporcionando así unas cifras más fiables. El problema fundamental que presentan es que no se pueden realizar en muestras poblacionales amplias.

En un estudio realizado en una población de Suecia, Johansson y cols [8] encuentran una prevalencia del 2,7%, con una incidencia de 2,2 varones por cada mujer y un incremento de la prevalencia con la edad, llegando a ser del 5% en los mayores de 60 años. Por su parte en un estudio realizado a escala nacional en Corea del Sur, Min y cols [9], encuentran una prevalencia del 0,5%.

En 211 adultos con FQ, Hadfield y cols encuentran, mediante endoscopia, un 37% de poliposis nasal [10].

### Estudios de incidencia

Larsen y Tos [11] estiman una incidencia de 0,86/1.000 habitantes/año en varones y de 0,39/1.000 habitantes/año en mujeres. Por otro lado Davidsson y Hellquist [12] estiman una incidencia cruda de 0,43/1.000 en pacientes remitidos para polipectomía.

Drake-Lee (14) estima que entre un 0,2% y un 1% de la población desarrollará PN en algún momento de su vida.

### Otros estudios

Por su parte, Settipane y Chafee [14], en un estudio realizado en 1977, encuentran un 4,2% de PN en 5.000 pacientes de hospitales y clínicas de alergia.

## 1.3 Influencia del sexo y de la edad

En líneas generales se ha observado una mayor prevalencia de varones en los estudios de PN. En el estudio referido de incidencia de PN sintomática, Larsen y Tos [11], encuentran prácticamente el doble de incidencia de PN en los varones que en las mujeres. Por su parte, Rugina y cols [15], en un trabajo publicado en el año 2001 observan una relación varones/mujeres de 1,69/1. Esta tendencia también es apreciada por Johansson [8], quien encuentra una relación 2,2/1. En un estudio realizado mediante cuestionario enviado por correo a 900 pacientes a los que se les había realizado una polipectomía, Collins y cols [16] encuentran una proporción 2/1 entre varones y mujeres. En dos de los trabajos publicados no se aprecia esta tendencia; Settipane [14] no encuentra diferencias entre sexos y Klossek [6] encuentra una mayor frecuencia de PN en mujeres, si bien este dato no presentó significación estadística.

La PN se desarrolla fundamentalmente en la edad media de la vida, presentando un pico de máxima incidencia entre la cuarta y quinta décadas de la vida [1]. Este cuadro es muy poco frecuente en la edad pediátrica. Settipane [14] estima su prevalencia en niños en el 0,1%. Cabe recordar que el diagnóstico de una PN en un niño debe hacer pensar en la existencia de una patología más relevante, como la FQ.

En los diferentes estudios consultados para realizar el presente trabajo se observa que tanto la prevalencia como la incidencia de la PN se incrementan con la edad. Johansson [8] estima una prevalencia del 1% en menores de 40 años frente al 5% de los mayores de 60 años. Klossek (6) asimismo encuentra una prevalencia del 1,22% en el rango de edad de 18 a 24 años y del 2,47% en los mayores de 65 años. También estos datos son observados por Settipane [14], que encuentra unas cuatro veces más frecuencia de PN en pacientes asmáticos mayores de 40 años.

Larsen y Tos [11], en su trabajo sobre la incidencia de la PN sintomática, también encuentran un incremento de ésta en función de la edad. Así, la incidencia pasa de 0,86 a 1,68 casos /1.000 habitantes y año para los varones de entre 50 y 59 años y de 0,39 a 0,82 casos /1.000 habitantes y año para las mujeres de entre 50 y 59 años.

## Factores asociados a la poliposis nasal

Existen una serie de factores que se han relacionado con la PN. Estos factores o condiciones asociadas son: el tabaquismo, la alergia, el asma, la intolerancia a los AINEs y los factores genéticos.

### 1.4.1. Tabaquismo

En general, los diferentes estudios estiman que el tabaquismo se encuentra con menor frecuencia en los pacientes con PN que en la población general. Rugina [15], en un estudio prospectivo realizado en Francia, encuentra una prevalencia del tabaquismo del 15,5% en pacientes con PN frente al 35% de la población general. Del mismo modo, Toledano y cols [17] en un trabajo en población española publicado en 2008, describen un 25,5% de fumadores entre los pacientes con PN, frente al 38,9% de un grupo control de sujetos sanos, aunque no hallaron diferencias estadísticamente significativas.

### 1.4.2. Alergia

En cuanto al segundo de los factores asociados mencionado, la alergia, actualmente se encuentra en discusión su papel como causa de PN. Si bien se puede observar que muchos pacientes presentan pruebas cutáneas o determinación de IgE positivas, la relación entre ambas entidades no está aclarada de forma adecuada en la literatura. Settipane [14] refiere que la frecuencia de poliposis en pacientes con rinitis alérgica es baja: 1,5%. Frente a estos datos existen otros estudios que encuentran relación con la alergia. En un trabajo antiguo de 1933, Kern [18] encuentra PN en un 25,6% de pacientes con alergia frente al 3,9% de la población general. Klossek [6], por su parte, observa una mayor frecuencia de clínica alérgica en pacientes con PN que en la población general. También existen autores que revelan una mayor incidencia de alergia alimentaria en pacientes con poliposis [6,15], si bien estos datos no están confirmados.

En lo referente a la relación entre pruebas cutáneas positivas y PN se dispone de abundantes datos en la literatura médica. Crampette y cols [19] en un estudio multicéntrico desarrollado en Francia encuentran un 32,5% de pacientes con PN y pruebas cutáneas o IgE específica positivas. Settipane [14] observa un 55% de pruebas cutáneas positivas en 211 pacientes estudiados con PN. En su trabajo, Klossek [6] encuentra pruebas positivas en el 26,1% de 212 pacientes. Por su parte, Bonfils y cols [20] en un trabajo del año 2006 en el cual presentan resultados de dos estudios, el primero sobre 180 pacientes y el segundo sobre 74, notifican un 19,5% y un 16,2%, respectivamente, de pacientes con PN y Phadiatop positivo. Toledano y cols [17] encontraron un 47,9% de pacientes con rinitis alérgica de un total de 142 pacientes con PN frente a un 45,5% en el grupo control, observando en este caso una diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos grupos. En un estudio de 1983 realizado en 57 pacientes con PN, a los que se les realizaron diversas investigaciones alérgicas, Bunnang y cols [21] encuentran que el 96,5% de los pacientes presentaban respuestas positivas al menos en uno de los métodos empleados.

En un estudio realizado en 25 pacientes consecutivos con PN y 50 pacientes consecutivos con rinitis alérgica, Van

Lancker y cols [22] encontraron que el 72% y el 96%, respectivamente, de los pacientes presentaba sensibilización a aeroalérgenos perennes, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, mientras que el 84% y el 86%, respectivamente, estaban sensibilizados a aeroalérgenos estacionales, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas.

Muñoz del Castillo y cols [23] en un estudio realizado en España con 190 pacientes con PN y 190 sujetos sanos, encuentran que las pruebas cutáneas con una batería de 18 aeroalérgenos eran positivas en el 63,2% de los pacientes con PN, de los cuales más de la mitad estaban sensibilizados a más de dos aeroalérgenos, frente a un 31,1% de los controles. Por su parte, Sin y cols [24] evalúan la existencia de alergia mediante pruebas cutáneas y determinación de IgE específica en una población de 95 pacientes con PN, encontrando que, sobre la base de ambas pruebas, un 45,2% de la muestra se catalogó como alérgica, si bien las pruebas cutáneas fueron positivas en el 66,3% de los pacientes.

Por su parte, Pastorello y cols [25], en un estudio realizado en 90 pacientes a los que se les realizaba una polipectomía y en los que determinan la IgE específica en suero y secreción nasal frente a un panel de aeroalérgenos, encuentran IgE específica en el 38% de los sueros y en el 32% de las secreciones nasales (exclusivamente en secreciones nasales en el 11%). Asimismo, encuentran unos niveles de IgE sérica total significativamente más elevados que en una población de 50 controles.

También se ha postulado la posibilidad de que exista una producción local de IgE sin que se detecte en suero o mediante pruebas cutáneas [26]. Los autores de un metanálisis que incluía 9 estudios con 287 pacientes en los que se evaluaba la IgE específica sérica y en mucosa nasal encuentran un 19% de pacientes que presentan IgE nasal positiva, pero negativa a nivel sérico, por lo que sugieren que un porcentaje de los pacientes con PN puede presentar alergia local [27].

En 1979, Holopainen y cols [28] encuentran pruebas cutáneas positivas en 42/109 pacientes con PN (38,5%), de los cuales sólo en 23 eran concordantes con la historia clínica.

Asero y Bottazzi [29] realizan pruebas cutáneas con una batería amplia de aeroalérgenos y encuentran un 63% de pacientes con pruebas cutáneas positivas; los autores comparan las sensibilizaciones con una serie histórica propia de pacientes con alergia respiratorias y encuentran un mayor porcentaje de sensibilización a aeroalérgenos perennes, en particular *Dermatophagoides* y también a *Candida albicans*.

Por último, como se ha dicho, también se ha relacionado la PN con la alergia a los alimentos [30].

#### 1.4.3. Asma

El tercer factor asociado que se menciona es el asma. La relación entre los PN y el asma se puede valorar desde dos prismas diferentes; el porcentaje de pacientes con asma bronquial que desarrollan PN y aquellos pacientes diagnosticados de PN que, en su evolución, presentan asma. A continuación se presentan algunos estudios que ilustran la relación entre ambas entidades clínicas.

En un estudio realizado por Bonfils y cols [20] en el que se evalúa la relación del asma y la alergia en un grupo de 180 pacientes diagnosticados de PN mediante endoscopia y TC, se

observa un 48,6% de asmáticos y un 22,8% de pacientes con hiperreactividad bronquial entre los que presentaban pruebas cutáneas positivas y un 28,3% y 20%, respectivamente, en aquellos con pruebas cutáneas negativas.

En el mencionado estudio de Muñoz del Castillo y cols [23], los autores encuentran que un 48,9% de los pacientes con PN presenta asma frente a un 2,6% de los controles.

En un análisis de los 38 pacientes del estudio epidemiológico realizado en Skovde y diagnosticados de PN mediante fibroscopia, Johansson y cols [31], encuentran que un tercio de los pacientes respondía positivamente a la pregunta de si habían presentado ataques de asma o de dificultad respiratoria acompañada de sibilancias en el último año.

En el estudio citado de Collins y cols [16], los autores encuentran un porcentaje de asma del 36%, que es estadísticamente más frecuente en las mujeres (46%) que en los varones (31%).

En un estudio realizado en 342 pacientes con asma, los investigadores observaron que el 9% padecía PN y que la presencia de esta entidad se asociaba con una mayor gravedad del asma [32].

En 1977 se realizó un estudio retrospectivo sobre 445 pacientes con poliposis nasal, resultando que el 21% de los mismos padecía asma. Aunque la PN se observó en el doble de varones que de mujeres, éstas presentaban el doble de posibilidades de padecer asma [33].

También se ha determinado la hiperreactividad bronquial (HRB) en los pacientes con PN. En un estudio realizado en 122 pacientes con PN a los que se les realizó una prueba de metacolina, los investigadores encuentran que el 35% de los pacientes presentaba HRB [34].

#### 1.4.4. Intolerancia a los AINES

La relación entre la PN y la intolerancia a los AINES es bien conocida en la práctica clínica diaria. Asimismo en la literatura están publicados varios trabajos que nos ilustran de forma cuantitativa esta relación. Settignano [14] encuentra un 14,2% de pacientes con PN que presentaban intolerancia a los AINES. Cifras algo más elevadas aparecen en los trabajos de Crampette [19]: 31%, Klossek [6]: 20,3% y Toledano [17]: 26,7%.

Por su parte Bonfils y cols [20] en un estudio ya citado previamente, encuentra valores más bajos de relación entre la PN y la intolerancia a AINES, 8,5% en pacientes con pruebas cutáneas positivas y 4,8% en aquellos con pruebas cutáneas negativas.

#### 1.4.5. Factores genético-hereditarios

Finalmente nos referiremos a la relación existente entre la PN con factores genético-hereditarios. En lo referente a la asociación familiar aparecen dos estudios que encuentran antecedentes familiares en pacientes con PN. Rugina y cols (15) refieren que un 52,7% de un total de 224 pacientes con PN referían antecedentes familiares en las últimas tres generaciones. Por su parte, Greisner y cols (35) encuentra un 14% de antecedentes familiares en 50 pacientes con PN. En contraposición a lo referido anteriormente, estudios con gemelos homocigóticos realizados por Lockey (36) en 1973 no encuentran gran concordancia.

En un estudio realizado con 99 miembros de una familia francesa en la que el 19,7% de los miembros presentaba PN, Delagrang y cols (37) deducen un patrón de herencia autosómica recesiva.

En la Tabla 1.2 se muestran las asociaciones que hemos encontrado en la literatura entre diferentes antígenos del complejo HLA y la PN.

Tabla 1.2. Relación entre PN y HLA.

Autor	HLA	Riesgo
Luxemberg [39]	HLA-A74	Aumentado
Molnar Gabor [40]	HLA-DR7-DQB1*0202 HLA-DR7-DQA1*0201	2-3 veces
Fajardo-Dolci [38]	HLA-DQB1*0202 HLA-DQA1*0201	5,5 veces

### Puntos clave

- Se desconoce la prevalencia exacta de la PN. Los valores que aparecen en la literatura médica oscilan entre el 0,2 y el 5,6% y resulta de gran importancia el método diagnóstico empleado.
- Los estudios epidemiológicos realizados mediante cuestionario indican una prevalencia entre el 2,1 y el 5,6%. En los estudios realizados mediante endoscopia nasal la prevalencia es algo menor, entre el 0,5 y el 2,7%. En ambos casos se ha visto un incremento con la edad.
- La incidencia es algo superior en varones y entre la cuarta y quinta décadas de la vida.
- No se ha demostrado relación entre PN y tabaquismo.
- No está aclarada la relación entre PN y alergia.
- La hiperreactividad bronquial y el asma son frecuentes (21-48%) en pacientes con PN. Esta asociación aumenta en pacientes con intolerancia a los AINEs.
- Los factores genético-hereditarios de la PN están por determinar. Los distintos estudios indican resultados discordantes.

## 2. Fisiopatología

### 2.1. Concepto de poliposis nasosinusal

En la actualidad se considera a la PN una forma clínica bilateral e idiopática de RSC (Figura 2.1), grupo heterogéneo de enfermedades con diferentes etiologías y distintos mecanismos etiopatogénicos [41,42]. En algunos casos la RSC y la PN pueden representar estadios diferentes de la misma enfermedad.

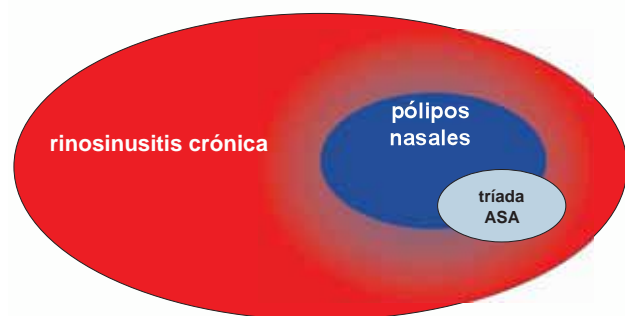


Figura 2.1. La PN es un subtipo clínico de rinosinusitis crónica (ASA: asma, rinosinusitis crónica e intolerancia a los AINEs).

La PN se define como un proceso inflamatorio crónico de la mucosa de las fosas nasales y los senos paranasales, de etiología aún desconocida, en el que parecen desempeñar un papel importante los eosinófilos, y que conduce a la formación de pólipos edematosos bilaterales benignos desde los senos paranasales, fundamentalmente etmoidales, hacia la cavidad nasal [43]. La infección bacteriana no parece ser un factor significativo en la etiología de la PN. El papel de la alergia no está aclarado [44, 45].

### 2.2 Histopatología

Histopatológicamente los pólipos están constituidos por un epitelio generalmente ciliado, aunque también hay epitelio escamoso, una membrana basal engrosada y un estroma laxo, con escasas estructuras vasculares y glandulares, y ausencia de

elementos nerviosos y de tejido conjuntivo. Es característica la presencia en el estroma de un intenso infiltrado de células inflamatorias, con predominio de eosinófilos (Figura 2.2), a diferencia de otros pólipos secundarios en los que predominan los neutrófilos u otras células características del proceso patológico.

La PN bilateral eosinofílica se asocia frecuentemente al asma no alérgico y, en algunos pacientes, a la intolerancia a los AINEs constituyendo la llamada triada ASA, también conocida como síndrome de Widal o de Samter (PN, asma e intolerancia a los AINEs), o EREA que es una forma clínica más grave y recidivante de PN.

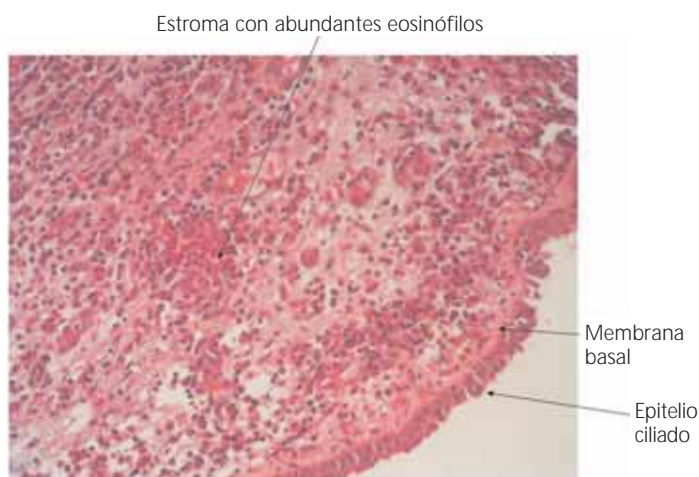


Figura 2.2. Etiopatogenia de la poliposis nasal.

### Mecanismos fisiopatológicos

La PN es una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida con una fisiopatología multifactorial en la que probablemente varios factores pueden actuar en un mismo paciente. En los últimos años se han producido un gran avance en el estudio de los diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo y persistencia del crecimiento polipoideo de la mucosa nasosinusal, algunos de los cuales serán tratados en este capítulo (Tabla 2.1).

Tabla 2.1. Mecanismos fisiopatológicos de PN

- Disminución de la permeabilidad del complejo ostiomeatal
- Alteraciones en la producción de mucinas
- Inflamación y mediadores inflamatorios
- Alteraciones del remodelado tisular
- Disfunción del epitelio nasal
- Alergia
- Alteraciones de la inmunidad innata
- IgE y *Staphylococcus aureus*
- Biofilms bacterianos
- Hongos
- Eicosanoides
- Enfermedad respiratoria exacerbada por Aspirina® (AERD)
- Óxido nítrico
- Factores genéticos

### 2.3.1. Patrón de expresión de mucinas

El aclaramiento mucociliar y la permeabilidad del complejo ostiomeatal son los dos principales factores que permiten un funcionamiento fisiológico de los senos paranasales. En la RSC y la PN existe una hipersecreción e hiperviscosidad mucosa que dificultan el aclaramiento mucociliar junto a una inflamación de la mucosa y cambios histológicos que tienden a la cronicidad. Las mucinas (MUC) son el componente principal del moco y el que le confiere sus propiedades viscoelásticas. La PN, la RSC, la FQ y el asma presentan patrones alterados de expresión de mucinas diferentes. El estudio de estos patrones alterados nos puede ayudar a realizar un diagnóstico diferencial. Así en la PN existe un aumento en la expresión de MUC1, MUC2, MUC5A y MUC8; mientras que en la RSC existe un aumento en la expresión de MUC5B, MUC8 [46].

### 2.3.2. Inflamación y mediadores inflamatorios

El estudio de los mediadores inflamatorios es fundamental para mejorar el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la PN y para poder diferenciar entre RSC con PN, FQ con PN y RSC sin PN [47].

El principal factor responsable de la formación del pólipo es la inflamación eosinofílica persistente de la mucosa nasosinusal. Otro de los hallazgos característicos de la PN es la presencia de abundantes linfocitos T de memoria activados (CD3<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>) con un fenotipo mixto Th1/Th2 [48] con producción de IL-5 (Th2) e IFN- $\beta$  (Th1); y una reducción en la expresión de FOXP3 (factor de transmisión de señales relacionado con las células Treg) y TGF- $\beta$ 1 (factor beta1 transformador del crecimiento), citocina producida por las células Treg e implicada en la remodelación bronquial, lo que se traduce en una disminución de la actividad de las células T reguladoras (Treg) que conduce a un aumento en la expresión de T-bet (factor de transmisión de señales relacionado con las respuestas Th1) y GATA-3 (factor de transmisión de señales relacionado con las respuestas Th2). Por el contrario, la RSC sin PN se caracteriza por presentar elevados niveles de TGF- $\beta$ 1 e IFN- $\beta$  (citoquina producida por las células Th1) [49].

La IL-5 es fundamental, además, en el reclutamiento,

activación y maduración del eosinófilo, así como en la inhibición de su apoptosis [50]. La eotaxina y RANTES son claves también en el reclutamiento y activación de los eosinófilos. Los eosinófilos activados liberan mediadores proinflamatorios vasoactivos y citotóxicos como la proteína catiónica del eosinófilo (ECP), la proteína básica principal (MBP), la peroxidasa del eosinófilo (EPO) y la neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN). El grado de inflamación eosinofílica se correlaciona intensamente con los niveles de ECP y de IL-5. La forma clínica de PN con niveles más elevados de ECP es la PN con asma no alérgica e intolerancia cruzada a los AINES.

La RSC con PN presenta un patrón inflamatorio Th2 con concentraciones elevadas de IL-5, eotaxina, ECP e IgE, mientras que la RSC sin PN presenta un patrón inflamatorio Th1 con niveles elevados de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y de TGF- $\alpha$  [47]. Las principales diferencias en los mediadores inflamatorios entre RSC con y sin PN se exponen en la Tabla 2.2.

Es muy probable que en un futuro próximo puedan diferenciarse subgrupos dentro de la RSC con PN como las asociadas al asma o a la enfermedad respiratoria exacerbada por Aspirina® AERD [47].

Tabla 2.2. Diferencias inflamatorias entre RSC con y sin PN

RSC sin pólipos	RSC con pólipos
Secreción nasal: CD3, CD25, CD68, Neutrófilos	Secreción nasal: CD3, CD25, CD138, CD68 Neutrófilos, eosinófilos IL-5-eotaxina, ECP
IFN- $\gamma$ $\uparrow$ , TGF- $\beta$ $\uparrow$ , IL-1 FOXP3, colágeno $\uparrow$	TGF- $\gamma$ $\downarrow$ , IgE, MMP $\uparrow$ , GATA-3 $\uparrow$ , T-bet $\uparrow$ , FOXP3 $\downarrow$
Mucosa: Neutrófilos y fibroblastos	Mucosa Eosinófilos, células T y células B

### 2.3.3. Remodelado tisular

Uno de los mecanismos etiopatogénicos propuestos es la existencia de una alteración de las funciones de remodelación tisular, lo que provocaría una defectuosa reparación-fibrosis de la matriz extracelular (MEC). La citocina TGF- $\alpha$ 1 es un importante factor inmunomodulador y de inicio del proceso de remodelación, que interviene en la formación de la MEC favoreciendo la producción y depósito de proteínas extracelulares, e inhibiendo la síntesis de proteinasas como las metaloproteiniasas de la matriz (MPM), que actúan degradando la MEC. El TGF- $\alpha$  también desempeña funciones reguladoras, suprimiendo la activación de células T y la síntesis de anticuerpos por las células B.

Los pacientes con RSC con PN presentan concentraciones bajas de TGF- $\alpha$ 1 en la mucosa, mientras que en los sujetos con RSC sin PN la concentración de TGF- $\alpha$ 1 es superior a la de los controles sanos (Tabla 2.2). Esta disminución del TGF- $\alpha$  con-



duce a una disminución de las funciones T reguladoras y a una disminución de la producción de componentes del ECM.

### 2.3.4. Disfunción del epitelio nasal

Estudios recientes sugieren la hipótesis de que la RSC con y sin PN puede ser la causa, al menos en parte, de una disfunción del epitelio nasal en su función como mediador y regulador de la respuesta inmune e inflamatoria. Estos estudios han comprobado que las células epiteliales intervienen en la regulación de las células dendríticas, células T y células B, además de realizar funciones barrera frente a agentes externos e intervenir en la inmunidad innata [52].

### 2.3.5. Alergia

La incidencia de atopía en pacientes con PN según los diferentes estudios puede abarcar desde un 10% a un 96,5% [21,23,33,53]. Aunque los pacientes presentan con frecuencia pruebas intraepidérmicas (*prick-test*) positivas frente a aeroalérgenos, el papel potencial de la hipersensibilidad mediada por IgE en la formación de la PN es tema de discusión en la actualidad. Algunos autores han sugerido la existencia de una respuesta alérgica local con presencia de IgE específica solo en la mucosa y no en sangre periférica [54].

A pesar de no existir pruebas de la existencia de una relación causal clara entre la alergia y PN, la alergia respiratoria (rinitis y/o asma) en estos pacientes es un factor que en numerosas ocasiones se asocia a formas graves de la PN y contribuye al agravamiento de la CdV de los pacientes; por lo que necesita ser correctamente diagnosticado y tratado para mejorar la probabilidad de éxito del tratamiento de la PN [55].

### 2.3.6. Inmunidad innata

Uno de los mecanismos fisiopatológicos propuestos más recientemente es la existencia de un déficit de la inmunidad innata que podrían favorecer la colonización microbiana y el desarrollo de una respuesta inmune anormal [56]. Los principales componentes de la inmunidad innata incluyen: los péptidos antimicrobianos humanos (AMP), como las defensinas y las catelicidinas, los receptores del reconocimiento de patógenos, como los receptores de tipo TOLL (*toll-like receptors*; TLR), y la vía alternativa del complemento. Los pacientes con RSC con PN presentan una menor expresión de genes de la inmunidad innata (incluidos *TLR-9* y *beta defensina humana 2*) que los pacientes con RSC sin PN y los controles sanos [56].

El conocimiento de las funciones defensivas de los AMP, que actúan atacando estructuras esenciales del microorganismo que le son muy difíciles de sustituir, abre el camino para la aplicación de nuevos tratamientos con un menor desarrollo de resistencia que el que presentan los antibióticos químicos (57-59).

### 2.3.7. IgE y *Staphylococcus aureus*

El *Staphylococcus aureus* coloniza frecuentemente la mucosa nasal del meato medio de los pacientes con PN y puede liberar superantígenos que interfieren con las células T y B locales [60]. Las tasas de colonización más altas se suelen

detectar en pacientes con PN y asma o PN e intolerancia a los AINEs [61]. Un hallazgo característico de la PN es la síntesis local de IgE multiclonal e IgE específica frente a enterotoxinas del *Staphylococcus aureus* (sIgE-SAE) [54,62-65], que se relacionan con el grado de inflamación eosinofílica [54].

Las SAE clásicas pueden actuar como alérgenos convencionales y como superantígenos, especialmente la toxina del síndrome del shock tóxico (TSST)-1 y la proteína estafilocócica A (SPA). Los superantígenos son capaces de activar directamente a la célula T uniéndose a la cadena variable beta del receptor de la célula T (TCR), provocando una fuerte respuesta primaria con activación policlonal de linfocitos e hipergamaglobulinemia muy superior a la producida por los antígenos convencionales [66] (Figura 2.3).

Los pacientes con PN con sIgE-SAE presentan formas más graves de la enfermedad, tanto a nivel local como sistémico, con una mayor inflamación eosinofílica y una mayor asociación a asma y/o intolerancia a AINEs [54]. Ello es debido a que las SAE amplifican la inflamación eosinofílica en la RSC con PN y pueden disminuir el efecto terapéutico de los corticoides, alterando la sensibilidad y expresión del receptor beta de los glucocorticoides [67]. Todo ello abre el campo para nuevos enfoques terapéuticos, aún en fase de prueba, principalmente en las formas graves de PN asociada a asma bronquial y en la PN recurrente. Entre las nuevas opciones terapéuticas cabría destacar el tratamiento con anti-IL-5 [68], anti-IgE y tratamientos antibióticos; estos últimos han demostrado su eficacia en la dermatitis atópica grave con colonización estafilocócica [69].

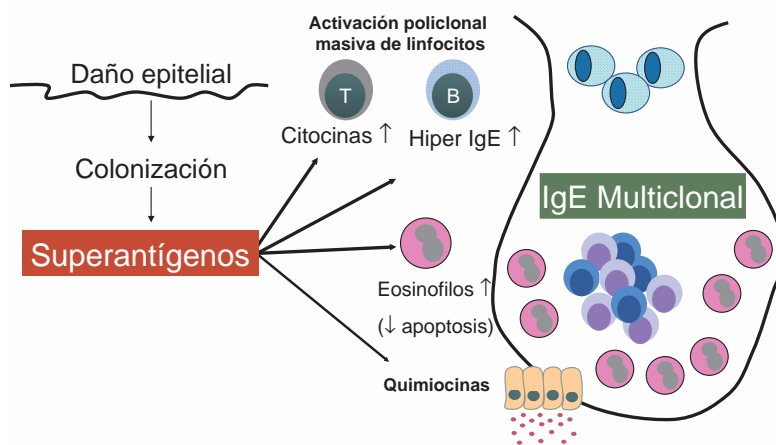


Figura 2.3. Papel de los superantígenos del *Staphylococcus aureus* en la PN.

### 2.3.8. Biofilms

Los biofilms son complejas organizaciones de bacterias que se desarrollan agrupadas en una matriz de exopolisacáridos adherida a una superficie viva o inerte. El biofilm aísla a las bacterias del medio en el que viven, facilita la comunicación bacteria a bacteria, reduce la accesibilidad del sistema inmuni-

tario e impide la fagocitosis. Además, las bacterias del biofilm son extraordinariamente resistentes a los antibióticos, dado que éstos sólo alcanzan las capas más externas del mismo. Están implicados en numerosas infecciones humanas y existen evidencias progresivas de su papel en la RSC [70].

Muchas bacterias patógenas habituales colonizan la superficie mucosa lesionada de la RSC y la PN formando biofilms. No son un agente etiológico primario en la PN, pero sí un factor que contribuye de manera significativa añadiendo más inflamación [71]. Clínicamente los casos de PN con presencia de biofilms se correlacionan con formas más graves de la enfermedad y con peor evolución postoperatoria [72].

### 2.3.9. Hongos

El papel de la infección fúngica en la PN es controvertido dado que su demostración es difícil debido principalmente a la ubicuidad de las esporas. Se basa en la similitud histológica entre la aspergilosis broncopulmonar alérgica y la rinosinusitis fúngica alérgica. La rinosinusitis de los senos maxilares por *Aspergillus* fue descrita por Millar en 1981 y Katzenstein, en 1983 que describieron la presencia de grupos de eosinófilos necróticos, cristales de Charcot-Leyden e hifas fúngicas no invasivas, en la mucina sinusal de pacientes afectados de sinusitis crónica, [73,74], denominándola rinosinusitis alérgica por *Aspergillus*. Más tarde, Robson propuso el nombre de sinusitis fúngica alérgica [75].

Para estos autores se trataba de una patología mediada por IgE, en respuesta a diversos hongos, presentes en la mucina eosinofílica sinusal. La teoría se apoyaba en la observación de IgE específica en los cultivos. Actualmente, la hipótesis más aceptada excluye el factor alérgico y propone la denominación de sinusitis fúngica eosinofílica [76,77] y se apoya en el hecho de la negatividad de las pruebas cutáneas en muchos pacientes afectados de RSC con hongos demostrados en moco nasal. De hecho, la cuantificación de la IgE específica fúngica no difiere entre pacientes con RSC y sujetos sanos. Esta contradicción se intenta explicar mediante la importancia de la IgE local en ausencia de IgE sistémica [78].

### 2.3.10. Eicosanoides y enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (AERD)

Una de las formas de PN más graves, recidivantes y resistentes al tratamiento lo constituye la recientemente denominada EREA, que asocia RSC (con PN en el 80-90% de los casos), intolerancia cruzada a los AINEs y asma, conocida anteriormente como tríada ASA [79,80]. Los pacientes con PN e intolerancia a los AINEs presentan una intensa eosinofilia tisular con niveles muy elevados de ECP [44,81] y de citocinas relacionadas con la activación del eosinófilo y su supervivencia (IL-5, GMC-SF, RANTES, eotaxina) [82-84]. El déficit de producción local de ciclooxigenasa-2 (COX-2) y prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) parece ser el factor desencadenante del desarrollo de una inflamación eosinofílica grave principalmente en pacientes con intolerancia a los AINEs [85-88].

La producción de leucotrienos cisteinílicos (cysLT) se correlaciona con el grado de eosinofilia tisular y de producción de ECP; y no con la intolerancia a los AINEs [51]; algunos estudios no encuentran diferencias en la liberación de leu-

cotrienos C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>) ni en la producción de COX y lipooxigenasas (LO) entre pacientes con y sin intolerancia cruzada a los AINEs [88,89], mientras que otros detectan incrementos de 5-LO y LTC<sub>4</sub>-sintasa, cisLT y receptores de cisLT<sub>1</sub> en el tejido de PN de pacientes con intolerancia a los AINEs [90-93].

### 2.3.11. Óxido nítrico

Los pacientes con PN presentan en el epitelio un aumento de la expresión de la sintasa inducible del óxido nítrico (iNOS), especialmente los pacientes con asma y EREA [94]. En la actualidad se está evaluando el papel que tiene el óxido nítrico en la formación de los PN y su posible utilidad diagnóstica [95].

### 2.3.12. Factores genéticos

Las alteraciones en el metabolismo de los eicosanoides presentes en los pacientes con tríada ASA parecen indicar que puede haber una base genética en algunos casos de PN. No tenemos actualmente un conocimiento suficiente sobre el posible origen genético de la PN, pero sí se han constatado unos hechos que indican que en ciertos pacientes ello es posible [42]. Así, los antecedentes familiares están presentes en algunos pacientes (ver epidemiología). Además, estudios genéticos han revelado correlaciones entre ciertos alelos HLA y la PN: En los pacientes con HLA-DR7-DQA1\*0201 y HLA-DR7-DQB1\*0202 la incidencia de PN es el triple de la población general [40]. Es también significativa la existencia de un factor racial, ya que la elevada eosinofilia tisular de la PN es típica de la raza caucásica, sin embargo en China la PN no es eosinofílica [96].

Estudios realizados con *microarrays*, que monitorizan la expresión simultánea de miles de genes, han demostrado expresiones genéticas alteradas de numerosos procesos celulares en pacientes con PN. Los genes identificados como potencialmente patógenos se pueden clasificar en cuatro grupos sobre la base de sus roles biológicos: a) genes implicados en el crecimiento y desarrollo; b) genes que codifican citocinas; c) genes con funciones inmunes y; d) genes con otras funciones desconocidas [97]. Probablemente en el futuro estas alteraciones serán fundamentales para las nuevas terapias de la PN.

## 2.4. Pólipos nasales secundarios. Pólipos nasales en la fibrosis quística

Diversas enfermedades multisistémicas y algunas enfermedades nasosinusales pueden expresarse como una PN. El estudio del infiltrado inflamatorio del pólipo es fundamental para establecer el diagnóstico diferencial y la etiopatogenia [98] (Tabla 2.3).

Exceptuando el pólipo antrocoanal o de Killian, que es una forma unilateral idiopática pero con infiltrado inflamatorio neutrófilo, los pólipos unilaterales son secundarios y satélites a otras patologías nasales, con especial significado clínico los que acompañan a los tumores benignos y malignos nasosinusales.

Los pólipos bilaterales no eosinofílicos pueden manifestarse en:

Tabla 2.3. Diagnóstico diferencial de los PN según el infiltrado inflamatorio predominante

Eosinófilo	Neutrófilo	Otros
Rinitis alérgica	Bacterias	Virus
Sinusitis fúngica alérgica	DCP	E. granulomatosas (wegener, TBC, sarcoidosis)
RSC eosinofílica	Fibrosis quística	Vasculitis (lupus, Churg-Strauss)
Rinitis no alérgica	Cuerpo extraño	Penfigoide
Poliposis nasal		
Tríada ASA		

Abreviaturas: RSC, rinosinusitis crónica; DCP, discinesia ciliar primaria.

**A. La FQ:** El diagnóstico diferencial se plantea en casos con PN en la infancia. El 20% de los paciente afectados de FQ desarrollan PN, pero en estos pacientes son diferentes de los

pacientes que sólo tienen PN. En la FQ predomina la infiltración por neutrófilos y hay un incremento en la expresión de otras interleucinas: IL-8 y sobre todo IL-9, que parece ser la responsable de la sobreproducción de moco. Clínicamente son comunes el mucopiocele y pseudomucocele de seno maxilar.

**B. La discinesia ciliar primaria.** Son pólipos secundarios a infección crónica, con predominio de neutrófilos, en pacientes con bronquiectasias, esterilidad masculina y, en el 50% de los casos, *situs inversus*.

**C. Enfermedades granulomatosas inflamatorias:** enfermedad de Wegener, sarcoidosis, síndrome de Churg-Strauss. Se manifiestan como una rinosinusitis costrosa y destructiva. La infiltración inflamatoria será distinta en cada etiología, pero la evolución clínica y las pruebas complementarias determinarán el diagnóstico.

**D. Enfermedades granulomatosas infecciosas:** infecciones fúngicas, infecciones por micobacterias, rinoscleroma. La clínica y la histopatología establecerán el diagnóstico.

**E. Enfermedades granulomatosas neoplásicas:** linfoma nasal T-NK. La progresión de la enfermedad y la biopsia son definitivas para el diagnóstico diferencial.

## Puntos clave

- La PN es una forma clínica, bilateral, idiopática y eosinofílica de RSC.
- Histopatológicamente los PN están constituidos por: un epitelio generalmente ciliado, una membrana basal engrosada, un estroma laxo con escasas estructuras vasculares y glandulares, y ausencia de elementos nerviosos y de tejido conjuntivo.
- Es característica la presencia en el estroma de un intenso infiltrado de células inflamatorias, con predominio de los eosinófilos.
- La PN eosinofílica se asocia frecuentemente a asma no alérgico, e intolerancia a los AINEs.
- La infección no es un agente etiológico primario en la PN, pero bajo la forma de biofilms, sí es un factor que contribuye de manera significativa al aumento de la inflamación y la gravedad del proceso.
- Diversas enfermedades multisistémicas y algunas enfermedades nasosinuales pueden expresarse como una PN.
- Estudios realizados con *microarrays* que monitorizan la expresión simultánea de miles de genes, han demostrado expresiones genéticas alteradas en numerosos procesos celulares en los pacientes con PN.
- La PN es una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida con una fisiopatología multifactorial.
- El estudio de los patrones alterados de las mucinas y de los mediadores inflamatorios nos permite diferenciar entre RSC, PN y FQ.
- A pesar de no existir evidencias de la relación entre la alergia y PN, la atopía se asocia en ocasiones a formas graves de la PN.
- En la PN se ha descrito la existencia de un déficit de la inmunidad innata que podrían favorecer la colonización microbiana y el desarrollo de una respuesta inmune anormal. Este conocimiento ha abierto el camino para investigar nuevos tratamientos antimicrobianos.
- Uno de los mecanismos fisiopatológicos más importantes es la producción de anticuerpos IgE policlonales frente a enterotoxinas del *Staphylococcus aureus*, que se asocia a las formas de PN más graves.

# 3. Aspectos clínicos y de calidad de vida

## 3.1 Clínica

La historia clínica es esencial ya que el síntoma principal que el paciente refiera ayudará a definir el problema, valorar su gravedad y afectación en la CdV, establecer el tratamiento más adecuado y la respuesta al mismo, y determinar enfermedades asociadas. De ellas la más importante es el asma y la intolerancia a AINEs, como se comenta con más detalle en los capítulos 2 y 5. Puede asociarse además a episodios de rinosinusitis aguda, otitis media e hipertrofia adenoidea.

## 3.2 Evaluación de los síntomas

Durante la última década se ha prestado atención no sólo a la clínica sino también a sus efectos sobre la CdV del paciente [99, 100].

La evaluación de los síntomas la llevaremos a cabo atendiendo a dos características, la intensidad y la duración. En estudios de CdV se ha visto que afecta más la duración que la intensidad de los síntomas. Podemos evaluar la intensidad mediante escalas semi-cuantitativas que asignan valores más o menos arbitrarios a cada uno de los síntomas (rinorrea, estornudos, obstrucción nasal) o todos los síntomas de forma global (p. Ej. 0: no síntomas, 1: síntomas ligeros, 2: síntomas moderados que no interfieren actividades diarias ni ocio, y 3: síntomas intensos que afectan a la actividad diaria y/o al sueño).

También podemos usar la EVA. En ellas el paciente evalúa sus molestias de forma global o cada síntoma en una línea de 0 al 10 cm siendo: ninguna molestia 0 y 10 la peor molestia imaginable. Según los valores obtenidos podemos clasificar la enfermedad en leve (EVA 0-3), moderada (EVA > 3-7) y grave (EVA > 7-10) [1].

Se ha intentado evaluar la relevancia de los síntomas de la RSC/PN para poder discriminar entre diferentes grados de la enfermedad, evaluando la validez de las puntuaciones en un mismo paciente (intraindividual y longitudinal) y entre pacientes diferentes (interindividual y transversal). Últimamente, el desarrollo de cuestionarios de evaluación de la CdV ha permitido que se diseñen instrumentos más específicos y válidos. Con ellos se puede determinar o bien el estado general de salud [101] o bien la afectación específica de una enfermedad [102].

## 3.3 Obstrucción nasal

Es una sensación subjetiva dependiente no solo del tamaño de la cavidad nasal sino también de la percepción de enfriamiento del epitelio nasal cuando atraviesa el aire durante la inspiración. Por tanto, es un dato subjetivo y propio de cada individuo. En la interpretación de la obstrucción/congestión nasal por parte del paciente nos podemos encontrar desde una auténtica obstrucción mecánica al flujo aéreo hasta una sensación de plenitud en la parte media de la cara. No siempre guarda relación con las diferentes medidas objetivas de que disponemos (RA, RNM, FINM). El uso de la EVA es útil para determinar cambios en un mismo individuo en intervalos cortos, por ejemplo. Valorar la respuesta al uso de vasoconstrictores o las variaciones producidas tras provocaciones nasales. Característicamente la obstrucción nasal en la RSC con PN es escasamente cambiante o fija y en ocasiones con sensación de válvula ya que el pólipos puede moverse durante los movimientos de inspiración y espiración.

En general, la sensación subjetiva de obstrucción nasal y la RNM o el FINM correlacionan bien según diversos estudios en los que han participado sujetos sanos, y pacientes con alteraciones estructurales, hiperreactividad nasal y rinitis infecciosa [103]. No obstante, en otros estudios no se ha demostrado esta correlación [104, 105] (ver capítulo 4, apartado 4.2.2).

## 3.4 Rinorrea

La rinorrea de la RSC con PN puede tener consistencia y coloración variables a diferencia de la rinitis alérgica que suele ser acuosa. Se ha intentado medir de manera objetiva la cantidad de secreción de un individuo mediante discos de papel que se pesan, contando y pesando el número de pañuelos usados. No existiendo datos que correlacionen estas medidas con la percepción subjetiva de rinorrea.

## 3.5 Alteraciones olfativas

La PN se asocia a fluctuaciones del sentido del olfato que pueden deberse a obstrucción mucosa del nicho olfativo (pérdida de conducción) y/o a alteraciones inflamatorias de la

mucosa olfativa secundarias a la enfermedad o a su tratamiento (p. Ej. intervenciones quirúrgicas repetidas). La puntuación subjetiva del olfato se utiliza con frecuencia como método de evaluación.

Existen varios tests para el estudio del olfato (Olfatometría). Todos ellos determinan si se identifica un olor y también el umbral de percepción. Se le solicita al sujeto que identifique no solo si se percibe un olor, sino entre dos o más estímulos, cuál es más intenso. Esta respuesta “forzada” se ha visto que permite obtener umbrales más bajos de detección y es más reproducible.

Se han comercializado varios “kits” que determinan el umbral usando concentraciones de una sustancia que se duplican y sustancias sin olor o sustancia “blanco” (*Smell Threshold test*<sup>®</sup>). Otros tests están diseñados para que el paciente identifique una serie de olores con concentraciones que están por encima del umbral de detección. De ellos, el más popular es el UPSIT o “40 Odor University of Pennsylvania *Smell Identification Test*”. El paciente pincha una microcápsula con un determinado olor, y se le pide que lo identifique entre cuatro posibilidades. UPSIT puede medir cada fosa de forma individual y tiene un grado de reproducibilidad muy bueno [106]. En España se ha validado el *Barcelona Small Test-24* (BAST-24) que consta de 24 olores con puntuación de la detección, de la identificación, y de la elección forzada por el olfato [107].

Se ha observado que las puntuaciones subjetivas correlacionan significativamente con el umbral olfativo objetivo y con los resultados de las pruebas cualitativas en sujetos normales, con rinosinusitis y otras patologías [107-109].

### 3.6 Dolor y sensación de presión facial

Se ha observado en pacientes con sospecha de una rinosinusitis maxilar aguda que el dolor facial o dentario indica la posible presencia de líquido, y se ha validado mediante pruebas de aspiración del seno maxilar [110] o radiografías de los senos paranasales [111]. En pacientes con presunta infección, tanto aguda como crónica, se ha descrito que la localización del dolor facial y la TC patológica del seno paranasal afectado se correlacionan débilmente [112].

### 3.7 Evaluación de la gravedad

La evaluación de la gravedad se puede obtener mediante una puntuación de síntomas de forma individualizada o de forma global sobre el conjunto de los síntomas de la enfermedad. Ambos métodos se usan habitualmente pero, según un antiguo estudio de validación para determinar la gravedad de la rinitis, las puntuaciones que indican la evolución de cada uno de los síntomas no se tendrían que combinar en un índice global, sino que se debería utilizar la evaluación global de la enfermedad del paciente [113]. Los estudios de CdV han proporcionado cuestionarios validados que miden el impacto de los síntomas globales de la RSC sobre la vida cotidiana [114]. No existen cuestionarios específicos para la valoración de la CdV en pacientes con PN, utilizándose cuestionarios específicos para

RSC. Existen dos tipos de cuestionarios de CdV relacionada con la salud: los cuestionarios específicos y los genéricos.

### 3.8 Cuestionarios específicos de calidad de vida

Son herramientas que valoran la CdV sobre una patología concreta. Para su evaluación en la RSC actualmente disponemos de varios cuestionarios (como ya se ha comentado no disponemos de cuestionarios específicos de CdV para PN):

1. *Rhinosinusitis Disability Index (RSDI)*. Contiene 30 ítems sobre los síntomas nasales y sinusales y su impacto sobre la limitación en la actividad diaria. Robinson y cols. han demostrado que los pacientes con RSC y asma, con o sin intolerancia a AINEs mejoran la CdV tras la CENS [115].

2. *Rhinosinusitis outcome measure (RSOM-31)*. Está formado por 31 ítems agrupados en 7 dominios que valoran la gravedad de los síntomas y su importancia sobre el paciente. Tiene una escala de magnitud y otra de importancia. Ebbens y cols estudiaron el efecto del tratamiento de la RSC (con y sin pólipos) con anfotericina B intranasal comparando con placebo. Los autores demostraron que la CdV utilizando RSOM-31 era similar en ambos grupos y no hubo diferencias tras tratamiento [116].

3. *Sinonasal Outcome Test 20 (SNOT-20)*. El SNOT-20 es una modificación del RSOM que contiene 20 ítems sobre síntomas nasosinusales y salud general. El SNOT-20 tiene dos sumarios: a) escala de sumario total de los 20 ítems y, b) escala de importancia que incluye los ítems identificados como importantes. La desventaja de este cuestionario es que no evalúa la obstrucción nasal ni la pérdida de olfato. En un estudio aleatorizado, Ragab y cols. [117] compararon el tratamiento médico (eritromicina durante 10 semanas) y el tratamiento quirúrgico en pacientes con RSC. Los autores concluyeron que ambos tratamientos mejoran la CdV mediante el SNOT-20. Se ha validado el SNOT-22, que es el SNOT-20 con dos ítems más que evalúan la obstrucción nasal y el olfato [118].

4. *Sinonasal Outcome Test 16 (SNOT-16)*. Tiene 16 ítems que evalúan la gravedad de los síntomas y las consecuencias emocionales y sociales de la rinosinusitis crónica. Briggs y cols [119] estudiaron el efecto del tabaco sobre el resultado de la cirugía endoscópica nasal en pacientes y demostraron que la CdV usando el SNOT-16 era peor en pacientes fumadores.

5. *Chronic Sinusitis Survey (CSS)*. Formado por 6 ítems divididos en dos secciones: A) sección de síntomas, que abarca dolor o presión facial, congestión nasal o dificultad respiratoria nasal y rinorrea. B) sección de medicación que comprende tratamiento oral con antibióticos o tratamiento intranasal. Gliklich y Metson investigaron la CdV en pacientes antes de la cirugía demostrándose que el CSS es un cuestionario válido y fiable para valorar la CdV en pacientes con RSC [120].

6. *RhinoQoL*. Se trata de un instrumento específico que mide la frecuencia de los síntomas, molestias y escalas de impacto con un cuestionario de 17 ítems. Atlas y cols [121] estudiaron pacientes con RSC tras la cirugía y demostraron que la consistencia interna fue alta en la escala de impacto de los síntomas. La frecuencia de los síntomas y en particular en escalas de molestias, tuvieron una menor consistencia interna. El RhinoQoL demostró excelente sensibilidad al cambio.

### 3.9 Cuestionarios genéricos de calidad de vida

Estos cuestionarios pueden servir como perfiles de salud, son relativamente cortos y poseen probadas garantías de fiabilidad y validez. La ventaja de estos instrumentos genéricos reside en la posibilidad de comparar la PN con diferentes enfermedades crónicas. Sus mayores desventajas son que pueden contener componentes que no sean relevantes para la PN o que pudieran no ser sensibles a los cambios. Se han utilizado con frecuencia en la evaluación de la CdV en la PN.

1. *Short Form-36 Health Survey (SF-36)*. Se considera que el SF-36 es el cuestionario genérico más utilizado en la PN. El SF-36, que a partir de 36 componentes pretende medir ocho conceptos genéricos sobre la salud. Los ocho dominios forman dos medidas sumarias:

- Componente sumario de salud física: formado por los componentes Función física, Rol físico, Dolor corporal y Salud general.

- Componente sumario de salud mental: formado por los componentes Vitalidad, Función social, Rol emocional y Salud mental.

Radenne y cols [122] demostraron la disminución significativa de todas las dimensiones del cuestionario SF-36 comparando sujetos con PN con un grupo control. En otro estudio sobre 130 pacientes con PN, los autores demostraron que la CdV de los pacientes con PN grave es peor que la de la población general española en todos los dominios del cuestionario SF-36 excepto la función física. Los pacientes con PN y asma tienen peor CdV que los pacientes sin asma, y la intolerancia a AINEs tiene también un efecto negativo sobre la CdV [123]. Alobid y cols demostraron que la presencia de atopía en esos pacientes empeora la CdV [123]. El tratamiento con tandas cortas de corticoide oral seguido de corticoide intranasal mejora la CdV de los pacientes con PN, llegando a alcanzar los niveles medios de la población general española. Tanto el tratamiento médico con corticoides (orales e intranasales) como la CENS mejoran la CdV [99].

#### Puntos clave

- La evaluación de los síntomas (intensidad y duración) es esencial para considerar la gravedad, la afectación de la CdV, y establecer el tratamiento más idóneo.
- Los métodos basados en la CdV han proporcionado cuestionarios validados que miden el impacto de los síntomas globales de la RSC.
- No existen cuestionarios específicos de CdV para la PN. Se utilizan los cuestionarios de la RSC.
- Los cuestionarios genéricos son útiles como perfiles de salud, son relativamente cortos y poseen probadas garantías de fiabilidad y validez. La ventaja de estos instrumentos genéricos reside en la posibilidad de comparar la PN con diferentes enfermedades crónicas.

# 4. Exploración y diagnóstico

La PN es una enfermedad inflamatoria crónica, que afecta a la mucosa nasal y senos paranasales, que conduce a la formación de pólipos bilaterales de aspecto edematoso y/o fibroso. La exploración clínica y las pruebas diagnósticas deben permitir objetivar estos dos aspectos básicos de la enfermedad (la inflamación crónica y la existencia de los pólipos), estableciendo una valoración de la gravedad, de la evolución y del pronóstico de la enfermedad. Estas consideraciones determinarán la actitud terapéutica más recomendada.

## 4.1. Exploración

### 4.1.1. Diagnóstico clínico de la PN

Se ha establecido una definición clínica de la RSC basada en la presencia de síntomas principales (obstrucción nasal, alteración del olfato, rinorrea anterior y/o posterior y dolor o presión facial) y síntomas secundarios (dolor de garganta, disfonía, tos, malestar, fiebre, dolor dentario, halitosis o dolor/molestias de oídos) [124]. En el documento de consenso EP<sup>3</sup>OS 2007, avalado por la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) [125] se propone una definición clínica de RSC (incluyendo la PN) como la inflamación de la nariz y los senos paranasales caracterizada por dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser bloqueo/obstrucción/congestión nasal o rinorrea (anterior/posterior/goteo nasal posterior):

- con o sin dolor/presión facial,
- con o sin reducción o pérdida del olfato, junto con
- signos en la endoscopia nasal de
  - pólipos nasales y/o
  - rinorrea mucopurulenta principalmente en el meato medio y/o edema/obstrucción mucosa principalmente en el meato medio,
- y/o
- cambios en la TC (cambios en la mucosa que afecten al complejo ostiomeatal y/o los senos paranasales).

Se ha demostrado que basar el diagnóstico exclusivamente en la presencia de síntomas es poco preciso, ya que determina un falso diagnóstico de RSC en un porcentaje elevado de pacientes con estos síntomas (falsos positivos) [126, 127].

Añadir la evaluación endoscópica, visualizando los pólipos en el interior de las fosas nasales mejora la especificidad y los valores predictivos positivo y negativo, y multiplica por cuatro la posibilidad de realizar un diagnóstico correcto [128].

Se ha comprobado que los síntomas más frecuentes en los pacientes con PN son la obstrucción nasal, la alteración del olfato, la rinorrea (anterior o posterior) y el dolor o presión facial, en este orden [129], sin embargo solo la alteración del olfato se ha podido correlacionar de forma significativa con un diagnóstico preciso de RSC [130]. También se ha demostrado que el grado de alteración del olfato correlaciona bien con la gravedad de la RSC, valorada mediante TC o mediante endoscopia nasal, aunque no con la CdV medida mediante instrumentos específicos [131].

Un estudio en el que analizan biopsias de mucosa nasal ha demostrado que existe correlación entre la alteración del olfato y el grado de inflamación de la mucosa nasal, mientras que no se ha podido demostrar entre el grado de inflamación y la CdV [132].

### 4.1.2. Exploración de las fosas nasales

La exploración de las fosas nasales mediante rinoscopia anterior puede resultar de utilidad para visualizar los PN (utilizando un espéculo nasal y una fuente de luz) pero la endoscopia nasal es la técnica más eficaz para una correcta visualización de las fosas nasales en su totalidad, dado que la rinoscopia anterior sólo permite visualizar aproximadamente el tercio anterior de las fosas nasales. Para la realización de la endoscopia nasal se puede utilizar un endoscopio rígido o un fibroscopio flexible, aunque la calidad de la imagen con este último no es tan buena. En la exploración de las fosas nasales debe valorarse la morfología, visualizando los cornetes, el septum y las coanas, siendo especialmente importantes los meatos, sobre todo el meato medio.

Existen varios sistemas semicuantitativos para objetivar la exploración de las fosas nasales, que asignan puntuaciones a los hallazgos clínicos de la PN, edema, rinorrea y ulceraciones o costras (para la exploración postoperatoria) aunque no han sido correctamente validados [125].

Se ha demostrado que el tamaño y la extensión de los PN constituyen un factor pronóstico importante en el grado de recurrencia de la enfermedad [133], por lo que evaluar este

aspecto parece importante en el diagnóstico clínico de la PN. Se han propuesto varias escalas de gradación del tamaño y extensión de los PN que han sido evaluadas en cuanto a su reproducibilidad y al grado de variabilidad interindividual [134], concluyéndose que el sistema de gradación propuesto por Lildholdt [135] es uno de los mejores métodos para valorar la evolución del tamaño de los PN (Tabla 4.1). Se ha comprobado, en pacientes a los que se realizó CENS por RSC, que la endoscopia nasal no correlaciona bien con las puntuaciones de síntomas [136].

Tabla 4.1. Evaluación de la PN mediante endoscopia nasal propuesta por Lildholdt y cols [135]

Grado 0	Ausencia de pólipos
Grado 1	Pólipos de pequeño tamaño que no sobrepasan el cornete medio.
Grado 2	Pólipos que están entre el borde craneal y caudal del cornete inferior.
Grado 3	Pólipos que rebasan el borde inferior del cornete inferior.

#### 4.1.3. Evaluación de la gravedad clínica de la PN

La evaluación de la gravedad en una enfermedad tiene un doble objetivo fundamental, por un lado pretende determinar un pronóstico y por otro instaurar una estrategia de tratamiento acorde con ella.

En el documento de consenso EP<sup>3</sup>OS 2007 [125] se propone una clasificación de la gravedad en tres estadios: leve, moderada y grave, en función de la valoración subjetiva que el paciente realiza sobre una EVA al preguntarle “¿Qué incomodidad le provocan sus síntomas de rinosinusitis?” (si puntuía de 0 a 3 se considera leve, > 3 a 7 moderada y > 7 grave). La utilización de la EVA ha sido validada en la evaluación de la gravedad de la RSC [137].

Otras propuestas de valoración de la gravedad clínica no han sido suficientemente validadas aunque se han utilizado en investigación clínica (valoración subjetiva de 0 a 100 de Lund [138] y una puntuación de síntomas).

La evaluación de la gravedad o afectación de la PN puede realizarse también mediante cuestionarios de CdV genéricos o específicos. Una revisión sistemática ha analizado los instrumentos específicos para la evaluación de la CdV en pacientes con RSC, encontrando que, de los instrumentos revisados, el RSOM-31 y el RHINOQoL cumplían los requisitos de validación y obtenían la máxima puntuación de calidad metodológica, por lo que eran los preferidos de los autores [139]. Puede consultarse una revisión detallada de los diferentes cuestionarios de CdV en la RSC y la PN en el documento elaborado por Alobid y cols [118].

No se ha diseñado ni validado ningún método específico para la evaluación de la gravedad clínica de la PN. En una encuesta realizada en el Reino Unido que incluyó 1.459 pacientes se observó que la autoevaluación subjetiva del estado de salud utilizando un cuestionario específico (SNOT-22) era peor en los pacientes con RSC sin PN comparado con los

que la sufrían, y esto sucedía tanto antes como después de la intervención quirúrgica. Sin embargo, el índice de recurrencias de la enfermedad y la necesidad de reintervenciones era mayor en los pacientes con PN [140]. Esto puede indicar que en la evaluación de la gravedad de la PN no basta solo con los síntomas, sino que la evaluación endoscópica tiene un valor pronóstico importante que debe ser tenido en cuenta.

Se podría evaluar la gravedad clínica de la PN incluyendo la valoración subjetiva del paciente utilizando el método validado de la EVA en combinación con la valoración clínica, obtenida mediante endoscopia nasal con una escala validada como la de Lildholdt, asignando un valor numérico a esta combinación. Podría utilizarse el valor medio del resultado de la autovaloración de la gravedad utilizando la EVA (puntuada de 0 a 10) y el valor de multiplicar por 3 la gradación resultante de la endoscopia nasal valorada según la metodología de Lildholdt (puntuación de 0 a 9). Podrían establecerse unos puntos de corte empíricos para la gravedad (hasta su validación) semejantes a los propuestos en el consenso EP<sup>3</sup>OS 2007 (leve de 0 a 3, moderada >4 a 7 y grave de >7 a 9,5). Esta propuesta de escala combinada de valoración de la gravedad y sus puntos de corte definidos empíricamente deben ser validados.

## 4.2. Diagnóstico

Las pruebas de diagnóstico complementarias persiguen afianzar el diagnóstico, evaluar la extensión de la enfermedad y completar la valoración de la gravedad.

### 4.2.1. Pruebas de imagen

**Radiología simple:** se ha demostrado que la radiología simple de los senos paranasales tiene poco valor en el diagnóstico de la RSC [141].

**Tomografía computarizada:** la prueba de imagen recomendada en la mayor parte de las guías clínicas que tratan el manejo de la RSC es la TC. Se ha evaluado la sensibilidad y especificidad de la TC utilizando el sistema de puntuación de Lund-Mackay [138] (Tabla 4.2), concluyéndose que esta prueba de imagen tiene una buena sensibilidad y una especificidad superior a la del resto de exploraciones para el diagnóstico de RSC, utilizando la biopsia como patrón oro [142].

Tabla 4.2. Escala de Lund y Mackay para la puntuación de la tomografía computerizada en la PN [138]

Seno afectado	Izquierda	Derecha
Maxilar*	0-1-2	0-1-2
Etmoides anterior*	0-1-2	0-1-2
Etmoides posterior*	0-1-2	0-1-2
Esfenoides*	0-1-2	0-1-2
Frontal*	0-1-2	0-1-2
Complejo osteomeatal**	0 o 2	0 o 2
<b>Total</b>	<b>De 0 a 12</b>	<b>De 0 a 12</b>

\* Sin ocupación=0; ocupación parcial=1; ocupación completa=2

\*\*libre=0; ocupado=2



Los pacientes con PN obtienen en la TC una puntuación significativamente mayor (utilizando el sistema de Lund-Mackay) que los pacientes con RSC sin PN [143], sin embargo, no parece que la especificidad de la TC sea suficiente para diferenciar la RSC con PN de la que no los presenta y, probablemente, la endoscopia nasal sea mejor para detectar los PN [144]. Es importante resaltar que se obtienen TC con hallazgos patológicos en un porcentaje elevado de la población sana [145].

La TC evaluada con el sistema de Lund-Mackay tiene una baja correlación con la puntuación y la EVA de los síntomas de la RSC, moderada con los hallazgos de la endoscopia, y no correlaciona con la CdV evaluada mediante cuestionarios específicos [146].

Se ha comprobado que el estadiaje de la RSC mediante TC no sirve como factor de buen o mal pronóstico en la evolución clínica de la enfermedad tras la CENS [147]. Estos hallazgos implican que su valor como prueba de diagnóstico etiológico y de valoración de la gravedad es bajo, aunque como prueba de valoración de la extensión de la enfermedad de forma preoperatoria y para el seguimiento de pacientes intervenidos quirúrgicamente su valor es indiscutible [148].

El sistema de puntuación para evaluar la TC de fosas y senos paranasales de Lund-Mackay ha sido validado [149] y adoptado como estándar por la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

**Resonancia magnética (RM):** la RM de los senos no se ha considerado como una prueba de imagen de primera opción en el diagnóstico de la RSC, pero recientes estudios han demostrado una buena correlación con la TC [150], con las ventajas que representa el no provocar irradiación del paciente y de ser una técnica muy útil en el diagnóstico diferencial de los tumores de fosas y senos paranasales [151]. Por este motivo podría ser considerada como una técnica de primera elección para la valoración inicial de la PN, aunque son necesarios estudios prospectivos que evalúen su rendimiento diagnóstico y su eficiencia [152] (Figura 4.1).

#### 4.2.2. Pruebas de función nasal

Las funciones de las fosas nasales incluyen el acondicionamiento del aire inspirado y la olfacción. Se ha demostrado que ambas funciones se alteran cuando se padece PN. La alteración del flujo nasal (la obstrucción nasal es la queja más frecuente de los pacientes con PN) determina una disminución de la respiración nasal evitando que ésta pueda realizar sus funciones [129, 153]. El olfato está afectado en una proporción muy elevada de pacientes con PN y lo hace frecuentemente de forma muy temprana, incluso antes que las pruebas de imagen [154].

**Pruebas para evaluar la obstrucción nasal:** la obstrucción nasal es un síntoma frecuente de PN, por lo que su valoración tiene interés sobre todo para evaluar el grado de afectación del paciente y la respuesta al tratamiento, pero no tanto para el diagnóstico de la enfermedad.

La obstrucción nasal se puede valorar de forma subjetiva por el paciente utilizando una puntuación de síntomas y una EVA [155]. Se ha demostrado que la obstrucción nasal valorada mediante EVA se asocia de forma muy significativa a medidas del volumen y áreas de la cavidad nasal (comparada con la RA) y con el flujo aéreo nasal (comparada con un dispositivo de medición de FINM) [156]. La EVA se recomienda como un método útil para evaluar la presencia (recomendación débil) y la gravedad (recomendación fuerte) de la obstrucción nasal, así como para el seguimiento y la respuesta al tratamiento (recomendación fuerte) [157].

La evaluación de forma objetiva de la obstrucción nasal puede ser importante para demostrar la existencia de una insuficiencia respiratoria nasal y para valorar los efectos del tratamiento. Existen diferentes métodos para objetivar la obstrucción nasal, los que miden la permeabilidad nasal, como la RNM anterior activa y el FINM, y los que miden la geometría nasal, como la RA.

La RNM mide la relación entre la presión y el flujo al pasar el aire por la cavidad nasal durante la respiración. Se considera que es la técnica estándar para la valoración de la resistencia



Figure 4.1. Imágenes de TC y RM de la PN.

y la permeabilidad nasal. Es una técnica muy fisiológica y requiere una mínima colaboración por parte del paciente. La anterior activa es el método más comúnmente utilizado para la RNM. Se ha demostrado que existe cierta correlación entre la RNM y la sensación subjetiva de obstrucción/congestión nasal, aunque esta correlación no es buena [158], lo que se puede explicar argumentando que las resistencias nasales dependen sobre todo del área valvular, mientras que la sensación subjetiva de congestión/obstrucción nasal podría depender de otras áreas, como la región etmoidal. Existe una estandarización internacional de las técnicas de RNM que ha sido revisada recientemente [158]. La RNM se recomienda de forma robusta como prueba de evaluación de la presencia y gravedad de la obstrucción nasal [157].

El FINM es una técnica simple y de bajo coste, está bien validada [159] y se ha demostrado que correlaciona bien con la resistencia nasal medida mediante RNM [158] y con la sensación subjetiva de obstrucción nasal, aunque su variabilidad es mayor que la de la RNM [160, 161]. Tiene una recomendación fuerte como técnica para evaluar la presencia y la gravedad de la obstrucción nasal [157].

La RA es una técnica que valora áreas y volúmenes de la cavidad nasal utilizando unos principios similares a la ecografía. Se ha comprobado que correlaciona bien con la TC y la RM, siendo mayor la correlación tras la descongestión con vasoconstrictores tópicos nasales [158]. Se trata de una prueba simple y que no requiere cooperación por parte del paciente, y es muy sensible a los cambios, por lo que se podría utilizar como cuantificación objetiva del grado de ocupación de las fosas nasales antes y después de tratamientos médicos y/o quirúrgicos. Los resultados obtenidos en las pruebas de provocación nasal o de vasoconstricción nasal son comparables entre la RA, la RNM y la determinación del FINM [158] y, aunque en un estudio se concluyó que la RA es más sensible que la RNM para detectar cambios en las pruebas de provocación nasal [162]. Otros estudios han concluido que esto último no ocurre en sujetos con rinitis perenne [163], o que el FINM puede ser más sensible que la RA [164]. La RA también ha sido estudiada como prueba de diagnóstico de la PN, demostrándose que es capaz de medir con precisión la geometría de la cavidad nasal en su porción anterior [165]. Ha demostrado su fiabilidad en la evaluación de la porción anterior de las fosas nasales [166]. La RA es una técnica recomendada para la evaluación de la presencia (recomendación fuerte) y gravedad (recomendación débil) de la obstrucción nasal [157]. La RNM y la determinación del FINM correlacionan mejor con la sensación subjetiva de obstrucción nasal que la valoración del volumen de la cavidad nasal con RA [103].

*Pruebas de olfacción:* la valoración subjetiva del olfato se correlaciona bien con los cambios en los umbrales del olfato y los tests cualitativos en sujetos sanos y en pacientes con rinosinusitis y otras enfermedades [167]. Las alteraciones del olfato pueden evaluarse mediante EVA, ya que correlacionan bien con los tests objetivos que miden el olfato [168].

Se han desarrollado numerosos tests para evaluar las alteraciones del olfato, aunque ninguno se ha establecido como estándar hasta la fecha. En España se ha desarrollado y validado un test (BAST-24) que ha demostrado una buena precisión para detectar trastornos del olfato [107]. En un intento de unificar

las pruebas de olfacción se ha desarrollado un instrumento con carácter multicultural para evaluar las capacidades olfatorias de los pacientes en la población europea [169].

Las pruebas objetivas para la valoración del olfato presentan como inconvenientes habituales su complejidad y el tiempo que consumen. Se están investigando métodos sencillos, rápidos y con una buena relación coste/efectividad que mantengan la validez en la detección de los trastornos del olfato. Recientemente se ha desarrollado una modificación del test de olfacción de Connecticut en España que cumple estos requisitos [170].

Se están desarrollando pruebas objetivas como los potenciales evocados corticales con estimulación de una sustancia olorosa, el electroolfatograma, la RM funcional y la tomografía funcional de emisión de positrones, pero carecen de una adecuada relación coste/efectividad [171].

#### 4.2.3. Pruebas de diagnóstico anatomopatológico

La PN presenta características histopatológicas diferenciales con el resto de subtipos de RSC y de tumores de las fosas nasales. Se ha demostrado que la infiltración por eosinófilos y el edema tisular son características muy constantes en la PN y se correlacionan con el estadio clínico [172]. El grado de infiltración eosinofílica, el adelgazamiento de la membrana basal y la hiperplasia de las células caliciformes, se relacionan con formas más graves en las que coexisten con el asma [173]. La eosinofilia elevada unida a asma e intolerancia a los AINEs determinan un riesgo cuatro veces y medio mayor de recurrencia tras la intervención quirúrgica [174].

Puede ser recomendable el estudio anatomopatológico de muestras de tejido mediante cepillado, lavados nasales o biopsia, con el fin de afianzar un buen diagnóstico diferencial y una adecuada evaluación pronóstica de la enfermedad (Figura 4.2).

Se ha demostrado que para el diagnóstico diferencial de los tumores de la cavidad nasal, la combinación de la biopsia incisional guiada por endoscopia y una prueba de imagen tienen una sensibilidad y especificidad muy elevadas, mientras que los síntomas clínicos tienen muy poco valor diagnóstico [175].

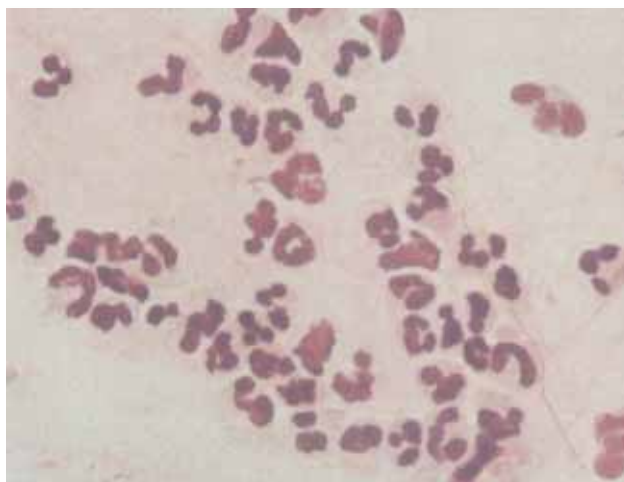
#### 4.2.4. Pruebas analíticas

Aunque se ha descrito un patrón de mediadores inflamatorios diferencial y bastante específico de la PN en la población occidental [47], no hemos identificado estudios que describan parámetros analíticos eficientes para diagnosticar la enfermedad.

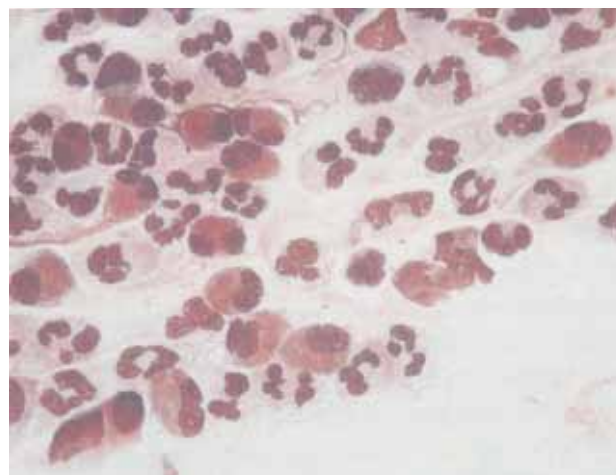
#### 4.2.5. Pruebas de evaluación de inflamación nasal/sinusal: ONn

La inflamación de la mucosa nasal y de los senos paranasales puede medirse usando dispositivos que determinen el ONn. Se han publicado recomendaciones basadas en estudios que han validado diferentes metodologías de medición [176].

Se ha comprobado que el ONn está muy disminuido (disminución paradójica) en los pacientes con PN, comparado con lo que sucede en otras patologías nasales, y que esta disminución se correlaciona inversamente con el tamaño de los pólipos [177], aunque la máxima disminución del ONn se obtiene en pacientes con discinesia ciliar primaria [178]. Esta



Pólipo antrocoanal: neutrofilia



Poliposis nasosinusal: eosinofilia

Figura 4.2. Citología nasal en PN y pólipos antrocoanales.

disminución puede explicarse por la obstrucción del complejo ostiomeatal provocada por la PN, que bloquean la salida del ON desde los senos paranasales a la cavidad nasal. El aumento del ONn podría utilizarse como un marcador de eficacia de los tratamientos médicos y/o quirúrgicos [179].

Se ha demostrado una correlación moderada (inversa) entre la determinación de ONn y la gravedad clínica y buena con los hallazgos endoscópicos en los pacientes con PN, y una buena correlación entre el ON exhalado bronquial y la limitación al flujo espiratorio. Ambos parámetros de ON respondieron bien al tratamiento médico durante 11 meses, existiendo asociación entre las respuestas de mejoría en la espirometría y los parámetros de gravedad clínica y endoscópica [180].

#### 4.2.6. Otras pruebas complementarias

##### **Pruebas de función e inflamación pulmonar**

La prevalencia de asma en pacientes con PN es mucho más elevada que en la población general (véase capítulo de Epidemiología). En un estudio realizado en España el 36% de los pacientes con PN reconocían padecer asma frente a un 15,4% de los voluntarios sin problemas nasosinuales [129]. La gravedad de la RSC es mayor cuando coexisten PN y asma [181].

La evaluación de la función pulmonar mediante la espirometría es necesaria en los pacientes con PN, ya que se ha demostrado que en los pacientes que no responden a los corticoides tópicos nasales se desarrolla una obstrucción progresiva de las vías respiratorias poco sintomática y no reversible [182].

La inflamación pulmonar puede medirse utilizando la determinación de ON exhalado. Se ha comprobado que la PN es una variable independiente asociada con la elevación del ON exhalado en pacientes con RSC, y que los síntomas respiratorios se asocian con inflamación eosinofílica y elevación del ON exhalado solo en los pacientes con PN y no en los afectos de otros tipos de RSC [183].

##### **Pruebas alérgicas**

La prevalencia de sensibilización alérgica en los pacientes con PN varía desde un 10 a un 96,5%. En estudios realizados en España se han comprobado cifras del 63% [23] y 48% [129]. Es recomendable investigar la presencia de sensibilización alérgica en los pacientes con PN utilizando pruebas cutáneas o determinación de IgE específica siguiendo los estándares internacionales. El tratamiento de la rinitis alérgica cuando coexisten mejora la sintomatología del paciente con PN [184, 185].

Se ha demostrado una producción policlonal de IgE específica local en una proporción elevada de pacientes con PN [186]. En este contexto se está evaluando el papel que las enterotoxinas del *Staphylococcus aureus* tienen en la patogenia de la enfermedad [187] (ver capítulo 2, apartado 2.3.7).

##### **Pruebas para el diagnóstico de la intolerancia a los AINEs**

La prevalencia de PN en pacientes asmáticos e intolerantes a los AINEs puede llegar a ser del 70% [14]. La concurrencia de estas tres condiciones determina una tríada sindrómica que conlleva una especial gravedad, debido a la poca respuesta al tratamiento y al elevado índice de recurrencias [188], que se conoce como tríada de Samter, de Widal o tríada ASA.

El diagnóstico adecuado de la intolerancia a los AINEs permite aconsejar la evitación de AINEs y ofrecer un listado de fármacos analgésicos/antiinflamatorios alternativos, y en algunos casos poder valorar una desensibilización al AAS.

El diagnóstico de intolerancia a los AINEs se basa en una historia clínica clara de reacciones frente a dos o más AINEs de diferentes grupos químicos y/o una prueba de provocación con AAS. Existen diferentes tipos de test de provocación: oral, bronquial y nasal. Los protocolos de provocación no están exentos de riesgo y deben ser manejados por personal entrenado. El test oral es el más frecuentemente utilizado pero también el que supone más riesgo para los pacientes. El test bronquial es más seguro que el oral. La prueba de provocación

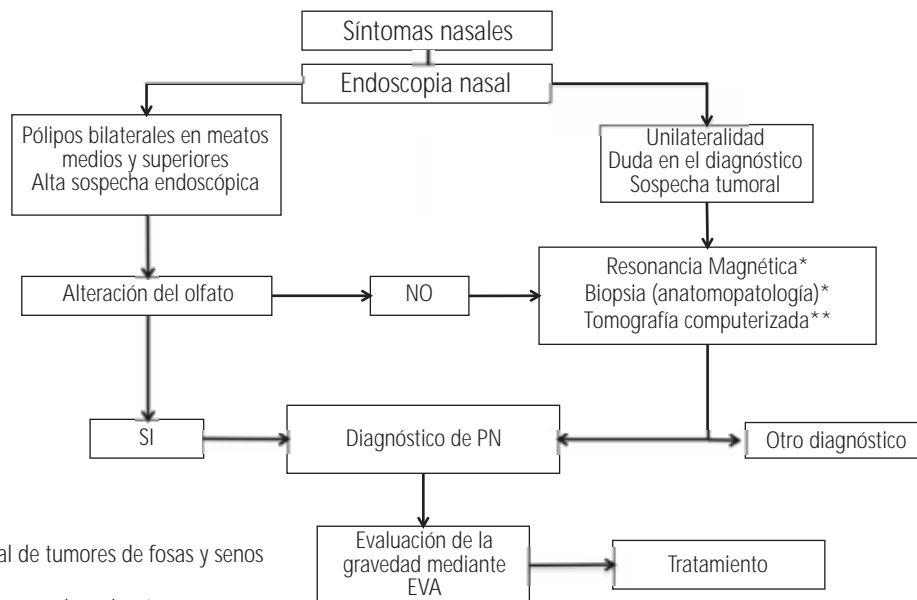


Figura 4.3. Algoritmo diagnóstico de la PN.

Tabla 4.3. Niveles de calidad científica para el diagnóstico de PN

	Nivel de calidad
• El diagnóstico clínico basado en la endoscopia nasal o la TC es de mayor precisión que el basado exclusivamente en síntomas.	1b
• La alteración del olfato es el síntoma que mejor correlaciona con el diagnóstico y la gravedad de la PN.	2b
• La visualización de los pólipos edematosos bilaterales mediante endoscopia nasal es el método complementario más preciso para el diagnóstico de la PN.	2b
• La EVA es un método útil para evaluar la gravedad clínica de la PN.	2b
• La gradación de la PN mediante la escala de Lildholt es útil para evaluar la gravedad clínica.	2b
• El RSOM-31 y el RHINOQoL parecen ser los mejores instrumentos para la valoración de CdV en RSC.	1a
• La TC se correlaciona mal con otros parámetros de evaluación de la PN como las puntuaciones de síntomas la EVA o la CdV.	2b
• La RM es una prueba de primera elección en el diagnóstico diferencial de la PN.	4
• La EVA, el FINM, la rinomanometría y la rinometría acústica son métodos precisos para evaluar de forma objetiva la obstrucción nasal.	1b
• La EVA es un método que objetiva de forma precisa la alteración del olfato en los pacientes con rinosinusitis	2b
• Existen tests que miden con precisión las alteraciones del olfato, validados en la población española.	1b
• El diagnóstico anatomopatológico mediante citología o biopsia mejora la precisión diagnóstica y la evaluación del pronóstico de la PN frente a otras técnicas de diagnóstico.	2b
• La determinación de ONn correlaciona con la gravedad clínica y con los hallazgos endoscópicos.	2b
• La espirometría detecta cambios en la función pulmonar de los pacientes con PN incluso estando asintomáticos.	2b
• La determinación del ON exhalado bronquial se asocia de forma independiente a inflamación eosinofílica y síntomas respiratorios solo en pacientes con PN y no en pacientes con otros tipos de RSC.	2b
• Las pruebas para diagnosticar la intolerancia AINE están estandarizadas.	1b
• La endoscopia nasal se correlaciona bien con la ocupación sinusal en TC.	1b

Tabla 4.4. Recomendaciones y grado de recomendación en el diagnóstico de la PN

Recomendación	Grado de recomendación
• El diagnóstico de PN debe realizarse mediante endoscopia nasal.	1
• La alteración del olfato medida de forma subjetiva u objetivada mediante EVA o mediante test del olfato pueden utilizarse como síntoma definitorio de PN así como de valoración de su gravedad y su pronóstico.	2
• La gravedad de la PN puede evaluarse mediante una puntuación combinada de la gravedad evaluada mediante EVA y la gradación endoscópica utilizando la escala de Lildholdt.	2
• La TC debe utilizarse para el estudio de extensión y preoperatorio de la PN.	2
• La RM puede utilizarse como prueba de imagen de primera elección en el diagnóstico inicial de la PN, sobre todo en el diagnóstico diferencial de otros tumores nasosinuales.	2
• Es recomendable la realización de un estudio anatomopatológico en el diagnóstico diferencial y valoración pronóstica de la PN.	2

por vía nasal es la más segura y la más rápida de realizar [189]. La provocación nasal está contraindicada en el caso de una PN masiva o en alteraciones anatómicas graves. Durante la realización del test de provocación nasal debe monitorizarse la respuesta nasal a través de la clínica y de la medición objetiva de la obstrucción nasal, mediante la RA, la RNM y/o FINM, y también la respuesta bronquial a través de la espirometría forzada preferentemente o del flujo máximo espiratorio bron-

quial. Si la provocación nasal es negativa debe realizarse una provocación oral. Los protocolos para la realización de las pruebas de diagnóstico de la intolerancia a los AINEs se han revisado recientemente de forma detallada [190].

En la Figura 4.3 se representa un algoritmo diagnóstico clínico de la PN. En la Tabla 4.3 se recogen los niveles de calidad científica para el diagnóstico de la PN y en la Tabla 4.4 se resumen las recomendaciones sobre los métodos diagnósticos.

### Puntos clave

- En el diagnóstico de la PN es fundamental la visualización de los pólipos ocupando los meatos medios y superiores de las fosas nasales. La endoscopia nasal es la mejor prueba diagnóstica en la PN.
- La pérdida total o parcial del olfato es el síntoma que mejor se correlaciona con un diagnóstico preciso de PN y con su gravedad.
- Los síntomas definitorios de RSC (obstrucción nasal, rinorrea anterior o posterior, pérdida total o parcial del olfato y dolor o presión facial) junto con una TC de fosas y senos paranasales patológica, pueden ayudar al diagnóstico de la PN.
- La RM y la biopsia son pruebas complementarias de primera opción cuando se requiere hacer el diagnóstico diferencial con otros tumores de las fosas y senos paranasales.
- Las pruebas de obstrucción nasal (RNM, FINM y RA) y la determinación del ONn puede complementar la evaluación de gravedad de la PN así como la respuesta al tratamiento.
- Debe evaluarse la vía respiratoria inferior en todos los pacientes diagnosticados de PN.
- Debe investigarse la presencia de alergia a aeroalérgenos o intolerancia a los AINEs en todos los pacientes diagnosticados de PN.

# 5. Diagnóstico diferencial y enfermedades asociadas

La PN es un proceso bilateral con origen en la mucosa etmoidal que afecta en general a pacientes por encima de los 40 años [42]. Aquellas patologías que cursan con formaciones polipoides bilaterales serán analizadas en el apartado de enfermedades asociadas. El diagnóstico diferencial se plantea con los PN unilaterales.

## 5.1 Diagnóstico diferencial

Cuando solo hay formaciones polipoides en una fosa nasal hay que pensar siempre en la posibilidad de un proceso neoplásico [191]. El diagnóstico diferencial se establece con los datos clínicos y anatomopatológicos. Los estudios de imagen suelen ser inespecíficos con engrosamiento mucoso en los estadios precoces y destrucción ósea en las lesiones más avanzadas o más agresivas. Sin embargo, en una poliposis unilateral de origen nasosinusal alto o de aspecto vascular, las pruebas de imagen deben preceder a la muestra de biopsia. En la Tabla 5.1 se recogen los cuadros más característicos.

• **Pólipo antrocoanal o de Killian:** masa benigna, de consistencia y aspecto gelatinoso que se origina en la mucosa del seno maxilar y crece por el ostium maxilar hacia la fosa nasal hasta ocupar la coana. Aparece sobre todo en pacientes

jóvenes (edad media de 27 años) y con igual frecuencia en ambos sexos. El síntoma de presentación es la obstrucción nasal unilateral y el diagnóstico se basa en la endoscopia nasal y en la TC, que determina el seno de origen, descarta otros procesos neoplásicos como el angiofibroma y es imprescindible antes de la cirugía [192]. El tratamiento de elección es quirúrgico mediante técnica endoscópica nasosinusal.

• **Los pólipos esfenocoanales y etmoidoanales** son menos frecuentes que el pólipo de Killian. El pólipo esfenocoanal se implanta en la pared del seno esfenoidal y migra a través del ostium hacia la coana. El pólipo etmoidoanal ocupa la coana y está implantado en el etmoides.

• **Variantes anatómicas como la neumatización del cornete medio o concha bullosa.** La imagen endoscópica puede ser similar a la de una masa endonasal, pero la consistencia ósea en la palpación de la lesión y la imagen de TC confirman el diagnóstico [193].

• **Rinosinusitis fúngica alérgica.** Es una variante más grave de RSC caracterizada por la producción de mucina eosinofílica que contiene hifas micóticas no invasivas. Las personas que la padecen son jóvenes, inmunocompetentes, no diabéticos y con historia de alergia. Los síntomas predominantes son la obstrucción nasal y la rinorrea y se observan formaciones polipoides uni o bilaterales. En el TC sin contraste es muy

Tabla 5.1. Diagnóstico diferencial de neoformación polipoide nasal unilateral y obstructiva, con sus rasgos clínicos más característicos

Pólipo antrocoanal	• Joven con masa blanda gelatinosa originada en seno maxilar.
Sinusitis fúngica alérgica	• Asmático con imagen maxilar hiperdensa en TC sin contraste
Rabdomiosarcoma	• Niño con afectación ocular
Nasoangiofibroma	• Varón adolescente con epistaxis y masa vascular multilobulada en cavum
Encefalocele	• Masa pulsátil en techo de fosa que aumenta de tamaño con la maniobra de Valsalva y puede mostrar trayecto fistuloso en RMN sagital.
Papiloma invertido	• Masa de aspecto papilar, friable en varón mayor de 40 años.
Estesioneuroblastoma	• Masa polipoide en techo de fosa nasal que cursa con dolor, anosmia, epistaxis y/o adenopatías cervicales. En RM se observan imágenes quísticas en borde intracraneal.
Cordoma	• Masa septal con calcificaciones curvilíneas e irregulares en el TC.
Melanoma	• Masa polipoidea con señal intensa en RM sin contraste T1 y que capta muy bien gadolinio.

característica la presencia de material hiperdenso en las cavidades nasosinuales. Se podría considerar una forma mediada por IgE. Puede asociarse asma en el 40% de los pacientes [194] (ver capítulo 2, apartado 2.3.4).

• **Las infecciones crónicas nasosinuales.** La tuberculosis puede cursar con formaciones polipoides endonasales [195].

• **Procesos neoplásicos en la infancia:**

– **Rabdomiosarcoma.** Constituyen el 75% de los sarcomas de cabeza y cuello en los niños, localizándose el 70% en la órbita. El tratamiento consiste en radioterapia y quimioterapia.

– **Nasoangiofibroma.** Lesión benigna, con comportamiento agresivo local, que aparece exclusivamente en varones niños o adolescentes. Tiene su origen en la vecindad del agujero esfenopalatino, extendiéndose a la nasofaringe y resto de fosa nasal. Los síntomas típicos son obstrucción nasal y epistaxis. Tiene una consistencia dura, aspecto liso multilobulado y una coloración rojo/grisácea y sangra con facilidad. La biopsia de la lesión puede originar una hemorragia difícil de controlar. La TC y RM confirman el diagnóstico y la extensión del tumor [193].

– **Encefalocele/meningocele.** Surgen en la zona alta de la nariz y aumentan con maniobra de Valsalva, pueden ser pulsátiles.

– **Quiste dermoide.** Es un tumor de origen ectodérmico, benigno y de crecimiento lento. Pueden aparecer a lo largo del borde de la nariz pero lo más frecuente es que aparezcan a lo largo de la línea media en cualquier punto entre la glabella y la columela nasal. Suelen localizarse a nivel subcutáneo, aunque a veces aparecen en el septum nasal. En la RM muestra un aspecto similar a la grasa si predomina el contenido dermoide o un aspecto similar a líquido si predomina el contenido epidermoide. Además, si hay un trayecto fistuloso, es posible visualizarlo en las imágenes sagitales de RM [196].

– **Hemangioma.** Tumor de origen mesodérmico que puede ser capilar o cavernoso y que no siempre tiene un contenido vascular.

• **Procesos neoplásicos en los adultos:**

– **Papiloma invertido.** Es una neoplasia benigna con un aspecto más papilar que el del pólipo nasal típico, más friable y vascularizada, que surge de la pared lateral nasal. Tiene predominio en varones entre 40-70 años. El papiloma invertido puede tener un aspecto radiológico similar a tumores más agresivos [193].

– **Encefalocele/meningocele** (ver procesos neoplásicos en la infancia).

– **Estesioneuroblastoma olfatorio.** Tumor raro originado en el epitelio olfatorio. Se observa una masa en el techo etmoidal que puede extenderse por el etmoides. Cursa con obstrucción nasal, epistaxis, anosmia y dolor. Pueden existir metástasis cervicales en el 8-10% de casos. Hay que considerar esta posibilidad ante toda masa que atraviese la lámina cribiforme del etmoides, extendiéndose a fosa nasal e intracranalmente. Es muy típica la presencia de quistes a lo largo del borde intracranial del tumor [193].

– **Condrosarcoma.** La localización típica es en la línea media con origen en el septum nasal. Tienen una imagen radiológica característica de TC con imágenes de calcificaciones centrales, curvilíneas e irregulares.

– **Cordoma.** Aparece entre los 30-50 años y cursa con

cefalea, alteraciones visuales, dolor facial, hipoacusia, acúfenos y vértigo. Crece en nasofaringe o área paranasofaríngea con extensión a base de cráneo, tronco cerebral y estructuras neurovasculares.

– **Linfoma.** Es importante confirmar su diagnóstico porque el tratamiento no es quirúrgico. Suelen tener aspecto de masa necrótica gris amarillenta en el septum o en la línea media del paladar. Un tipo de linfoma de difícil diagnóstico clínico es la reticulosis polimórfica (granuloma letal de la línea media o granulomatosis linfomatoide) ya que requiere el uso de técnicas de inmunohistoquímica [197].

– **Teratomas.** Son tumores generalmente benignos formados por distintos tipos de tejidos, algunos de ellos ectópicos para las cavidades nasales, que se disponen sin seguir ningún patrón y que presentan distintos grados de maduración. Los tejidos más predominantes son el neuroglial y el neurogénico.

– **Melanoma.** Aparece entre la 5ª y 8ª década de la vida. Puede aparecer como una masa polipoidea endonasal de apariencia benigna o puede mostrar una tendencia a invadir las estructuras vecinas. No hay signos radiológicos patognomónicos, pero los melanomas melanóticos pueden mostrar una señal intensa en T1 sin contraste, debido al contenido de melanina [193]. Los melanomas suelen estar muy vascularizados y captan muy bien el gadolinio.

## 5.2 Enfermedades asociadas

### 5.2.1. Asma bronquial

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente (definición guía GEMA 2009) [198].

Tal y como se refleja en el apartado de epidemiología, alrededor de un 5-15% de los pacientes asmáticos puede desarrollar PN [14, 199]. El asma de aparición tardía se asocia a la presencia de PN con mayor frecuencia [14].

En los pacientes que presentan ambas patologías [200]:

• El asma aparece antes que los PN en un 69% de los casos (habitualmente entre 9 y 13 años).

• Las dos patologías se presentan simultáneamente en un 10% de casos.

• En el resto de pacientes los pólipos nasales aparecen antes que el asma (entre 2 y 12 años antes).

El diagnóstico de asma se debe considerar ante síntomas y signos clínicos característicos como tos, disnea, sibilancias y opresión torácica, habitualmente variables y de predominio nocturno o de madrugada, y provocados por diversos desencadenantes [198]. Ninguno de estos síntomas y signos son específicos de asma, de ahí la necesidad de incorporar alguna prueba objetiva diagnóstica. La espirometría es la prueba diagnóstica de primera elección. La reversibilidad de la obstrucción del flujo aéreo puede evidenciarse mediante la prueba de broncodilatación.

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y

mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir su mortalidad.

Se seguirá una estrategia global e individualizada a largo plazo basada en el tratamiento farmacológico óptimo ajustado y medidas de supervisión, control ambiental y de educación del asma. El tratamiento farmacológico debe ajustarse según el grado de control del paciente, sin olvidar las opciones terapéuticas más efectivas ni la seguridad y el coste de las diversas alternativas, teniendo en cuenta la satisfacción del paciente con el grado de control alcanzado. La Guía GEMA 2009 describe los escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma, así como el tratamiento de las exacerbaciones [198].

Los pacientes que presentan asma asociada a PN suelen tener una peor percepción del control de su enfermedad dada la persistencia y gravedad de los síntomas nasosinusales asociados, por lo que no debería descuidarse el tratamiento de la enfermedad de la vía respiratoria superior. La publicación en el año 2001 del documento ARIA (“Rinitis alérgica y su impacto sobre el asma”) introdujo el concepto de “vía respiratoria única” o “una vía respiratoria, una enfermedad” [201]. En este sentido, debe entenderse que el proceso inflamatorio crónico de base afecta a toda la vía respiratoria y por tanto condiciona la estrategia de diagnóstico y tratamiento.

### 5.2.2. Intolerancia a los AINEs

La EREA [202, 203] se caracteriza por una intensa infiltración eosinofílica de las vías respiratorias superiores e inferiores. Es una enfermedad que afecta predominantemente a mujeres de edad media y que se asocia consistentemente a RSC y a PN. El fenotipo de asma asociada con EREA suele ser el persistente moderado o grave [204]. Descrita inicialmente por Widal [205], se la conoce también como tríada ASA o de Samter (asma, PN, intolerancia a los AINEs) [206].

La prevalencia de intolerancia a AINEs en la población general es del 0,6% - 2,5%, y del 4,3% - 11% en asmáticos [207, 208].

En los pacientes con asma e intolerancia a los AINEs se observa PN en un 36-96% de casos [199, 209, 210], y cambios radiológicos de los senos paranasales hasta en un 96% [211]. Por otro lado, entre un 5% y un 8% de los pacientes con PN presentan intolerancia a los AINEs, asociada habitualmente a asma no alérgica [212].

Se ha descrito la asociación entre EREA y HLA-DPB 1\*0301 en población polaca [213] y coreana [214]. También se ha comunicado que la presencia de HLAA1/B8 es más frecuente en los pacientes con asma e intolerancia a los AINEs [215].

La clave del diagnóstico es la historia de episodios de broncoespasmo asociado a la administración oral, sistémica o tópica de los AINEs. Cuando la historia clínica no sea concluyente deberá realizarse una prueba de exposición controlada, ya sea mediante la administración oral de ácido acetilsalicílico o la administración intranasal o bronquial de L-ASA [190]. En cualquier caso, la prueba de provocación deberá realizarse siempre bajo condiciones de extrema seguridad y por parte de personal cualificado para tratar una potencial reacción adversa grave.

El manejo terapéutico se basa en la prevención de las crisis (evitar la administración de AINEs e introducción de

alternativas terapéuticas eficaces), el tratamiento del asma y el tratamiento de la RSC/PN. La recidiva de la PN tras la cirugía es más habitual en aquellos pacientes que asocian intolerancia a los AINEs que en los que los toleran [216, 217].

En algunos casos la desensibilización al AAS puede conllevar una mejoría del curso clínico del asma, con una reducción significativa de la necesidad de corticoides sistémicos e inhalados, ya desde las primeras semanas de tratamiento [218]. Además, esta mejoría persiste si se mantiene la desensibilización a lo largo del tiempo [219, 220]. La desensibilización y el tratamiento prolongado con AAS producen, en algunos pacientes, una mejoría en el curso clínico de la RSC/PN, en las alteraciones del olfato asociadas, e incluso un enlentecimiento del crecimiento de la PN [219, 221].

### 5.2.3. Rinitis alérgica

Entre un 0,5% y un 4,5% de los sujetos con rinitis alérgica presentan también PN [14, 21]; esta cifra es similar a la que se observa en la población general [13].

Aunque en algunos trabajos se ha indicado que la prevalencia de atopia es mayor en los sujetos con PN, en otros no se ha podido demostrar esta relación [14, 21]. No obstante, en los pacientes en los que coexisten las dos patologías se ha demostrado que el tratamiento de la alergia mejora la sintomatología de la PN [181].

Hasta la fecha no hay estudios concluyentes que relacionen la alergia alimentaria con la iniciación y perpetuación de la PN.

### 5.2.4. Bronquiectasias

Las bronquiectasias (BE) son una patología bronquial crónica en la que se produce una destrucción estructural de la pared bronquial, con dilatación irreversible y permanente de la misma, retención de secreciones, e infecciones recurrentes que ocasionan inflamación, obstrucción y lesión de las vías aéreas inferiores [222].

Las BE son el resultado final de patología diversa, aunque las infecciones y la excesiva producción de moco parecen ser los factores que más contribuyen a su aparición.

Aproximadamente el 50% de los casos se consideran idiopáticos [223]. Las causas de las BE pueden ser congénitas (déficit alfa-1-antitripsina, FQ, enfermedad del cilio inmóvil, enfermedad de Marfan) o adquiridas (más frecuentes), como consecuencia de mecanismos de obstrucción e infección.

En un estudio reciente se ha encontrado una elevada prevalencia de RSC (77%) y PN (26%) en pacientes con BE (post-infecciosas e idiopáticas) [224]. Además, según el mismo estudio, la gravedad de las BE se relaciona con la presencia de RSC y PN. Los investigadores concluyen que en los pacientes con BE debería evaluarse siempre la presencia de RSC y PN, y a la inversa.

El diagnóstico se realiza por historia clínica y exploración radiológica, siendo la TC la técnica que permite diagnosticar la enfermedad con certeza al tiempo que evalúa su localización y extensión.

En cuanto al tratamiento, el objetivo principal es controlar las infecciones y las secreciones, evitando la obstrucción de las vías aéreas.



### 5.2.5. *Discinesia ciliar primaria /síndrome del cilio inmóvil*

Se trata de un trastorno hereditario autosómico recesivo, que afecta aproximadamente a 1/10.000-60.000 personas [225]. La inmovilidad de los cilios conlleva la ausencia del transporte mucociliar, estasis de las secreciones respiratorias y como consecuencia infecciones crónicas de vías respiratorias altas y bajas desde el nacimiento (tos crónica, rinosinusitis, rinorrea), esterilidad en los varones (afectación del flagelo de los espermatozoides) y fertilidad reducida en las mujeres (afectación de los cilios de la trompa de Falopio) [226].

La asociación de sinusitis, bronquiectasias y situs inversus se conoce como síndrome de Kartagener. Sin embargo, las bronquiectasias no aparecen en el nacimiento sino que se desarrollan posteriormente como consecuencia de la infección crónica. Por ello, actualmente se define el síndrome de Kartagener por la coexistencia de discinesia ciliar primaria y situs inversus [227], y se estima que tiene una prevalencia de 1/20.000-40.000 individuos [228].

El diagnóstico definitivo se establece basándose en los datos clínicos y el análisis de la frecuencia y la forma de la batida ciliar, así como el estudio de la estructura ciliar mediante microscopía electrónica. Como métodos de cribado pueden determinarse los valores de óxido nítrico nasal (muy disminuidos en estos pacientes) [229] o la medida del aclaramiento mucociliar (test de la sacarina). Sin embargo, otras enfermedades también pueden presentar resultados similares.

El tratamiento se fundamenta en fisioterapia respiratoria para favorecer el drenaje de las secreciones, y tratamiento agresivo de las infecciones de las vías aéreas mediante antibióticos.

### 5.2.6. *Síndrome de Churg-Strauss*

Se trata de una entidad poco frecuente que cursa con asma grave, rinitis, PN, eosinofilia y vasculitis necrotizante eosinofílica con formación de granulomas. Debe sospecharse en pacientes con asma grave que requieren frecuentes tandas de tratamiento con corticoides orales.

Clínicamente tiene tres fases [230]: a) alérgica, de duración variable y que suele ir asociada a asma, rinitis y PN (suele preceder en años al resto de la sintomatología); b) eosinofílica, donde predominan los síntomas relacionados con la infiltración de tejidos (pulmón, gastrointestinal y cardíaca) por eosinófilos y; c) vasculítica, con predominio de manifestaciones cutáneas y en el sistema nervioso periférico.

La afectación nasal y sinusal es frecuente, habiéndose comunicado la presencia de síntomas nasales en el 69% de pacientes y evidencia radiológica de pansinusitis en el 88% de los casos [231]. El 70% de los pacientes presenta afectación cutánea: exantema macular o papular, petequias, púrpura palpable, nódulos cutáneos o subcutáneos dispuestos simétricamente en las extremidades. La neuropatía periférica está presente hasta en un 80% de pacientes. La cardiopatía (10-70%) es la complicación más grave y es potencialmente mortal. La sintomatología digestiva puede deberse a vasculitis mesentérica o a infiltración eosinofílica de las paredes del tubo digestivo.

Aproximadamente entre el 50% y el 60% de los pacientes presentan anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) positivos, especialmente en los de mayor afectación sistémica.

El *American College of Rheumatology* [232] establece 6 criterios de diagnóstico (con cuatro de ellos se puede establecer el diagnóstico): asma; eosinofilia periférica >10% o >1.500 eosinófilos/mm<sup>3</sup>; afectación de senos paranasales; infiltrados pulmonares (pueden ser transitorios); confirmación anatómopatológica de vasculitis con eosinófilos extravasculares; mononeuropatía o polineuropatía.

El tratamiento se basa en el control de la vasculitis y de la inflamación con la administración de corticoides, reservando los inmunosupresores para casos más graves.

### 5.2.7. *Fibrosis quística*

Esta enfermedad se revisa extensamente en el capítulo 8 de PN en Pediatría.

#### Puntos clave

- En las formaciones polipoides unilaterales siempre hay que pensar en la posibilidad de un proceso neoplásico.
- En una poliposis unilateral de origen nasosinusal alto o de aspecto vascular, las pruebas de imagen deben preceder a la muestra de biopsia.
- La EREA cursa con asma bronquial (habitualmente persistente moderada o grave), RSC y PN, y episodios de broncoespasmo asociado a la administración de AINEs.
- En pacientes con bronquiectasias y/o asma debería evaluarse siempre la presencia de RSC y PN, y a la inversa.

# 6. Tratamiento médico

## 6.1 Corticoides

La utilidad de los corticoides como tratamiento de primera línea en la RSC con PN es indiscutible, como queda reflejado en los más recientes documentos de consenso europeos y estadounidenses [125, 233, 234].

Existen en la actualidad diferentes tipos de corticoides tópicos nasales. En España disponemos de budesonida, beclometasona, triamcinolona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona y furoato de mometasona. Todos comparten una estructura química similar (perhidrociclopentanofenantreno) compuesta por 4 anillos de carbono, siendo las variaciones existentes en las posiciones 16, 17 y 21 del anillo D las que van a provocar las diferencias entre las distintas moléculas, en cuanto a mayor afinidad por el receptor de glucocorticoides, mayor presencia tisular y un incremento en el metabolismo de primer paso hepático, con la subsiguiente reducción de los efectos adversos [235, 236].

Los corticoides orales disponibles para su uso en España en el tratamiento de la PN son la prednisona (que es transformada en el hígado a prednisolona que es la forma activa), la metilprednisolona y el deflazacort. Todos comparten la estructura de perhidrociclopentanofenantreno. Sus diferencias estriban en la potencia en relación con la hidrocortisona o cortisol y en los efectos secundarios. La potencia antiinflamatoria de los corticoides orales presenta la siguiente bioequivalencia: 0,75 mg de dexametasona equivalen a 20 mg de hidrocortisona, a 5 mg de prednisona, 4 mg de metilprednisolona, 4 mg de triamcinolona y 6 mg de deflazacort, según se especifica en la ficha técnica que la agencia del medicamento española ha autorizado para la dexametasona. El deflazacort es una oxazolona derivada de la prednisolona con menores efectos secundarios [237].

### 6.1.1. Mecanismo de acción

Los corticoides presentan un mecanismo de acción dual. Por un lado actúan a nivel genético incrementando la transcripción de genes antiinflamatorios y reduciendo la de genes proinflamatorios, lo que conlleva la disminución del infiltrado inflamatorio y de la permeabilidad vascular [238], y por otro lado poseen una acción no génica, directa, sobre el sistema nervioso periférico reduciendo en pocos minutos el prurito nasal [239]. La acción genética se ejerce a través de la activación del receptor de glucocorticoides.

Estudios cristalográficos han demostrado que las formas furoato son las que mejor se acoplan espacialmente al dominio de unión al ligando del receptor glucocorticoideo, ocupando el bolsillo 17 [240, 241] e incrementando la afinidad por el mismo [235]. En cualquier caso hay que tener en cuenta que una mayor afinidad por el receptor no se tiene que traducir obligatoriamente en una mayor eficacia clínica [235] porque la potencia de un fármaco (medida por su afinidad por el receptor) y su eficacia clínica no son términos intercambiables. Ello solo indica que un corticoide menos potente necesita dosis más elevadas en el lugar de acción para conseguir el mismo efecto farmacodinámico que otro con mayor potencia [242].

Desde un punto de vista farmacocinético, en referencia a la absorción sistémica son también las formas furoato (mometasona y fluticasona) las que presentan una menor absorción sistémica, seguidas del propionato de fluticasona, budesonida, beclometasona y triamcinolona. Su elevada liposolubilidad facilita la permanencia en tejidos durante más de 24 horas, lo que justifica la dosis única diaria con furoato de fluticasona y de mometasona [243, 244].

Los corticoides han demostrado sus efectos sobre los pólipos tanto *in vitro* como *in vivo*. *In vitro* se han descrito reducciones en la supervivencia de los eosinófilos en el tejido polipoideo [245], inducción de la apoptosis de los fibroblastos [246], reducción de los factores proangiogénicos (VEGF y angiopoyetina 1) e incremento del factor antiangiogénico (angiopoyetina 2) [247, 248] así como inhibición de la expresión del ARNm del gen MUC4 y de la síntesis de mucina [249].

Las acciones *in vivo* en los PN son múltiples e incluyen la inhibición de la expresión del RNAm de eotaxina, eotaxina 2 y de MCP-4 (monocyte-chemotactic protein-4) [250], incremento de la expresión de mRNA de la COX 2 [251], incremento de Foxp3 (marcador de activación de células T reguladoras) [252], estimulación de la reparación epitelial tras el daño producido por la inflamación crónica de la mucosa nasal mediante la estimulación de la proteína activadora 1 (AP-1) y de sus genes relacionados [253], incremento del RNAm del receptor de glucocorticoides (RG) que se encuentra disminuido en los PN, lo que puede influir en el incremento de la actividad antiinflamatoria del corticoide [254], reducción de las células caliciformes (goblet cells) y de los MUC5AC y MUC5B [255] y en una inhibición de la expresión del CCR3, CCL12 y STAT-6 con incremento de la interleucina 1 (IL-1),

lo que demuestra cambios en la expresión de genes relacionados con la expresión de citocinas, quimiocinas y receptores implicados en la respuesta inflamatoria de tipo Th2, y por otro lado el incremento de la expresión de IL-1 característico de una respuesta Th1 [256].

Desde el punto de vista clínico los corticoides tópicos y sistémicos han demostrado reducir los síntomas nasales, el tamaño de los PN y sus recurrencias tras polipectomía quirúrgica [257, 258].

### 6.1.2 Seguridad en su uso

#### **Corticoides tópicos nasales**

Los corticoides tópicos nasales pueden considerarse en general fármacos seguros cuando se administran a las dosis recomendadas en la ficha técnica del producto. Dosis más altas incrementan el riesgo de absorción sistémica y, secundariamente, de efectos adversos.

Entre los efectos adversos locales frecuentes de los corticoides administrados de forma tópica nasal se encuentran la sequedad nasal [259] y las epistaxis transitorias [259-261]. La perforación septal es un efecto adverso infrecuente, aunque es más característica en mujeres jóvenes y durante el primer año de tratamiento [262]. También han sido descritos casos de candidiasis oro e hipofaríngea [263], así como de dermatitis alérgica de contacto [264], cuya dificultad diagnóstica estriba en la falta de reconocimiento como causa de falta de mejoría o incluso de empeoramiento de la sintomatología nasal. Se ha demostrado que el incremento de la presión intraocular producido tras un año de uso de propionato de fluticasona, furoato de mometasona y de dipropionato de beclometasona se encuentra dentro de los límites de la normalidad [265], y tampoco se observa un incremento en la incidencia de cataratas [266].

En cuanto a efectos adversos sistémicos de los corticoides administrados de forma tópica nasal, no se ha demostrado ninguno sobre la función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) ni en adultos, ni en adolescentes, ni en niños [267-269], salvo que se utilicen adicionalmente otros corticoides inhalados para el asma bronquial o tópicos para la dermatitis atópica [270].

Así mismo no se ha observado un retraso en el crecimiento a largo plazo en niños que reciben corticoides nasales por una rinitis alérgica a las dosis recomendadas durante un período de dos años [259].

#### **Corticoides sistémicos**

Los efectos adversos de los corticoides sistémicos son ampliamente conocidos y dependen fundamentalmente de la dosis y duración del tratamiento [271]. Los más importantes son la supresión del eje HHS, las alteraciones del metabolismo óseo y el retraso del crecimiento en niños.

Dosis diarias de 5-60 mg de prednisona o su equivalente, en tratamientos de menos de una semana de duración es improbable que produzcan una supresión de función del eje HHS clínicamente significativa y la recuperación funcional completa debe producirse en unos dos días [272]. En los tratamientos de mayor duración, las dosis superiores a 15 mg de prednisona o equivalente sí se ha demostrado que producen supresión en la

función del eje HHS, y si las dosis se sitúan entre 5 y 15 mg la supresión se producirá de forma variable [271].

Los corticoides sistémicos provocan una reducción de la actividad osteoblástica, apreciable por una disminución del nivel de osteocalcina sérica, siendo éste el primer paso de la osteoporosis [273]. Una dosis única de 2,5 mg de prednisona es suficiente para alterar la actividad osteoblástica [274]. La columna lumbar y el fémur proximal son las zonas más frecuentemente afectadas. La pérdida ósea es mayor en los primeros 6 meses de tratamiento, por lo que debería monitorizarse la densidad ósea en un paciente que precise tomar dosis iguales o superiores a 7,5 mg diarios de prednisona durante un período de, al menos, 1 a 6 meses [273].

El retraso de crecimiento en niños se observa con dosis mayores de 0,1 mg/kg/día de prednisona o equivalente, aunque parece ser menor si la dosis puede administrarse a días alternos [275].

Otros efectos adversos son: diabetes mellitus, catarata subcapsular posterior, glaucoma, miopatía, necrosis ósea avascular, atrofia cutánea, retraso en la curación de heridas, hipertricosis, acné, dermatitis perioral, telangiectasias, retención de sodio y excreción de potasio elevadas, incremento del apetito con ganancia ponderal, hábito cushingoide, trastornos psiquiátricos variables desde labilidad emocional hasta psicosis, dislipemia, hipertensión arterial, úlcus gástrico, pancreatitis e incremento en el riesgo de infección, fundamentalmente por virus latentes [276].

El deflazacort presenta menores efectos secundarios sobre el metabolismo óseo, el retraso de crecimiento en niños, los efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado (intolerancia a glucosa) y sobre los síntomas cushingoides [237].

#### **Embarazo**

La *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos ha clasificado a los corticoides tópicos nasales en la categoría C, con excepción de la budesonida que pertenece a la B, aunque no existen en la actualidad estudios en mujeres embarazadas con RSC. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los estudios de pacientes con asma bronquial tratados con corticoides inhalados, en los que no se observan incrementos en la aparición de malformaciones congénitas, éstos podrían extrapolarse a los corticoides tópicos nasales [238]. El uso de corticoides sistémicos debe reservarse para situaciones puntuales puesto que con ellos sí se ha descrito un incremento de casos de paladar ojival [277, 278], así como de preeclampsia [278] y diabetes gestacional [279].

### 6.1.3. Indicaciones de los corticoides en la poliposis nasal

#### **Corticoides tópicos nasales**

Hay pruebas científicas de primer nivel que respaldan el uso de corticoides tópicos nasales para la reducción del tamaño de los PN [257], y de sus recurrencias tras la extirpación mediante intervención quirúrgica [280, 281].

Se ha demostrado una eficacia superior de los corticoides tópicos nasales administrados en gotas frente a los administrados en spray, aunque este efecto parece estar relacionado con

una mayor dosis total administrada [282]. Existen diferencias en la distribución del fármaco favorable a las gotas cuando el paciente se coloca cabeza abajo y permanece en esa posición durante 5 minutos [283], aunque no se observen diferencias en cuanto a la biodisponibilidad entre gotas y spray [284], debido a un aclaramiento más rápido de las mismas [285]. Dado que las dosis recomendadas en ficha técnica para la mayoría de las preparaciones disponibles de corticoides nasales, lo son para tratar rinitis de diferentes etiologías, pero no la RSC con PN asociada, y que se ha demostrado un efecto dependiente de la dosis sobre los síntomas y la reducción del tamaño de los PN con la administración de corticoides tópicos, parece lógico recomendar dosis dobles a las recomendadas en ficha técnica, en función de la gravedad, en períodos de 8-48 semanas como se demuestra en distintos estudios [100, 286-289].

En cuanto al uso de corticoides intranasales para prevenir las recurrencias de la PN tras la cirugía endoscópica nasal, la propionato de fluticasona en spray nasal administrada diariamente a dosis doble de la indicada en ficha técnica, produce una mejoría estadísticamente significativa en la EVA de gravedad que se mantiene a los cinco años, y hasta cuatro años en las puntuaciones relativas a los PN y el edema valorados por endoscopia [290]. También se ha demostrado que el tratamiento tras la CENS con furoato de mometasona conlleva un incremento significativo del tiempo para la aparición de la recurrencia de los PN [281].

La PN es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasosinusal, por tanto, el tratamiento con corticoides tópicos nasales debe prolongarse durante largos períodos de tiempo. Se ha demostrado una buena relación eficacia seguridad del tratamiento con corticoides tópicos administrados diariamente hasta cinco años, siendo aconsejable la utilización de corticoides tópicos con menor biodisponibilidad y, por tanto, menor absorción sistémica, dado que recomendamos doblar las dosis.

El riesgo de efectos adversos con la administración de corticoides es dependiente de la dosis, por lo que es esencial utilizar la dosis mínima eficaz. Se ha demostrado que el grado de pérdida de olfato correlaciona bien con la gravedad de la PN medida mediante endoscopia nasal o TC [131], por lo que ajustar la dosis en función de esta afectación del olfato podría ser una estrategia útil.

### ***Inyección local de corticoides***

No existen en la actualidad estudios aleatorizados con suficiente calidad para recomendar su uso. En un estudio retrospectivo, la inyección de corticoide (triamcinolona) en el cornete inferior se asoció con menores complicaciones que la polipectomía quirúrgica y con una menor necesidad de cirugía [291], aunque en ocasiones se han descrito efectos adversos muy importantes como ceguera por trombosis del seno cavernoso [292] y necrosis grasa local, lo que la convierten en una técnica poco recomendable [238].

### ***Corticoides sistémicos***

En el documento de consenso de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica "EPOS 2007" la administración de corticoides sistémicos está restringida a la PN grave como

pauta corta junto a corticoides nasales en gotas [125]. En la guía clínica "Manejo de la rinosinusitis y poliposis nasosinusal de la Sociedad Británica de Alergología e Inmunología Clínica (BSACI)" se recomienda la utilización de corticoides orales en pauta corta en casos de obstrucción nasal grave, como medicación de rescate en casos de síntomas no controlados con medicación convencional y como "polipectomía médica" junto a corticoides en gotas nasales, en caso de ausencia de respuesta al tratamiento inicial [234].

Los corticoides orales han demostrado eficacia en la reducción del tamaño de los PN y la sintomatología nasal [293, 294]. Existe una revisión sistemática que solo identificó un ensayo clínico con la suficiente calidad para ser evaluado [258], pero no existe un consenso entre las distintas guías internacionales acerca de la dosis exacta a administrar en cada caso, estableciéndose una dosis variable entre 0,5 – 1 mg/kg/día de prednisolona o equivalente [125, 234], ni tampoco en el tiempo concreto que debe mantenerse el tratamiento, oscilando entre 10 días y 3 semanas en total, incluida la pauta recomendada de reducción progresiva de la dosis. Sin embargo, la pauta de reducción es evitable si la duración del ciclo es inferior a dos semanas, pudiendo mantenerse dosis de hasta 50 mg/día de prednisolona o equivalente [295-297]. La supresión de la función del eje HHS está demostrada con dosis de 40 mg/día de prednisolona o equivalente en períodos de 3 semanas, aunque el tiempo de recuperación de la función es de 48 – 72 horas tras la suspensión del tratamiento [298].

La mayoría de los estudios, si bien no han sido diseñados al respecto de valorar únicamente el tratamiento con esteroides sistémicos puesto que añaden fases posteriores de mantenimiento con corticoides tópicos nasales, sí valoran el efecto del corticoide sistémico previo al paso a tópico nasal. Suelen comenzar con una pauta descendente de 30-40 mg/día de prednisolona o equivalente durante períodos habituales de 10 a 14 días. Utilizan esta dosis incluso en PN de mayor gravedad. Solo un estudio ha utilizado 60 mg/día en pauta descendente en casos de poliposis grave [299]. En todos ellos se han objetivado reducciones significativas en el tamaño de los PN y en la sintomatología producida por ellos, circunstancias también útiles para su administración previa a la cirugía endoscópica con el fin de mejorar su resultado, y posteriormente a la misma para retrasar la aparición de recurrencias [297]. No hay estudios realizados en casos de PN grave tratados con dosis de 30 - 60 mg en los que se pueda objetivar la dosis más eficaz en cada situación según gravedad. Dado que, en casos de PN masivas, 50 mg de prednisolona han resultado útiles [296], proponemos, en estos casos, una dosis de 50 mg al día, durante dos semanas, sin pauta de reducción. En cualquier caso esta recomendación se verá siempre condicionada a los posibles efectos secundarios del corticoide sistémico en relación con los antecedentes patológicos del paciente.

Se ha demostrado la utilidad de la administración de corticoides sistémicos en la prevención de recurrencias tras la cirugía. Una pauta de 30 mg de prednisolona 5 días antes de la cirugía endoscópica y 9 días tras la misma, ha demostrado ser más eficaz que el placebo hasta seis meses tras la cirugía [297]. Dado que el deflazacort ha demostrado producir menores efectos secundarios debe ser tenido en cuenta al pautar corticoides orales, como una alternativa adecuada [237].

## 6.2. Otros medicamentos no corticoideos

En los dos principales documentos de consenso más recientes, en los que se aborda el tratamiento médico de la PN, la guía EP<sup>3</sup>OS [125] y la guía BSACI [234], se recomienda, en sus algoritmos terapéuticos, el uso de corticoides tópicos como primera línea del tratamiento médico y como otras opciones se recomiendan los lavados/duchas nasales y el tratamiento con antibióticos de forma prolongada.

Actualmente hay pruebas científicas que avalan el uso de otras opciones en el tratamiento de la PN, como son el tratamiento con antileucotrienos, con antihistamínicos en caso de alergia coexistente, la desensibilización frente al L-ASA, el tratamiento con capsaicina, o con menos pruebas científicas disponibles, el tratamiento con omalizumab. Se han estudiado otras opciones de tratamiento, pero o bien no se han obtenido resultados positivos en los ensayos clínicos realizados o no se han publicado ensayos clínicos de suficiente calidad como para recomendar su uso, como ocurre con los vasoconstrictores nasales, los inmunomoduladores, los mucolíticos, los inhibidores de la bomba de protones, la furosemida o el anticuerpo monoclonal contra la IL-5 [125].

### 6.2.1. Antimicrobianos

A pesar de que parece poco probable una implicación directa de los agentes microbianos, tal y como clásicamente se conocen, en la etiología de la PN [300], se ha demostrado en varios estudios clínicos de suficiente calidad metodológica, la utilidad del tratamiento con antimicrobianos, utilizando pautas de administración no habituales, en la mejoría de parámetros clínicos de la PN.

Con respecto a la eficacia de los antimicrobianos en pautas tradicionales (de corta duración) no hay ensayos clínicos frente a placebo que demuestren su utilidad.

Se han ensayado varios antimicrobianos en pautas de duración prolongada obteniéndose resultados favorables. En un ensayo clínico con 64 pacientes [301] se comprobó la eficacia de la roxitromicina frente al placebo, 150 mg cada 24 horas durante tres meses, en la mejoría de varios parámetros clínicos (test de CdV en rinosinusitis SNOT-20 y endoscopia nasal) y de laboratorio (test de la sacarina y niveles de IL-8 en secreciones nasales) en pacientes con diagnóstico de RSC con y sin PN. En un estudio prospectivo sin grupo control [302] se administró tratamiento con un antibiótico macrólido (roxitromicina o claritromicina) a 68 adultos con RSC, comprobándose que la eficacia fue menor en los pacientes con PN y enfermedad más grave (presencia de asma, infiltrado eosinófilo y hallazgos más graves en la TC. En otro ensayo clínico [117] se comparó una estrategia de tratamiento quirúrgico seguido de tratamiento tópico con corticoides nasales frente a una estrategia de tratamiento médico sin cirugía que incluía administración de eritromicina a dosis baja (250 mg al día durante 3 meses), concluyéndose que no hubo diferencias significativas en la eficacia de las dos estrategias de tratamiento en el grupo de pacientes con PN.

La eficacia de los antibióticos macrólidos en el tratamiento de la RSC, observada en múltiples ensayos clínicos abiertos, se ha explicado no solo por sus acciones antimicrobianas

sino también por su posible efecto antiinflamatorio al actuar disminuyendo diversas citocinas pro inflamatorias a través de su acción sobre el factor NF-kB [303].

En un ensayo clínico reciente controlado con placebo [294] se comparó el efecto del tratamiento con doxiciclina 100 miligramos al día durante 20 días comenzando el primer día con 200 miligramos, frente a metilprednisolona en una pauta descendente desde 32 a 8 miligramos cada cinco días, observándose un efecto más duradero en la reducción del tamaño de los PN de la doxiciclina frente a la metilprednisolona, aunque inicialmente fue mucho mayor el efecto de metilprednisolona. La doxiciclina no tuvo un efecto significativo sobre los síntomas de la PN.

Se ha ensayado también, en el tratamiento de la PN, la aplicación tópica de antimicóticos, dada la alta incidencia de cultivos positivos para hongos en las secreciones nasales [304]. Sin embargo los resultados de los ensayos clínicos son desfavorables en su mayoría, sin diferencias frente al placebo [305].

Una revisión sistemática [306] que ha estudiado el uso de antimicrobianos tópicos (antibacterianos o antifúngicos) en el tratamiento de las RSC, concluye que no se pueden considerar como tratamiento de primera línea por la baja calidad de las pruebas científicas, pero que la tendencia a resultados positivos permite intentar un ensayo terapéutico cuando fracasen otras opciones de tratamiento.

### 6.2.2. Lavados/duchas nasales

La eficacia de los lavados/duchas nasales o irrigación con soluciones salinas de las fosas nasales en el tratamiento de la PN está avalada por el máximo nivel de prueba científica, al existir una revisión sistemática [307] que recomienda su uso, basándose en los resultados de eficacia, pre y post cirugía. No se han identificado ensayos clínicos que estudien el efecto de los lavados/irrigación nasales de forma exclusiva en el tratamiento de la PN, por lo que no parece aconsejable su uso como tratamiento único, pero los documentos de consenso más actuales recomiendan su uso como tratamiento concomitante [125, 234]. Su utilización es recomendable tanto antes de la intervención quirúrgica como después de ésta.

### 6.2.3. Antileucotrienos (montelukast)

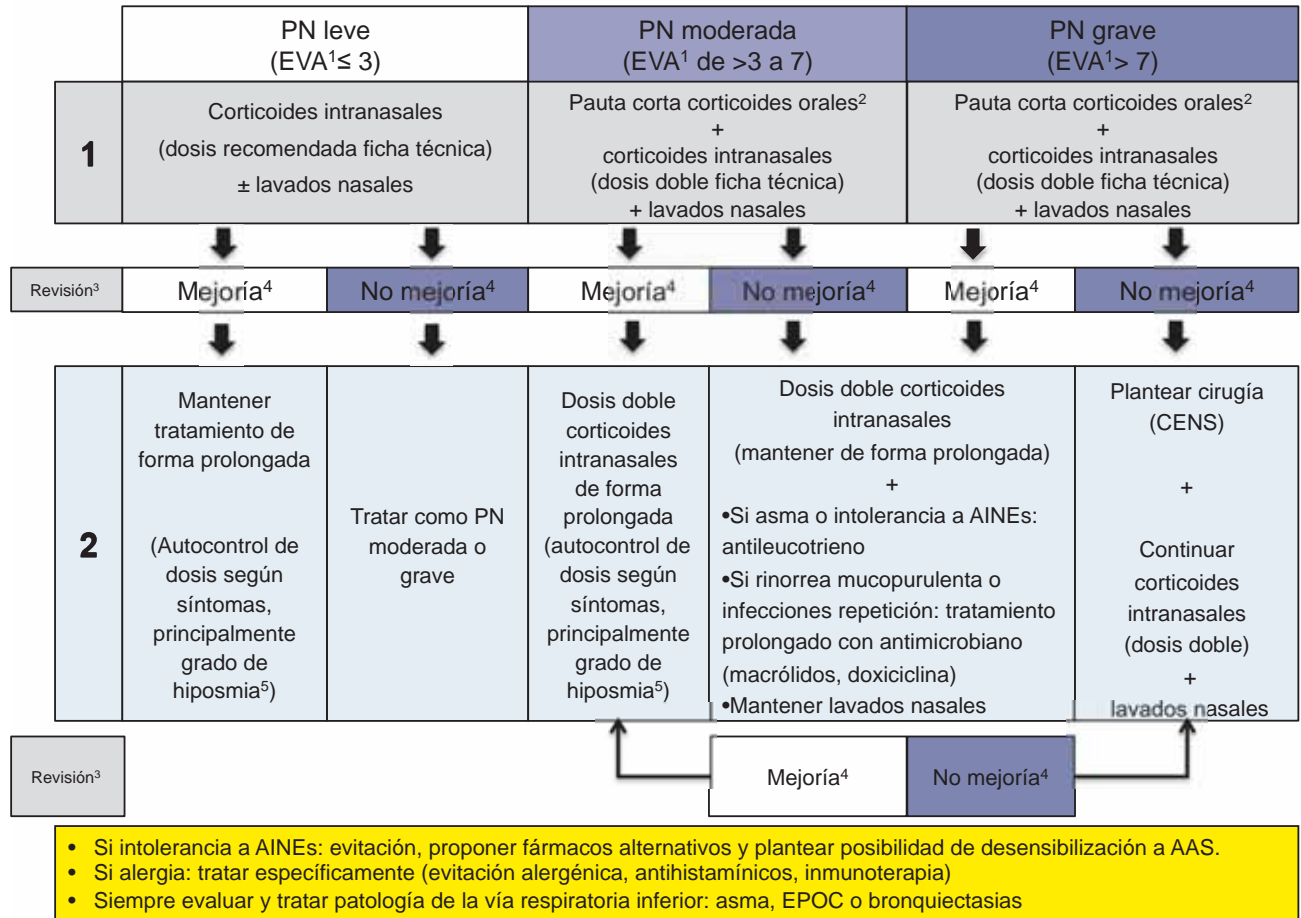
Se han publicado varios ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y controlados [308-311] en los que se demuestra la eficacia del montelukast. Se ha comprobado que 10 miligramos de montelukast al día como tratamiento único, son tan eficaces como 400 microgramos de beclometasona en spray diariamente durante un año de tratamiento, tras la esfenotomoidectomía endoscópica [311], aunque los corticoides fueron más eficaces en los síntomas de congestión nasal y pérdida del olfato. En un ensayo clínico aleatorizado frente a placebo, el montelukast demostró ser superior al placebo en la mejoría de la CdV, aunque no llegó a tener significación estadística la tendencia a la mejoría en el tamaño de los PN o la reducción en los niveles de proteína catiónica del eosinófilo del lavado nasal [309]. En un ensayo clínico en el que se utilizó montelukast como terapia concomitante a la prednisona oral en ciclo corto y budesonida tópica nasal, se demostró que añadir

montelukast supone mejorar los síntomas clínicos como la cefalea, el dolor facial o los estornudos de los pacientes con PN [308]. En otro ensayo clínico en el que se comparó la terapia con montelukast junto a la beclometasona tópica nasal, con y sin polipectomía endoscópica, no se observaron diferencias significativas en cuanto a síntomas nasales o bronquiales entre las dos opciones de tratamiento y, en cambio, sí fueron signi-

ficativamente peores estos síntomas al compararlos con una combinación de loratadina/pseudoefedrina más beclometasona sin montelukast [310].

#### 6.2.4. Antihistamínicos

La incidencia de sensibilización alérgica en los pacientes con PN varía desde el 10 hasta el 64% [125], aunque estudios



Abreviaturas: PN: poliposis nasosinusal. EVA: escala visual analógica. CENS: Cirugía endoscópica nasosinusal. AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

<sup>1</sup> En el manejo terapéutico de la PN se recomienda un enfoque escalonado, basado en la gravedad de la enfermedad. Para la valoración de la gravedad proponemos, siguiendo el criterio de la guía EP<sup>3</sup>OS (1), utilizar la EVA.

<sup>2</sup> 0,5-1 mg/kg/día prednisona o equivalente durante 7 a 14 días. No es necesario reducir progresivamente la dosis si es menor a 50 mg diarios de prednisona o equivalente.

<sup>3</sup> Aunque no hay pruebas científicas que permitan recomendar un periodo de revisión concreto, recomendamos inicialmente (paso 1) hacer la revisión al mes de tratamiento y posteriormente (paso 2) a los 3 (moderada o grave) o a los 6 meses (leve o controlada).

<sup>4</sup> Definimos como mejoría (control o buena respuesta al tratamiento) el descenso en un escalón de gravedad en PN moderada o grave o la reducción en la puntuación de la EVA en la PN leve.

<sup>5</sup> El grado de hiposmia puede medirse de forma subjetiva, con EVA o mediante olfatometría; correlaciona bien con la gravedad de la PN, es el síntoma más específico de PN y puede ayudar a controlar la enfermedad, indicando al paciente que aumente o disminuya la dosis de corticoide intranasal en función del empeoramiento o mejoría de su hiposmia.

Figura 6.1. Algoritmo de tratamiento de la PN.

recientes tienden a mostrar incidencias más elevadas [23]. Un ensayo clínico [184] ha demostrado que el tratamiento de la alergia en pacientes con PN puede mejorar sintomáticamente a estos pacientes sin cambiar el tamaño de los mismos.

#### 6.2.5. Desensibilización a AAS

Se han ensayado tratamientos desensibilizantes frente a AAS en pacientes con PN con intolerancia al mismo, mediante su administración sistémica o mediante la administración tópica nasal de L-ASA (la única forma soluble). Un ensayo clínico reciente [312] ha demostrado que tras la desensibilización oral frente al AAS en pacientes con PN con provocación positiva para éste, el tratamiento con 300 mg de AAS al día durante un año fue mucho más efectivo que el tratamiento con 100 mg en términos de olfato, función pulmonar y tasa de recurrencia.

Se ha demostrado una reducción de la inflamación en el tejido de pacientes tratados con L-ASA tópica nasal en un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, pero el pequeño tamaño muestral impidió una diferencia significativa en los síntomas [313]. En un estudio prospectivo controlado en el que no se especifica claramente la sistemática de inclusión (aleatoria o no) se demuestra la eficacia de la aplicación tópica de L-ASA para reducir la tasa de recurrencia de la PN [314].

#### 6.2.6. Capsaicina

La capsaicina es una neurotoxina que disminuye la sustancia P y otros neuropéptidos (p. Ej. el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la neurocinina A) que se han implicado en una posible inflamación neurogénica en la PN. También se ha propuesto un mecanismo de acción a través del antagonismo del factor NF-kB comprobado *in vitro* para esta sustancia [315]. En un ensayo clínico aleatorizado y controlado se comparó la eficacia de capsaicina tópica nasal frente al placebo (grupo control tratado con aplicación de vehículo de la solución tópica) en pacientes operados de PN, encontrándose una menor tasa de recurrencia y una mejoría significativa de la sensación subjetiva de obstrucción nasal frente al grupo control [316].

#### 6.2.7. Anticuerpo monoclonal contra la IgE: (omalizumab)

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

Tabla 6.1. Niveles de calidad científica para el tratamiento médico de la PN

	Nivel de calidad
• Tratamiento con gotas de corticoides tópicos nasales a dosis doble de la aconsejada en ficha técnica durante 12 semanas para reducir el tamaño de los pólipos.	1b
• Tratamiento con corticoides tópicos a dosis doble de la recomendada en ficha técnica, en función de la gravedad de la poliposis, en períodos de 8-48 semanas para reducción de síntomas y tamaño de los pólipos.	1b
• Tratamiento preventivo de recurrencias post-cirugía endoscópica con corticoides tópicos a dosis doble de la aconsejada en ficha técnica.	1b
• Tratamiento con corticoides orales en pautas de 14 días para reducir síntomas y tamaño de los pólipos, a dosis de 0,5-1 mg/kg/día de prednisona.	1a(-)
• Tratamiento con corticoides orales para prevenir recurrencias postquirúrgicas.	1b
• No es necesaria una pauta de reducción progresiva de corticoides orales si la duración del ciclo de tratamiento es inferior a dos semanas y la dosis es igual o inferior a 50 mg/día de prednisona o equivalente.	1b
• Tratamiento prolongado (3 meses) con roxitromicina.	1b
• Tratamiento prolongado (3 meses) con eritromicina más corticoides tópicos nasales.	1b
• Tratamiento prolongado con doxiciclina (20 días).	1b
• Tratamiento tópico con antimicrobianos.	1a(-)
• Lavados nasales como tratamiento concomitante.	1a
• Montelukast como tratamiento concomitante.	1b
• Antihistamínicos en pacientes con alergia coexistente.	1b
• Tratamiento prolongado con 300 mg de AAS en pacientes con provocación positiva tras desensibilización.	1b
• Tratamiento prolongado con capsaicina tópica nasal en pacientes intervenidos por PN.	1b
• Tratamiento con omalizumab en pacientes con enfermedad grave, no respondedores a otros tratamientos y con asma grave asociado.	3b

Tabla 6.2. Recomendaciones y grado de recomendación en el tratamiento de la PN

Recomendación	Grado de Recomendación
• Debe tratarse la PN según su gravedad con corticoides tópicos a dosis doble de la recomendada en ficha técnica, tanto en forma de spray como en gotas durante largos periodos de tiempo.	1
• Debe tratarse la PN en grado moderado y grave con corticoides orales a dosis de 0,5-1 mg/kg/día de prednisona o equivalente en ciclos de 14 días, sin precisar pauta de reducción (ciclo menor de 2 semanas), junto a corticoides tópicos nasales, a dosis doble de la aconsejada en ficha técnica durante largos periodos de tiempo.	1
• Debe tratarse la prevención de recurrencias postquirúrgicas con corticoides orales en pauta corta y con corticoides tópicos nasales a dosis doble de la aconsejada en ficha técnica durante largos periodos de tiempo.	1
• Puede probarse una pauta de tratamiento prolongada con roxitromicina 150 mg al día durante 3 meses en pacientes con poliposis moderada o grave.	1
• Puede añadirse eritromicina 250 mg diarios durante 3 meses al tratamiento con corticoides nasales en paciente que no obtengan la mejoría deseada.	1
• Puede probarse a aplicar antimicrobianos tópicos como opción terapéutica en pacientes que no respondan al tratamiento convencional.	2
• Debe añadirse al tratamiento habitual los lavados/duchas nasales con soluciones salinas	1
• Puede probarse una pauta de tratamiento prolongado con montelukast añadido a corticoides tópicos nasales en PN que no se controlen con tratamiento convencional.	1
• Debe hacerse tratamiento con antihistamínicos en pacientes con alergia coexistente con la PN.	1
• Puede hacerse un tratamiento prolongado con AAS 300 mg vía oral en pacientes con provocación positiva previamente desensibilizados al AAS.	1
• Puede probarse el tratamiento con capsaicina tópica nasal en pacientes intervenidos por PN.	2
• Puede probarse el tratamiento con omalizumab en pacientes con enfermedad grave, no respondedores a otros tratamientos y con asma coexistente.	2

enfermedad grave, asma coexistente y que no respondan a otros tratamientos [317, 318].

Se recomienda en la Figura 6.1 un algoritmo de tratamiento

para la PN. Los niveles de de calidad científica para el tratamiento médico de la PN, así como las recomendaciones y el grado de recomendación están en las Tablas 6.1 y 6.2.

### Puntos clave

- Los corticoides, administrados de forma tópica o sistémica (oral) son el tratamiento médico más eficaz y seguro para la PN. Se ha demostrado que son útiles para reducir los síntomas nasales, el tamaño y sus recurrencias tras la intervención quirúrgica.
- Dado que la PN es una enfermedad inflamatoria crónica se recomienda que las dosis de corticoides tópicos administradas sean, en función de la gravedad, hasta el doble de las dosis recomendadas en la ficha técnica de los principales medicamentos comercializados, durante largos periodos de tiempo.
- La administración de corticoides sistémicos (orales) puede realizarse en PN moderada o grave, en dosis de 0,5-1 mg/kg/día de prednisona o equivalente hasta 14 días, sin disminución progresiva de la dosis, si ésta es menor a 50 mg al día.
- Existen otras opciones terapéuticas con pruebas científicas suficientes para ser utilizadas en casos en los que no es suficiente el tratamiento con corticoides tópicos o sistémicos, en función de las características clínicas individuales de cada paciente, como son el tratamiento prolongado con antibióticos sistémicos, el montelukast, el tratamiento tópico con antimicrobianos, los antihistamínicos en caso de alergia coexistente, la desensibilización al AAS, la capsaicina tópica nasal o el omalizumab.
- Los lavados nasales son útiles como tratamiento concomitante.



# 7. Tratamiento quirúrgico

## 7.1. Indicaciones del tratamiento quirúrgico

El manejo de la PN implica un adecuado tratamiento médico que puede complementarse con maniobras quirúrgicas.

El impacto del tratamiento quirúrgico es difícil de valorar con precisión ya que la cirugía se practica en el grupo de pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento médico. La noción de mala respuesta al tratamiento médico y la propia pauta de administración del mismo (dosis y duración) son aspectos susceptibles de ser valorados de forma relativamente diversa.

El documento EP<sup>3</sup>OS 2007 [42] sitúa la indicación quirúrgica en la PN grave, con una puntuación sintomática EVA >7. Debe puntualizarse que para juzgar una mala respuesta al tratamiento médico debe mantenerse la gravedad de la PN tras el tratamiento con corticoides orales y tópicos.

Toda maniobra quirúrgica nasosinusal precisa de un TC de senos que confirme la afección, informe de la extensión lesional e indique las posibles variantes anatómicas.

## 7.2. Tipos de tratamiento quirúrgico

Los tratamientos quirúrgicos propuestos históricamente en la PN pueden abarcar desde las polipectomías como procedimiento más conservador hasta la maniobra más radical de fronto-etmoido-esfenoidotomía por vía externa. No obstante, se debe aceptar que ningún procedimiento quirúrgico se ha demostrado plenamente curativo de la enfermedad de base y es frecuente que muchos pacientes se sometan a diferentes procedimientos quirúrgicos a lo largo de su vida, manteniendo el tratamiento médico durante un largo período de tiempo.

La polipectomía intranasal es una intervención que puede practicarse bajo anestesia local o general. Es un procedimiento de alcance muy limitado, que elimina los pólipos de la cavidad nasal. En la medida que dichos pólipos se pediculan en porciones del etmoides anterior y/o cornete medio, segmentos de los mismos pueden ser extirpados.

La cirugía radical del seno maxilar o abordaje de Caldwell Luc fue ideada conceptualmente en la RSC al considerar que las lesiones mucosas presentes eran irreversibles. Por ello, el tratamiento quirúrgico debía implicar eliminar al completo toda

la mucosa sinusal, a través de una fenestración en la pared anterior del seno. Actualmente se ha comprobado que al ventilar, drenar y restablecer un adecuado drenaje mucociliar, la mucosa sinusal por muy afectada que parezca macroscópicamente puede recuperarse hasta la normalidad, toda vez que ello no ocurre en el 100 % de los casos. La cirugía de Caldwell Luc no juega prácticamente ningún papel en la cirugía de la PN en la actualidad. Excepcionalmente, el abordaje antral puede ser útil para eliminar patología fúngica que colonice la totalidad del seno maxilar.

La cirugía endoscópica se convierte en la pieza esencial del manejo quirúrgico que permite realizar con seguridad desde una simple polipectomía hasta una cirugía muy radical en la que se pueda exponer toda la base de cráneo, desde el receso frontal hasta el *planum esfenoidale*, ambas láminas papiráceas lateralmente, con la eliminación de las celdas etmoidales, la abertura amplia del seno maxilar, la del seno frontal y del seno esfenoidal.

En el abordaje endoscópico nasosinusal de la PN puede diferenciarse entre dos grandes procedimientos. Se debe ser prudente al analizar los resultados ya que un amplio segmento de pacientes intervenidos se halla en los límites entre ambos métodos. Podemos diferenciar entre la cirugía que se limitaría a tratar las lesiones presentes en los senos afectados, “cirugía a demanda” y la cirugía más “radical” “en que se verifica una amplia eliminación de todas las celdas etmoidales, exposición de la base de cráneo, abertura del frontal, maxilar y esfenoides, resección amplia del cornete medio exponiendo amplios segmentos óseos desnudos de mucosa [319].

## 7.3. Resultados de la CENS

La cirugía endoscópica ya sea “a demanda” de las lesiones sinusales o en su modalidad más “radical”, obtiene mejores resultados que los procedimientos más limitados y conservadores tales como las polipectomías simples [320].

Aproximadamente el 10 % de los pacientes intervenidos de cirugía endoscópica van a obtener una pobre respuesta al tratamiento quirúrgico efectuado de forma concomitante al tratamiento médico. Al efectuar una cirugía de revisión se considera que situaciones tales como la presencia de amplias sinequias en el meato medio, la lateralización significativa del

cornete medio hacia la cavidad sinusal, la no eliminación en la cirugía primaria de segmentos importantes de la apófisis unciforme y la presencia de numerosas celdas etmoidales sin abrir, son hallazgos que pueden implicarse en la pobre respuesta a la cirugía de primera intención [321]. Por otro lado, hay aspectos ligados a la expresión clínica de la PN que tienen un elevado valor peyorativo con relación a los resultados quirúrgicos obtenidos, tales como: extensión masiva de la PN, asociación con asma bronquial y/o con intolerancia a AINES y la asociación con FQ.

Jankowski y cols compararon retrospectivamente una serie de pacientes con cirugía a “demanda de las lesiones” con otro grupo al que practicó una cirugía más “radical”. Ambos grupos presentaban lesiones preoperatorias de similares características. La cirugía “radical” aportó mejores resultados en la valoración sintomática, en la exploración de la cavidad nasosinusal endoscópica y una menor tasa de recidivas [319].

## 7.4. Complicaciones del tratamiento quirúrgico

La introducción de la CENS supuso una serie de ventajas respecto a las técnicas clásicas externas en el tratamiento de la PN como son, la ausencia de incisiones faciales y una menor morbilidad en cuanto a la presencia de costras, dolor postoperatorio, sangrado y costes económicos. A pesar de ello, esta cirugía no está exenta de ciertas complicaciones. Según las diferentes series el porcentaje de complicaciones en el grupo de pacientes con PN varía entre un 4,3% y un 6% [320].

### *Tipos de complicaciones*

Las complicaciones quirúrgicas se pueden clasificar en: hemorrágicas, orbitarias e intracraneales.

*a. Hemorrágicas.* La hemorragia puede manifestarse como arterial o en sábana, siendo las ramas de la arteria esfenopalatina las implicadas con mayor frecuencia. En caso de lesionarse las arterias etmoidales hay que considerar la posible repercusión sobre la órbita en forma de hemorragia y/o hematoma. Generalmente, son epistaxis leves siendo el porcentaje de sangrado severo o que requiera reingreso de aproximadamente un 2,2% [322]. Algunas series han presentado casos aislados y excepcionales de complicaciones muy graves, como la lesión de la carótida interna, tras la realización de una CENS por PN [323].

*b. Orbitarias.* Se produce a través de una lesión directa del nervio óptico, de la musculatura orbitaria o por lesión de las arterias etmoidales. Pueden provocar lesiones leves como edema o enfisema periorbitario, equimosis palpebral o progresar a complicaciones más graves como diplopía, disminución de la agudeza visual o ceguera. La complicación orbitaria más frecuente es la exposición de la periórbita y/o de la grasa orbitaria (2,1%), que si es identificada intraoperatoriamente no provoca complicaciones en la mayoría de los casos [322].

También es posible lesionar el conducto lacrimonasal al ampliar anteriormente la meatotomía media. Wigand y Hoseman presentaron un 0,5% de epíforas en 600 pacientes operados de PN [324].

*c. Intracraneales.* Provocadas por la penetración en la base de cráneo. Las regiones anatómicas de mayor riesgo son la lámina cribosa en su porción horizontal y la inserción de la lámina lateral de la cribosa con el hueso frontal. La presencia de fístula de líquido cefalorraquídeo postquirúrgica varía entre un 0,2% y un 3% de los casos, siendo el porcentaje de meningitis de un 0,15% [322].

*d. Otras complicaciones.* Puede aparecer otro tipo de complicaciones menos frecuentes como la presencia de mioesferulosis, el síndrome del shock tóxico, las secuelas de una rinitis atrófica secundaria o la presencia de parestesias faciales. Algunos autores consideran la aparición de sinequias una complicación más que una secuela postquirúrgica, siendo en este caso la complicación más frecuente (10,4%) [322].

Todas estas complicaciones (hemorrágicas, orbitarias e intracraneales) pueden clasificarse en leves o graves según la severidad de la misma. Se estima la aparición de complicaciones graves en aproximadamente un 0,5% de las cirugías nasosinuales con técnicas endoscópicas y leves en alrededor de un 4% de los casos [42].

El riesgo de aparición de complicaciones en la cirugía sinusal depende de diversos factores, como es la existencia de variantes anatómicas, la realización de cirugías de revisión, la extensión de la enfermedad, la realización de la cirugía bajo anestesia local o anestesia general y la experiencia del cirujano. Algunos estudios han demostrado una mayor probabilidad de complicaciones en el lado derecho.

La técnica empleada puede influir en el porcentaje de complicaciones intra o postquirúrgicas. Jankowski presentó un mayor número de complicaciones, todas ellas menores, cuando realizaron una cirugía radical (nasalización) respecto a aquellos casos donde llevaron a cabo una CENS convencional (7,7% vs 0%) [319].

## 7.5. Impacto del tratamiento quirúrgico sobre el asma

Diferentes estudios demuestran que la polipectomía no agrava ni induce asma como clásicamente se había divulgado. Para ello, es preciso que sea correctamente tratado preoperatoriamente, lo que probablemente no ocurría en los resultados publicados históricamente.

El tratamiento quirúrgico en los pacientes con PN provoca una mejora de la valoración subjetiva del asma por parte del paciente, y se obtienen resultados significativamente mejores en cuanto a la función respiratoria y al uso de corticoides por vía sistémica. Estos resultados empeoran progresivamente con el tiempo, siendo inferiores en los pacientes con asma e intolerancia al AAS [42, 319, 325].

### Puntos clave

- La cirugía de la PN se circunscribe al paciente con PN grave que no responde a tratamiento médico con corticoides.
- La CENS es la técnica quirúrgica indicada en el manejo quirúrgico de la PN, no sustituyendo al tratamiento médico.
- La CENS obtiene peores resultados en casos de PN masivas y cuando se asocia con asma bronquial y/ o con intolerancia a AINEs.
- Las complicaciones de la CENS representan menos del 5% de los casos, la mayoría leves.
- La CENS en los pacientes con PN consigue una mejora de la valoración subjetiva y objetiva del asma.

# 8. Poliposis nasal en Pediatría

## 8.1. Epidemiología

La PN es excepcional antes de la pubertad. La prevalencia exacta de la PN en la población infantil es difícil de conocer por los escasos estudios realizados al respecto. La frecuencia aproximada de la PN en niños se estima en un 0,1% en la población general [326]. La causa más frecuente de PN en niños es la FQ. Existe una asociación frecuente entre la PN y la FQ en niños, que oscila, según las series, de un 20 a un 58% [326-329]. La incidencia de PN en niños con FQ mayores de 5 años varía entre un 10% [330] y un 56,5% [331]. En la serie de Triglia y cols [328] de 46 niños con PN, 5 pacientes eran asmáticos, 27 tenían FQ y 14 pacientes no presentaban ninguna de estas dos enfermedades. Un 43% del total de los niños incluidos en el estudio eran alérgicos, el 22% de los que padecían FQ, el 80% de los que presentaban asma y el 10% de los que no sufrían ninguna de estas dos enfermedades. Estos hallazgos discrepan de otros estudios en los que evidencian que la alergia en los niños con PN es infrecuente y que la alergia es un factor de riesgo potencial únicamente en los pacientes sin FQ [327].

Hay otras enfermedades mucho más raras que pueden asociarse con la PN [332] la discinesia ciliar se asocia en un 5% a PN, como también el síndrome de Mounier-Kuhn (PN, traqueobroncomegalia y bronquiectasias), el síndrome de Kartagener (PN, situs inversus y bronquiectasias) y el síndrome de Young (PN y azoospermia). La enfermedad de Woakes aparece en niños o jóvenes en fase de crecimiento y se caracteriza por una poliposis masiva que produce dehiscencia de las suturas óseas faciales, ensanchando la raíz nasal y provocando hipertelorismo [333].

## 8.2 Patogenia

La inflamación crónica producida por cualquier mecanismo, es aparentemente la responsable del inicio de los PN. Los pacientes con FQ tienen un defecto en los pequeños canales de conductancia del cloro, regulado por la adenosin monofosfato cíclico (cAMP), lo que causa un transporte del cloro anormal a través de la membrana celular apical de las células epiteliales. La patogénesis de la PN en pacientes con FQ podría estar asociada con este defecto [334].

En la patogenia de la afectación nasosinusal en el paciente con FQ participan principalmente dos factores: la alteración de la viscoelasticidad del moco y el enlentecimiento del aclaramiento mucociliar; ambos conducen a la obstrucción mecánica del ostium del seno. A esto le sigue una disminución de la presión parcial de oxígeno (O<sub>2</sub>) y un aumento de la presión parcial de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), que conducen al daño ciliar, edema de mucosa e inflamación; esta inflamación se ve favorecida por las infecciones bacterianas y víricas. Habitualmente, tanto el tracto respiratorio superior como el inferior están crónicamente colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y anaerobios [334].

Recientemente se ha sugerido que las mutaciones en el gen responsable de la FQ pueden estar asociadas con el desarrollo de RSC en la población general y que Delta F508 homocigosis parece ser un factor de riesgo para la enfermedad de los senos paranasales [335].

## 8.3 Histopatología

Los PN que se producen en los pacientes con FQ son semejantes a los de los PN idiopática en cuanto a la hiperplasia de las glándulas mucosas, quistes mucosos y metaplasia celular focal del epitelio transicional o escamoso, pero difieren en que tienen una membrana basal normal sin infiltración eosinofílica y predominio de neutrófilos [336], y en que las glándulas mucosas contiene más mucinas ácidas que neutras. Se ha comprobado que los PN de la FQ responden peor al tratamiento con corticoides comparado con PN con un contenido mayor de eosinófilos [330].

## 8.4 Mediadores de la inflamación

Se ha encontrado una mayor expresión de la beta defensiva humana 2 y del receptor toll-like 2 en las biopsias de los PN de los pacientes con FQ que en los PN de los pacientes sin FQ. No se detecta IL-5 en los PN de los pacientes con FQ pero si se detecta en el 80% de los pacientes sin FQ. La IL8 está significativamente más elevada en los PN de los pacientes con FQ. Sin embargo, la ECP, la eotaxina y la IgE está significa-

tivamente más alta en los pacientes sin FQ. Por lo tanto, los PN de los pacientes con y sin FQ no solo se diferencian en el perfil de los mediadores de la inflamación, sino también en los marcadores innatos [337].

## 8.5. Clínica

La PN se asocia con empeoramiento de la CdV, obstrucción nasal, anosmia, sinusitis crónica, cefalea, ronquidos y rino-rrhea posterior. En los niños con FQ el proceso es tan gradual y paulatino que en la mayor parte de pacientes no refieren molestias ya que su adaptación es superior a la de los adultos con el añadido de que algunos síntomas como la anosmia son difíciles de evaluar en los niños [338].

Las manifestaciones clínicas de la PN en niños dependen de su tamaño. Los PN pequeños no producen síntomas y puede que se detecten en un examen de rutina cuando se localizan en la parte anterior del cornete medio. Los localizados en la parte posterior de las fosas nasales no se visualizan en la exploración rutinaria con rinoscopia anterior y quedan sin diagnosticar a no ser que el paciente esté sintomático. Los de pequeño tamaño localizados en zonas como el meato medio, pueden producir síntomas y bloquear el orificio de drenaje de los senos, causando síntomas de sinusitis [339].

La PN masiva o un único pólipo grande que obstruya las cavidades nasales, la nasofaringe o ambas, pueden causar síntomas de apnea del sueño o respiración oral crónica [340]. Raramente los pacientes con FQ tienen una PN invasiva que pueda alterar la estructura craneofacial y causar proptosis, hipertelorismo y diplopia (Síndrome de Woakes) [333]. No obstante, es muy característico de la FQ la presencia de un pseudomucocele maxilar bilateral. El abombamiento que provoca el pseudomucocele en la pared medial del seno maxilar estrecha la fosa y es el que explica buena parte de la obstrucción nasal de estos niños [341].

## 8.6 Diagnóstico

### 8.6.1 Exploración

En pediatría la rinoscopia anterior no es una técnica eficiente para explorar la existencia de PN. La endoscopia nasal [342] es la técnica diagnóstica de elección "gold estándar" que permite visualizar los pólipos en los complejos osteomeatales, el edema de la mucosa, la secreción purulenta saliendo de los ostia de los senos paranasales y una dislocación de la pared lateral de la fosa nasal característica de los pseudomucopioceles. Normalmente se usa un endoscopio rígido de 0° y de 4 o 2,7 mm de diámetro [340].

### 8.6.2 Técnicas de imagen

La TC y la RM son las exploraciones radiológicas de elección para la evaluación de la extensión de la RSC con PN en niños. Están indicadas ante una disociación entre una clínica florida y una exploración pobre o dudosa. También ante la posibilidad de una intervención quirúrgica donde la TC es la exploración preferida al poder visualizar los septos óseos.

Normalmente, si se van a usar métodos quirúrgicos guiados por neuroimagen se realizan las dos exploraciones ya que son complementarias. En caso de sospechar complicaciones del sistema nervioso central es preferible la RM. La imagen muy sugestiva de sospecha de FQ es la desmineralización y medialización de la pared nasal colindante con el seno maxilar que se asocia a un pseudomucopiocele bilateral [343].

### 8.6.3 Estudio de la enfermedad de base

La PN en niños se asocia frecuentemente con una enfermedad de base. La enfermedad que con más frecuencia los produce en los niños es la FQ [328] por lo que ante un niño con PN la FQ es el diagnóstico inicial a plantear. Se debe realizar un test del sudor y/o pruebas genéticas para FQ en todos los niños con PN.

En los niños con PN asociada a una rinitis alérgica se debe realizar un estudio alergológico completo que debe incluir una historia clínica dirigida, pruebas cutáneas y/o determinación de IgE sérica específica frente a una batería de aeroalérgenos para determinar la causa de la alergia y poder realizar un tratamiento etiológico adecuado.

Una citología de la secreción nasal para detectar eosinófilos puede diferenciar si se trata de una PN idiopática. Si se detectan eosinófilos en secreción nasal posiblemente el tratamiento con corticoides sea más efectivo.

## 8.7. Tratamiento

### 8.7.1. Tratamiento médico

La administración oral y tópica de corticoides es el tratamiento de primera línea indicado en la PN (Tabla 8.1). Los antihistamínicos, descongestivos y el cromoglicato sódico tienen poco beneficio. La inmunoterapia es útil para tratar la rinitis alérgica, pero ella sola no resuelve la PN. Los antibióticos hay que utilizarlos en caso de sospechar una sobreinfección bacteriana [344].

La respuesta a los corticoides parece que depende de la presencia o ausencia de eosinofilia por lo que los pacientes con PN y rinitis alérgica o asma responden mejor a este tratamiento. Los corticoides orales son el tratamiento médico más efectivo para la PN eosinofílica. La dosis máxima recomendada en niños es de 1mg/kg/día durante 5-7 días controlando el efecto en 1-3 semanas. Los pacientes con PN no eosinofílica como es el caso de la FQ, puede que no respondan a los corticoides orales, por lo que no se recomienda que sigan un tratamiento prolongado con esta medicación ya que puede tener efectos secundarios en los niños [345].

Algunos autores han encontrado una importante mejoría de la PN en los niños con FQ con corticoides tópicos [329]. Estudios controlados han demostrado que la mometasona [346] y la fluticasona tópicos nasales no influyen en el crecimiento [269, 347], por lo que deben ser considerados de primera línea en el tratamiento pediátrico de la PN. Los corticoides tópicos nasales no están aprobados por la FDA para el uso en PN en población menor de 18 años. Las dosis que se indican en la Tabla 8.1 son las aprobadas para la rinitis alérgica y basadas en la ficha técnica, ya que no existen estudios disponibles que permitan

Tabla 8.1. Corticoides tópicos nasales e indicaciones en la edad pediátrica

Años	Fuorato de mometasona (50 mcg/dosis)	Propionato de fluticasona (50 mcg/dosis)	Fuorato de fluticasona (27,5 mcg/dosis)	Budesonida (64 mcg/dosis)	Triamcinolona (55 mcg/dosis)	Beclometasona (50 mcg/dosis)
2-11	*1/FN/24 h		1/FN /24 h (mañana) 2 /FN/ 12h**			
4-11		1/FN /24 h (mañana) 1/FN/12h**				
6-12					1-2 /FN/24 h (mañana) 2/FN/12h**	
≥ 6				4/FN/24 h (mañana) ó 2/FN/12h **		1-2/ FN/12 h**
≥ 12	2 /FN /24h	2 /FN/24 (mañana) 2/FN/12 h**	2 FN/24 h		2-4 /FN/24 h**	

\* Aplicaciones/en cada fosa nasal/intervalo de tiempo

FN: Fosa nasal; h: horas

\*\*Nota: puede aumentarse a esa dosis y después disminuir dosis cuando se obtenga el efecto clínico deseado, hasta la dosis mínima necesaria para el control de los síntomas.

extraer conclusiones científicas sobre las posibles indicaciones en el tratamiento de PN en niños (Ver capítulo 6).

### 8.7.2. Tratamiento quirúrgico

La indicación del tratamiento quirúrgico se justifica ante el fracaso del tratamiento médico sobre los síntomas que generan mala CdV como la cefalea o la obstrucción nasal. En los casos de FQ la cirugía puede frenar el deterioro paulatino de la función pulmonar secundaria a infecciones procedentes de las vías altas. Los senos paranasales se encuentran habitualmente colonizados por *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

La técnica quirúrgica adecuada es la CENS con eliminación de los pólipos nasales y la mucosa enferma. Se asocia a un aumento del tamaño de los ostia de drenaje para mejorar la ventilación de la mucosa conservada y lograr un mejor control de las recidivas. La CENS se puede realizar mediante instrumentos de microcirugía endoscópica convencionales o el uso de dispositivos tipo microdebridador [348] que permiten evitar lesionar la mucosa no polipoidea sobre todo en los casos de recidiva. A pesar de que la cirugía puede, aparentemente, haber eliminado todas las lesiones, la tasa de recidivas es elevada, un 50 % de recidivas a los 4 años [331]. Por ello, en los últimos años existe la posibilidad de asociar a la técnica endoscópica usada, un dispositivo de navegación que permite controlar en cada momento donde se encuentra la punta del instrumental que usa el cirujano correlacionando las imágenes radiológicas obtenidas y la visión endoscópica [349].

## 8.8. Pronóstico

El pronóstico de la PN en niños depende en primer lugar de si se trata de una PN similar a la del adulto o bien si es una PN en el contexto de una FQ. En el primer propósito la evolución es peor si es grave, los estadios por TC son mayores y si está expuesto al tabaco de forma activa o pasiva [350]. En los no asociados a FQ los corticoides tópicos son más eficaces en el control de la enfermedad. En cambio el pronóstico de la PN asociada a la FQ, se asocia a: la existencia de factores genéticos que condicionan la mejor o peor evolución según el gen alterado [341]; la patología asociada, ya que la enfermedad afecta a órganos tan importantes como el pulmón o el páncreas, cuya evolución minimiza el problema nasal.

En la CENS se demuestra una la mejoría de la CdV del 76% [351].

## 8.9. Criterios de derivación

En pediatría los pacientes con clínica de RSC con cefalea y/u obstrucción nasal persistente deberían ser remitidos al especialista. Con más prioridad, cualquier visualización de PN en la rinoscopia anterior debe ser derivado a un especialista para realizar endoscopia nasal [338].

En los centros especializados en FQ se derivan todos los pacientes, tanto sintomáticos como no sintomáticos. Complicaciones como los mucocelos y los abscesos periorbitales son raras en pacientes con FQ y deben ser derivados urgentemente al especialista [329].

## Puntos clave

- La causa más frecuente de PN en los niños es la FQ, por lo que en un niño con PN hay que descartar si padece una FQ; recíprocamente, en todos los niños que padecen una FQ hay que descartar una PN.
- En los niños con FQ el proceso es tan gradual y paulatino que puede ser asintomático. La adaptación del niño a la enfermedad es superior a la de los adultos y síntomas como la anosmia son difíciles de evaluar en niños.
- La endoscopia nasal es el “gold estándar” que permite visualizar los PN.
- Los pólipos que se producen en los pacientes con FQ tienen una membrana basal normal sin infiltración eosinofílica y las glándulas mucosas contienen más mucinas ácidas que neutras.
- El furoato de mometasona y fluticasona son los corticoides tópicos de elección en niños con PN ya que se ha demostrado que no tienen efecto sobre el crecimiento.
- En pediatría cualquier sospecha de PN debe ser derivada al especialista.

# 9. Poliposis nasal: criterios de derivación desde/a Atención Primaria e interconsultas entre ORL y Alergología

## 9.1. Introducción

La PN es un problema importante de salud, con un elevado coste sociosanitario. Los pacientes con PN representan un subgrupo dentro de los pacientes con RSC que, a la vez y con mucha frecuencia, presentan enfermedades asociadas como rinitis, asma bronquial, intolerancia a los AINEs, bronquiectasias o FQ, entre otras (Figura 9.1) [1,42]. El hecho de que en cada acto de atención médica deba tenerse en cuenta el concepto de “la vía respiratoria única” tanto para la evaluación diagnóstica como para la estrategia terapéutica unificada, hace que se requiera un abordaje multidisciplinar donde la participación y colaboración de médicos de atención primaria (medicina general o de familia, pediatría) y especialistas (ORL, alergología, neumología) es no sólo necesaria sino imprescindible.

El objetivo de este capítulo es establecer unos criterios de derivación del paciente con sospecha o diagnóstico de PN entre los diferentes niveles o estamentos de la atención médica,

tanto en primaria como en especializada, en vistas a intentar reducir la variabilidad en la práctica clínica, y establecer un recorrido del paciente, con rapidez y homogeneidad en la asistencia y sin mensajes contradictorios entre los diferentes niveles asistenciales.

En cualquier nivel de asistencia médica se debe tener en cuenta que para la toma de decisiones es preciso manejar bien no sólo la definición clínica de la enfermedad, sino su nivel de gravedad y la duración de la misma, lo que permitirá una atención flexible e individualizada. Como en cualquier proceso médico, un adecuado control de las variables de evaluación, seguimiento y derivación incrementarán la eficiencia, con un mejor aprovechamiento de los recursos a la vez que una mejora en la calidad de la atención al paciente. Todo ello repercutirá no solo en una mayor satisfacción del paciente sino también en una reducción del tiempo de espera para el diagnóstico y del inicio del tratamiento, objetivos últimos de cualquier intervención médica.

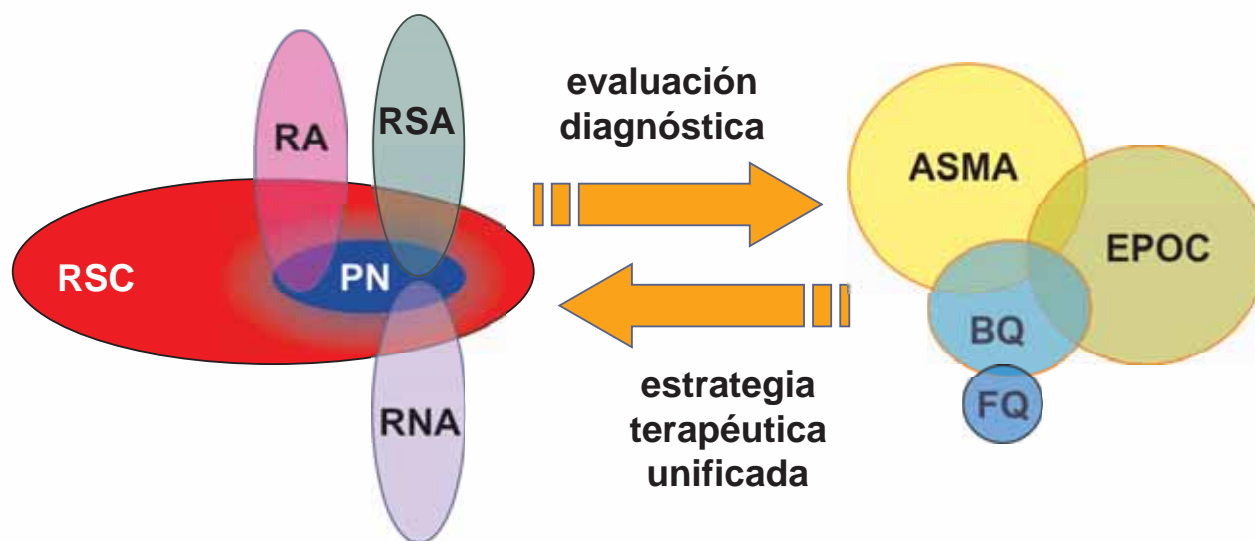


Figura 9.1. Diagnóstico y aproximación terapéutica de la poliposis nasal (PN) en el contexto de una “vía respiratoria, una enfermedad” [1,42,185,224,357]. RSC, rinosinusitis crónica; RSA, rinosinusitis aguda; RA, rinitis alérgica; RNA, rinitis no alérgica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BQ, bronquiectasias; fibrosis quística, FQ.



## 9.2 Evaluación en Atención Primaria

En Atención Primaria la sospecha clínica debe comenzar cuando el paciente refiere, durante más de doce semanas consecutivas, obstrucción nasal acompañada de rinorrea anterior posterior y/o de reducción o pérdida del olfato [1,42]. La hiposmia progresiva o anosmia asociada a síntomas nasales tiene un gran valor clínico en la sospecha de PN, su gravedad y sus asociaciones [99, 224, 293, 352-354].

En los adultos, entre los antecedentes personales con frecuencia se encuentra la clínica de rinosinusitis, rinitis alérgica, asma bronquial, intolerancia a AINEs, EPOC o bronquiectasias. Debe sospecharse PN en cualquier paciente con rinitis persistente, sobre todo si es no alérgica y que no mejora con el tratamiento médico habitual. La hiposmia refuerza la sospecha diagnóstica.

En los niños y adolescentes, la PN bilateral va con frecuencia asociada a FQ o a otros diagnósticos (discinesia ciliar primaria, síndromes de Kartagener o de Young) [355], existiendo además un aumento de la poliposis unilateral (pólipos antrocoanales) [356].

Aunque la asociación de rinitis y asma con la poliposis nasal ha sido recientemente documentada en España [353, 354], no existen pruebas de causalidad entre alergia y PN. No obstante, el médico que visita un paciente con PN debe pensar en esta posible asociación y poner todos los medios a su alcance (interconsulta, derivación) para llegar a un correcto diagnóstico y tratamiento [42, 185, 357].

Cuando en la exploración física, mediante rinoscopia anterior, se visualizan los pólipos (esto ocurre ya en poliposis grado 3), es posible confirmar el diagnóstico en este nivel asistencial. En todo caso, en Atención Primaria no se recomienda solicitar ninguna exploración radiológica (RX simple o TC). Debe tenerse en cuenta que en el diagnóstico de la PN no suele ser suficiente la anamnesis clínica, ya que para el diagnóstico definitivo se requiere endoscopia nasal y/o la TC, exploraciones cuya indicación suele realizarse en la atención especializada [42].

Se recomienda derivar de Atención Primaria a especializada [42, 344, 358] (Figura 9.2):

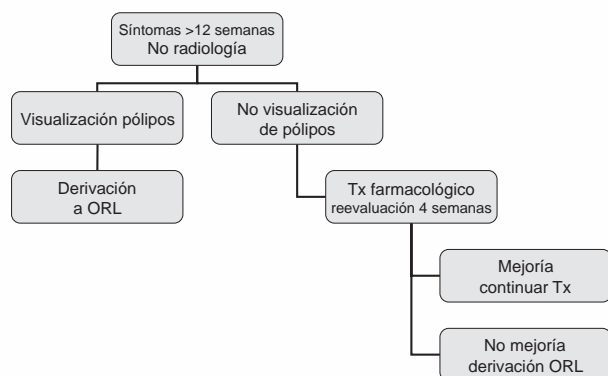


Figura 9.2. Manejo de la PN en Atención Primaria, donde la objetivación de los pólipos (rinoscopia, endoscopia) es fundamental tanto para el manejo (diagnóstico precoz, tratamiento inmediato y continuo) de los pacientes con PN como su derivación a la atención especializada (ORL, Alergología, Neumología) [1,42,344]. Tx, tratamiento.

Tabla 9.1. Criterios de derivación o interconsulta desde la Atención Primaria a la atención especializada: ORL, Alergología, Neumología [1,42,185,198,344,355,357-359]

A Alergología: sospecha o diagnóstico establecido de:

- rinitis alérgica
- asma bronquial alérgico
- intolerancia a AINEs
- otras enfermedades de base atópica o inmunoalérgica

A ORL: sospecha o diagnóstico de:

- rinitis no alérgica o pacientes con características no atópicas
- confirmación diagnóstica por endoscopia nasal
- pólipo o masa unilateral
- rinosinusitis aguda (agudización)
- intolerancia a AINEs
- complicación ocular y/o endocraneal
- falta de control con tratamiento médico
- indicación de tratamiento quirúrgico
- rinosinusitis fúngica eosinofílica

A Neumología: sospecha o diagnóstico de:

- asma no alérgico
- fibrosis quística
- bronquiectasias
- EPOC
- síndrome de Churg-Strauss u otras vasculitis
- enfermedades granulomatosas

1) Ante la presencia de una clínica compatible con una gravedad moderada/grave de RSC o se visualicen pólipos en la rinoscopia anterior (poliposis masiva).

2) Ante la presencia de una clínica compatible con una gravedad moderada/grave de RSC y que no se obtenga mejoría tras un tratamiento farmacológico correcto durante cuatro semanas consecutivas.

3) Ante la imposibilidad del diagnóstico correcto por no disponer endoscopia nasal o TC nasosinusal.

4) Ante una PN unilateral.

5) Ante una agudización y/o complicación ocular o endocraneal.

La elección de la derivación a ORL, Alergología o Neumología, se puede realizar en función de la disponibilidad de especialistas así como de los antecedentes personales o de las enfermedades asociadas (Tabla 9.1) [1, 42, 185, 198, 344, 355, 357-359], teniendo en cuenta que el circuito debe ser dinámico y flexible, siempre atendiendo a la repercusión y forma clínica individual de cada paciente con PN (Figura 9.3).

## 9.3. Evaluación en Otorrinolaringología (rinología)

En este escalón asistencial el especialista ORL debería [1, 42]:

1) Confirmar el diagnóstico de PN y la extensión de la misma mediante endoscopia nasal.

2) Establecer la gravedad y la existencia de asociaciones

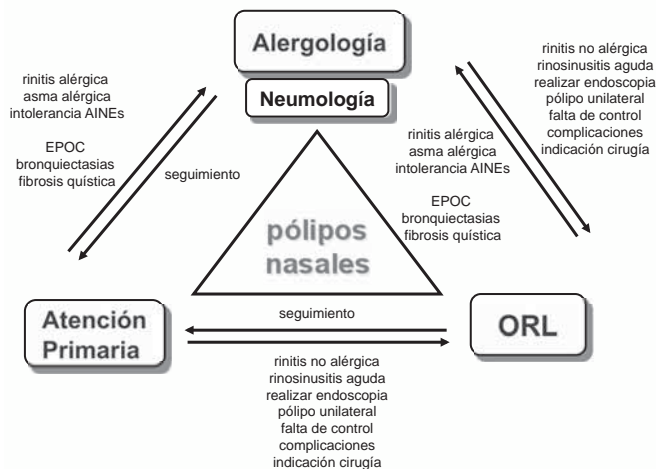


Figura 9.3. Interrelación entre la Atención Primaria y especializada en el abordaje de la PN: exploración, pruebas complementarias (endoscopia, TC), diagnóstico de PN y sus asociaciones, tratamiento (médico y/o quirúrgico), control y seguimiento [1,42,185,198,344,355,357-359].

(rinitis alérgica, asma, EPOC, FQ, intolerancia a AINEs) y/o complicaciones (rinosinusitis aguda).

3) Realizar las pruebas complementarias necesarias: función nasal (RNM, RA), función olfativa (olfatometría, gustometría).

4) Solicitar pruebas de imagen: para valorar la extensión prequirúrgica (TC) o si existe sospecha de complicación (resonancia magnética).

5) Indicar e iniciar el tratamiento (médico o quirúrgico) según la medicina basada en pruebas.

6) Realizar el seguimiento de los pacientes que reciben tratamiento médico o a los que se les ha practicado cirugía:

a) PN leve o moderada: se puede revisar a los seis meses la aparición de nuevos pólipos y la gravedad de la patología.

b) PN grave: sobre todo cuando se asocia asma bronquial no controlada, anosmia u obstrucción nasal grave, es conveniente la revisión a los 3 meses.

7) Valorar interconsulta o derivación a Alergología (Figura 9.3) [185, 357]:

- a. ante la sospecha de patología alérgica,
- b. para establecer un adecuado control del asma asociado,
- c. para valorar la tolerancia a los AINEs y establecer una posible indicación de desensibilización al AAS.
- d. ante la sospecha de enfermedad complicada (Churg-Strauss).

8) Valorar interconsulta o derivación a Neumología (Figura 9.3) [198]: cuando se asocian enfermedades granulomatosas, FQ, bronquiectasias, asma no alérgico o EPOC.

## 9.4 Evaluación en Alergología/Neumología

En este escalón asistencial el alergólogo o el neumólogo debería [185, 198, 357]:

1) Confirmar el diagnóstico de PN y establecer la gravedad, mediante endoscopia nasal.

2) Indicar el tratamiento médico (o valorar el quirúrgico) según la medicina basada en pruebas.

3) Valorar y tratar de forma integral las enfermedades asociadas: asma y rinitis alérgica, intolerancia a los AINEs o EREA.

4) Seguimiento de pacientes:

a. Rinitis y/o asma alérgico: revisiones periódicas según control e indicación de tratamiento médico y/o inmunoterapia específica.

b. Intolerancia a los AINEs / EREA: revisiones periódicas según control del asma, valorar la tolerancia a los AINEs y la necesidad de desensibilización al AAS.

5) Valorar interconsulta o derivación a ORL (Figura 9.3):

a. para corroborar el diagnóstico y establecer la extensión de la PN,

b. en caso de complicación (ocular, endocraneal),

c. patología unilateral (indicación de biopsia),

d. para petición de estudio olfatométrico, y

e. si existe mal control de la PN, para establecer indicación quirúrgica.

## 9.5 Evaluación en situaciones especiales [42, 185, 238].

1) PN en niños (FQ, pólipo antrocoanal): colaboración y abordaje multidisciplinar entre Pediatría, ORL pediátrica y Neumología pediátrica.

2) PN en pacientes diabéticos (uso de corticoides): colaboración y abordaje multidisciplinar entre ORL, Alergología, Neumología y Endocrinología.

3) PN en pacientes con patología ocular (glaucoma): colaboración y abordaje multidisciplinar entre ORL, Alergología, Neumología y Oftalmología.

4) PN en pacientes embarazadas (uso de corticoides): colaboración y abordaje multidisciplinar entre ORL, Alergología, Neumología y Obstetricia-Ginecología.

5) PN en pacientes con patología ósea (osteopenia/osteoporosis): colaboración y abordaje multidisciplinar entre ORL, Alergología, Neumología y Reumatología.

## Puntos clave

- El abordaje de la PN requiere una intervención multidisciplinar, donde destaca la intervención de Atención Primaria, ORL, Alergología y Neumología. En situaciones especiales deberán participar también otras especialidades médicas.
- En cada momento se realizará una valoración de la existencia de enfermedades asociadas que permita un abordaje integral desde el concepto de vía respiratoria única (Figura 9.1).
- Los criterios de derivación de Atención Primaria al especialista dependen de su objetivo final: diagnóstico y tratamiento de la PN y valoración quirúrgica (ORL), manejo de la rinitis y el asma alérgico (Alergología), manejo de otras patologías respiratorias (Neumología) (Tabla, Figura 9.2)
- Los criterios de interconsulta entre especialistas (ORL, Alergología, Neumología) dependen, como en el caso de Atención Primaria, del objetivo final de la interconsulta y de la disponibilidad de técnicas adecuadas para su diagnóstico y seguimiento (Figura 9.3)
- Idealmente, la derivación del especialista (ORL, Alergología, Neumología) a Atención Primaria debería ser posible para realizar el seguimiento de los pacientes una vez están controlados mediante un tratamiento médico o quirúrgico adecuado (Figura 9.3).

# 10. Necesidades en investigación en la poliposis nasosinusal

A pesar de que la PN es una patología prevalente, con alto coste económico y social, y a pesar de que en los últimos años se han publicado múltiples estudios epidemiológicos, fisiopatológicos y terapéuticos sobre la PN e incluso se ha publicado una Guía en 2003 con una posterior revisión en 2007, quedan muchos aspectos que abordar y muchas preguntas que contestar, y es el deseo que hemos querido plasmar en este capítulo al enumerar algunas de las cuestiones que creemos sería importante poder contestar.

## 10.1. Epidemiología

- a) Establecer la prevalencia exacta de la PN.
- b) Establecer la incidencia exacta de la PN.
- c) Identificar los factores de riesgo asociados a la PN.
- d) Establecer con precisión la prevalencia de pruebas alérgicas e IgE específica positivas en los pacientes con PN, con el objetivo más amplio de estudiar la posible relación etiopatogénica entre poliposis y alergia.
- e) Establecer el porcentaje exacto de pacientes con PN y asma.
- f) Establecer el porcentaje exacto de pacientes con PN e intolerancia a los AINEs.
- g) Determinar los factores capaces de predecir qué pacientes con PN desarrollarán asma o intolerancia a los AINEs.
- h) Establecer si existe una base genética en la PN y qué genes pueden estar implicados.

## 10.2. Fisiopatología

- a) Papel de las infecciones en la fisiopatología de la PN.
- b) Papel de la sensibilización a alérgenos en la fisiopatología de la PN.
- c) Papel de las mucinas en la fisiopatología de la PN.
- d) Mecanismos fisiopatológicos de la asociación de la PN con asma e intolerancia a AINEs.
- e) Alteraciones estructurales histológicas que pudieran predecir el desarrollo o evolución de la PN.
- f) Porqué en algunos casos los sujetos con RSC desarrollan PN y en otros no.

## 10.3. Aspectos clínicos y de calidad de vida

- a) Identificar el método más idóneo para evaluar los intensidad, gravedad y duración de los síntomas en la PN.
- b) Qué técnicas para evaluar la obstrucción nasal (RA, RNM, flujo máximo nasal inspiratorio) son las más idóneas en la PN.
- c) Diseño y validación de cuestionarios de CdV específicos para PN.
- d) Nuevos índices para la evaluación de la gravedad de PN basándose en la valoración subjetiva del paciente y la valoración clínica obtenida mediante la puntuación en la endoscopia nasal, la TC y la evaluación del olfato.

## 10.4. Exploración y diagnóstico

- a) Métodos para la detección local de IgE específica frente a antígenos bacterianos de uso en la práctica clínica diaria.
- b) Profundizar en el papel de los superantígenos bacterianos en PN y enfermedades asociadas como el asma y la intolerancia a AINEs.
- c) Papel de la alergia a hongos en la PN. Necesidad de estandarización de técnicas para determinar la sensibilización a hongos.
- d) Estudios comparativos de terapias antibióticas frente a otro tipo de tratamientos farmacológicos en la PN.
- e) Qué técnicas de exploración son las más idóneas para realizar la monitorización de la PN y evaluar así la respuesta al tratamiento realizado.

## 10.5. Diagnóstico diferencial y comorbilidades

- a) Factores locales y sistémicos implicados en la recidiva de PN en pacientes con tríada ASA.
- b) La relación entre PN y alergia alimentaria.
- c) Confirmar la relación entre la PN y el asma, así como entre poliposis nasal y bronquiectasias, en cuanto a epidemiología, etiopatogenia y gravedad.

d) Estudios prospectivos que evalúen el efecto del tratamiento quirúrgico y/o médico de la PN sobre el asma.

e) Papel de la desensibilización endonasal con L-ASA en la EREA y su posible aplicación como alternativa a la cirugía en algunos pacientes con PN.

f) Profundizar en los mecanismos etiopatogénicos de la EREA con el fin de identificar nuevas opciones terapéuticas.

## 10.6. Tratamiento médico

a) Papel de los antileucotrienos en el tratamiento de la PN.

b) Indicaciones de la anti IgE (omalizumab) en el tratamiento de la PN.

c) Evaluación de la dosis respuesta en el uso de corticoides tópicos de la PN, para poder identificar la dosis óptima eficaz.

d) Evaluación en grandes series de los efectos adversos locales y sistémicos de los corticoides tópicos nasales en el tratamiento de la PN.

e) Qué dosis de corticoides orales es la más idónea y durante cuánto tiempo se debería administrar en el tratamiento de las exacerbaciones de la PN.

## 10.7. Tratamiento quirúrgico

a) Establecer criterios clínicos para la indicación de cirugía en la PN.

b) Establecer criterios endoscópicos en la indicación de cirugía.

c) Consensuar un criterio universal de estadiaje endoscópico de la PN.

d) Consensuar como maniobra imprescindible la realización de un TC de senos paranasales en todo candidato a cirugía.

e) Establecer un consenso en la secuencia terapéutica farmacológica en el preoperatorio y en el postoperatorio de la PN.

f) Precisamos trabajos prospectivos que permitan comparar los resultados de la cirugía de la PN con técnicas conservadoras

(a demanda de las lesiones) y cirugías más radicales, en grupos de pacientes homogéneos.

## 10.8. Poliposis nasosinusal en Pediatría

a) Se necesitan estudios prospectivos para determinar la prevalencia de PN en población pediátrica menor de 12 años.

b) Factores de riesgo de la PN en la población pediátrica. En todos los niños con PN habría que estudiar la existencia de las enfermedades que con más frecuencia se asocia a PN y los pacientes con las enfermedades de riesgo deberían ser explorados adecuadamente para confirmar o descartar PN.

c) Qué tratamientos son los más adecuados en la PN en la edad pediátrica. Se precisan estudios bien diseñados evaluar el tratamiento médico y quirúrgico óptimo. Con respecto a los corticoides tópicos los estudios se deben focalizar sobre cuál es la dosis, el tiempo de tratamiento y la eficacia a corto y largo plazo.

d) Se requieren estudios de seguimiento para evaluar el pronóstico de la PN en la infancia con tratamiento médico frente al tratamiento quirúrgico.

## 10.9. Criterios de derivación desde Atención Primaria/interrelación entre SEORL y SEAC

Sería necesario evaluar los circuitos de derivación interdisciplinar propuestos al respecto de su impacto en:

a) La reducción que se consigue en el tiempo de diagnóstico.

b) El tiempo para instaurar un tratamiento adecuado.

c) La reducción de las agudizaciones y aparición de complicaciones.

d) La reducción de los grados de gravedad de la enfermedad.

e) El mejor control de los síntomas, en la mejora CdV y satisfacción de los pacientes.

f) El mejor control del asma cuando está asociado.

g) La reducción del número de intervenciones quirúrgicas.

h) La reducción de los costes de la enfermedad.

# 11. Bibliografía

1. Fokkens, W, Lund, V, Mullol, J. EP30S 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2007;45:97-101.
2. Larsen, PL, Tos, M. Origin of nasal polyps. *Laryngoscope* 1991;101:305-12.
3. Larsen, PL, Tos, M. Site of origin of nasal polyps. Transcranially removed naso-ethmoidal blocks as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Rhinology* 1995;33:185-8.
4. Larsen, PL, Tos, M. Origin of nasal polyps: an endoscopic autopsy study. *Laryngoscope* 2004;114:710-9.
5. Hedman, J, Kaprio, J, Poussa, T, Nieminen, MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999;28:717-22.
6. Klossek, JM, Neukirch, F, Pribil, C, Jankowski, R, Serrano, E, Chanal, I, El Hasnaoui, A. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy* 2005;60:233-7.
7. Portenko, GM. [Prevalence of polypous rhinosinusitis among the population]. *Vestn Otorinolaringol* 1989:52-4.
8. Johansson, L, Akerlund, A, Holmberg, K, Melen, I, Bende, M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:625-9.
9. Min, YG, Jung, HW, Kim, HS, Park, SK, Yoo, KY. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: results of a nationwide survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1996;253:435-9.
10. Hadfield, PJ, Rowe-Jones, JM, Mackay, IS. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000;25:19-22.
11. Larsen, K, Tos, M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2002;122:179-82.
12. Davidsson, A, Hellquist, HB. The so-called 'allergic' nasal polyp. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1993;55:30-5.
13. Drake-Lee A. Nasal polyps. In: Mygind N, NR, editor. *Allergic and non-allergic rhinitis*. Copenhagen: Munksgaard; 1993.
14. Settignano, GA, Chafee, FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:17-21.
15. Rugina, M, Serrano, E, Klossek, JM, Crampette, L, Stoll, D, Bebear, JP, Perrahia, M, Rouvier, P, Peynegre, R. Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France: the ORL group experience. *Rhinology* 2002;40:75-9.
16. Collins, MM, Pang, YT, Loughran, S, Wilson, JA. Environmental risk factors and gender in nasal polyposis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002;27:314-7.
17. Toledano Muñoz A, HPC, Navas Molinero C, García Simal M, Navarro Cunchillos M, Galindo Campillo AN. Estudio epidemiológico en pacientes con poliposis nasal. *Acta Otorinolaringol Esp*. 2008;59:438-43.
18. Kern R, SH-P. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J Allergy* 1933;4:483.
19. Crampette, L, Serrano, E, Klossek, JM, Rugina, M, Rouvier, P, Peynegre, R, Bebear, JP, Stoll, D. [French multicenter prospective epidemiologic study (ORL Group) of allergic and lung diseases associated with nasal polyposis]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2001;122:231-6.
20. Bonfils, P, Malinvaud, D. Influence of allergy in patients with nasal polyposis after endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol* 2008;128:186-92.
21. Bunnag, C, Pacharee, P, Vipulakom, P, Siriyananda, C. A study of allergic factor in nasal polyp patients. *Ann Allergy* 1983;50:126-32.
22. Van Lancker, JA, Yarnold, PA, Ditto, AM, Tripathi, A, Conley, DB, Kern, RC, Harris, KE, Grammer, LC. Aeroallergen hypersensitivity: comparing patients with nasal polyps to those with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:109-12.
23. Muñoz del Castillo, F, Jurado-Ramos, A, Fernandez-Conde, BL, Soler, R, Barasona, MJ, Cantillo, E, Moreno, C, Guerra, F. Allergenic profile of nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:110-6.
24. Sin, A, Terzioglu, E, Kokuludag, A, Veral, A, Sebik, F, Karci, B, Kabakci, T. Allergy as an etiologic factor in nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997;7:234-7.
25. Pastorello, EA, Incorvaia, C, Riario-Sforza, GG, Codecasa, L, Menghisi, V, Bianchi, C. Importance of allergic etiology in nasal polyposis. *Allergy Proc* 1994;15:151-5.
26. Wise, SK, Ahn, CN, Schlosser, RJ. Localized immunoglobulin E expression in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;17:216-22.
27. Shatkin, JS, Delsupehe, KG, Thisted, RA, Corey, JP. Mucosal allergy in the absence of systemic allergy in nasal polyposis and rhinitis: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111:553-6.
28. Holopainen, E, Mäkinen, J, Paavolainen, M, Palva, T, Salo, OP. Nasal polyposis. Relationships to allergy and acetylsalicylic acid intolerance. *Acta Otolaryngol* 1979;87:330-4.
29. Asero, R, Bottazzi, G. Nasal polyposis: a study of its association with airborne allergen hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:283-5.
30. Dogru, H, Tuz, M, Uygur, K, Akkaya, A, Yasan, H. Asymptomatic

- IgE mediated food hypersensitivity in patients with nasal polyps. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2003;21:79-82.
31. Johansson, L, Bramerson, A, Holmberg, K, Melen, I, Akerlund, A, Bende, M. Clinical relevance of nasal polyps in individuals recruited from a general population-based study. *Acta Otolaryngol* 2004;124:77-81.
  32. Ceylan, E, Gencer, M, San, I. Nasal polyps and the severity of asthma. *Respirology* 2007;12:272-6.
  33. Moloney, JR. Nasal polyps, nasal polypectomy, asthma, and aspirin sensitivity. Their association in 445 cases of nasal polyps. *J Laryngol Otol* 1977;91:837-46.
  34. Han, DH, Kim, SW, Cho, SH, Kim, DY, Lee, CH, Kim, SS, Rhee, CS. Predictors of bronchial hyperresponsiveness in chronic rhinosinusitis with nasal polyp. *Allergy* 2009;64:118-22.
  35. Greisner, WA, 3rd, Settignano, GA. Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:283-6.
  36. Lockey, RF, Rucknagel, DL, Vanselow, NA. Familial occurrence of asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. *Ann Intern Med* 1973;78:57-63.
  37. Delagrang, A, Gilbert-Dussardier, B, Burg, S, Allano, G, Gohler-Desmonts, C, Lebreton, JP, Dufour, X, Klossek, JM. Nasal polyposis: is there an inheritance pattern? A single family study. *Rhinology* 2008;46:125-30.
  38. Fajardo-Dolci, G, Solorio-Abreu, J, Romero-Alvarez, JC, Zavaleta-Villa, B, Cerezo-Camacho, O, Jimenez-Lucio, R, Olivo-Diaz, A. DQA1 and DQB1 association and nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:243-7.
  39. Luxenberger, W, Posch, U, Berghold, A, Hofmann, T, Lang-Loidolt, D. HLA patterns in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:137-9.
  40. Molnar-Gabor, E, Endreffy, E, Rozsasi, A. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000;110:422-5.
  41. Meltzer, EO, Hamilos, DL, Hadley, JA, Lanza, DC, Marple, BF, Nicklas, RA, Bachert, C, Baraniuk, J, Baroody, FM, Benninger, MS, Brook, I, Chowdhury, BA, Druce, HM, Durham, S, Ferguson, B, Gwaltney, JM, Kaliner, M, Kennedy, DW, Lund, V, Nalclerio, R, Pawankar, R, Piccirillo, JF, Rohane, P, Simon, R, Slavin, RG, Togias, A, Wald, ER, Zinreich, SJ. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:155-212.
  42. Fokkens, W, Lund, V, Mullol, J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl* 2007;1:1-136.
  43. Armengot, M, Garin, L, Carda, C. Eosinophil degranulation patterns in nasal polyposis: an ultrastructural study. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:466-70.
  44. Jankowski, R. Eosinophils in the pathophysiology of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 1996;116:160-3.
  45. Bucholtz, GA, Salzman, SA, Bersalona, FB, Boyle, TR, Ejercito, VS, Penno, L, Peterson, DW, Stone, GE, Urquhart, A, Shukla, SK, Burmester, JK. PCR analysis of nasal polyps, chronic sinusitis, and hypertrophied turbinates for DNA encoding bacterial 16S rRNA. *Am J Rhinol* 2002;16:169-73.
  46. Martinez-Anton, A, Debolos, C, Garrido, M, Roca-Ferrer, J, Barranco, C, Alobid, I, Xaubet, A, Picado, C, Mullol, J. Mucin genes have different expression patterns in healthy and diseased upper airway mucosa. *Clin Exp Allergy* 2006;36:448-57.
  47. Van Zele, T, Claeys, S, Gevaert, P, Van Maele, G, Holtappels, G, Van Cauwenberge, P, Bachert, C. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy* 2006;61:1280-9.
  48. Sanchez-Segura, A, Brieva, JA, Rodriguez, C. T lymphocytes that infiltrate nasal polyps have a specialized phenotype and produce a mixed TH1/TH2 pattern of cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:953-60.
  49. Van Bruaene, N, Perez-Novo, CA, Basinski, TM, Van Zele, T, Holtappels, G, De Ruyck, N, Schmidt-Weber, C, Akdis, C, Van Cauwenberge, P, Bachert, C, Gevaert, P. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1435-41, 41 e1-3.
  50. Bachert, C, Wagenmann, M, Hauser, U, Rudack, C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:837-42.
  51. Bachert, C, Van Bruaene, N, Toskala, E, Zhang, N, Olze, H, Scadding, G, Van Druenen, CM, Mullol, J, Cardell, L, Gevaert, P, Van Zele, T, Claeys, S, Hallden, C, Kostamo, K, Foerster, U, Kowalski, M, Bieniek, K, Olszewska-Ziaber, A, Nizankowska-Mogilnicka, E, Szczeklik, A, Swierczynska, M, Arcimowicz, M, Lund, V, Fokkens, W, Zuberbier, T, Akdis, C, Canonica, G, Van Cauwenberge, P, Burney, P, Bousquet, J. Important research questions in allergy and related diseases: 3-chronic rhinosinusitis and nasal polyposis - a GALEN study. *Allergy* 2009;64:520-33.
  52. Schleimer, RP, Kato, A, Peters, A, Conley, D, Kim, J, Liu, MC, Harris, KE, Kuperman, DA, Chandra, R, Favoreto, S, Jr., Avila, PC, Grammer, LC, Kern, RC. Epithelium, inflammation, and immunity in the upper airways of humans: studies in chronic rhinosinusitis. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:288-94.
  53. Pawliczak, R, Kowalski, ML, Danilewicz, M, Wagrowska-Danilewicz, M, Lewandowski, A. Distribution of mast cells and eosinophils in nasal polyps from atopic and nonatopic subjects: a morphometric study. *Am J Rhinol* 1997;11:257-62.
  54. Bachert, C, Gevaert, P, Holtappels, G, Johansson, SG, van Cauwenberge, P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:607-14.
  55. Lane, AP, Pine, HS, Pillsbury, HC, 3rd. Allergy testing and immunotherapy in an academic otolaryngology practice: a 20-year review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:9-15.
  56. Ramanathan, M, Jr., Lee, WK, Spannhake, EW, Lane, AP. Th2 cytokines associated with chronic rhinosinusitis with polyps down-regulate the antimicrobial immune function of human sinonasal epithelial cells. *Am J Rhinol* 2008;22:115-21.
  57. Abiko, Y, Saitoh, M, Nishimura, M, Yamazaki, M, Sawamura, D, Kaku, T. Role of beta-defensins in oral epithelial health and disease. *Med Mol Morphol* 2007;40:179-84.
  58. De Smet, K, Contreras, R. Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins. *Biotechnol Lett* 2005;27:1337-47.
  59. Harder, J, Glaser, R, Schroder, JM. The role and potential therapeutic applications of antimicrobial proteins in infectious and inflammatory diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2007;7:75-82.
  60. Bachert, C, Zhang, N, van Zele, T, Gevaert, P, Patou, J, van Cauwenberge, P. Staphylococcus aureus enterotoxins as immune stimulants in chronic rhinosinusitis. *Clin Allergy Immunol* 2007;20:163-75.
  61. Van Zele, T, Gevaert, P, Watelet, JB, Claeys, G, Holtappels, G, Claeys, C, van Cauwenberge, P, Bachert, C. Staphylococcus

- aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:981-3.
62. Donovan, R, Johansson, SG, Bennich, H, Soothill, JF. Immunoglobulins in nasal polyp fluid. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1970;37:154-66.
  63. Conley, DB, Tripathi, A, Ditto, AM, Reid, K, Grammer, LC, Kern, RC. Chronic sinusitis with nasal polyps: staphylococcal exotoxin immunoglobulin E and cellular inflammation. *Am J Rhinol* 2004;18:273-8.
  64. Perez-Novo, CA, Kowalski, ML, Kuna, P, Ptasinska, A, Holtappels, G, van Cauwenberge, P, Gevaert, P, Johansson, S, Bachert, C. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:255-60.
  65. Suh, YJ, Yoon, SH, Sampson, AP, Kim, HJ, Kim, SH, Nahm, DH, Suh, CH, Park, HS. Specific immunoglobulin E for staphylococcal enterotoxins in nasal polyps from patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1270-5.
  66. Leung, D. Superantigens in staphylococcal disease. In: Cunningham MW, FR, editor. *Effects of Microbes on the Immune System*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 9-23.
  67. Hauk, PJ, Hamid, OA, Chrousos, GP, Leung, DY. Induction of corticosteroid insensitivity in human PBMCs by microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:782-7.
  68. Gevaert, P, Lang-Loidolt, D, Lackner, A, Stammberger, H, Staudinger, H, Van Zele, T, Holtappels, G, Tavernier, J, van Cauwenberge, P, Bachert, C. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1133-41.
  69. Breuer, K, S, HA, Kapp, A, Werfel, T. *Staphylococcus aureus*: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002;147:55-61.
  70. Hunsaker, DH, Leid, JG. The relationship of biofilms to chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16:237-41.
  71. Cohen, M, Kofonow, J, Nayak, JV, Palmer, JN, Chiu, AG, Leid, JG, Cohen, NA. Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:255-60.
  72. Psaltis, AJ, Weitzel, EK, Ha, KR, Wormald, PJ. The effect of bacterial biofilms on post-sinus surgical outcomes. *Am J Rhinol* 2008;22:1-6.
  73. Katzenstein, AL, Sale, SR, Greenberger, PA. Allergic *Aspergillus* sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:89-93.
  74. Millar JW, JA, Laamb D. Allergic aspergillosis of the maxillary sinuses. *Proc Scottish Thorac Soc* 1981;36:7-10.
  75. Robson, JM, Hogan, PG, Benn, RA, Gatenby, PA. Allergic fungal sinusitis presenting as a paranasal sinus tumour. *Aust N Z J Med* 1989;19:351-3.
  76. Ponikau, JU, Sherris, DA, Kern, EB, Homburger, HA, Frigas, E, Gaffey, TA, Roberts, GD. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999;74:877-84.
  77. Stammberger, H. Examination and endoscopy of the nose and paranasal sinuses In: N. Mygind, TL, editor. *Nasal polyposis. An inflammatory disease and its treatment*. Copenhagen: Munksgaard 1999. p. 120-36.
  78. Collins, M, Nair, S, Smith, W, Kette, F, Gillis, D, Wormald, PJ. Role of local immunoglobulin E production in the pathophysiology of noninvasive fungal sinusitis. *Laryngoscope* 2004;114:1242-6.
  79. Samter, M, Beers, RF, Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68:975-83.
  80. Setticone, G. Nasal polyps: epidemiology, pathology, immunology, and treatment. *Am J Rhinol* 1987;1:119-26.
  81. Kowalski, ML, Lewandowska-Polak, A, Wozniak, J, Ptasinska, A, Jankowski, A, Wagrowska-Danilewicz, M, Danilewicz, M, Pawliczak, R. Association of stem cell factor expression in nasal polyp epithelial cells with aspirin sensitivity and asthma. *Allergy* 2005;60:631-7.
  82. Hamilos, DL, Leung, DY, Huston, DP, Kamil, A, Wood, R, Hamid, Q. GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP). *Clin Exp Allergy* 1998;28:1145-52.
  83. Varga, EM, Jacobson, MR, Masuyama, K, Rak, S, Till, SJ, Darby, Y, Hamid, Q, Lund, V, Scadding, GK, Durham, SR. Inflammatory cell populations and cytokine mRNA expression in the nasal mucosa in aspirin-sensitive rhinitis. *Eur Respir J* 1999;14:610-5.
  84. Pods, R, Ross, D, van Hulst, S, Rudack, C, Maune, S. RANTES, eotaxin and eotaxin-2 expression and production in patients with aspirin triad. *Allergy* 2003;58:1165-70.
  85. Picado, C, Fernandez-Morata, JC, Juan, M, Roca-Ferrer, J, Fuentes, M, Xaubet, A, Mullol, J. Cyclooxygenase-2 mRNA is downexpressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:291-6.
  86. Mullol, J, Fernandez-Morata, JC, Roca-Ferrer, J, Pujols, L, Xaubet, A, Benitez, P, Picado, C. Cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 expression is abnormally regulated in human nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:824-30.
  87. Pujols, L, Mullol, J, Alobid, I, Roca-Ferrer, J, Xaubet, A, Picado, C. Dynamics of COX-2 in nasal mucosa and nasal polyps from aspirin-tolerant and aspirin-intolerant patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:814-9.
  88. Perez-Novo, CA, Watelet, JB, Claeys, C, Van Cauwenberge, P, Bachert, C. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1189-96.
  89. Owens, JM, Shroyer, KR, Kingdom, TT. Expression of cyclooxygenase and lipoxigenase enzymes in nasal polyps of aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:579-87.
  90. Picado, C, Ramis, I, Rosello, J, Prat, J, Bulbena, O, Plaza, V, Montserrat, JM, Gelpi, E. Release of peptide leukotriene into nasal secretions after local instillation of aspirin in aspirin-sensitive asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:65-9.
  91. Sousa, AR, Parikh, A, Scadding, G, Corrigan, CJ, Lee, TH. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N Engl J Med* 2002;347:1493-9.
  92. Corrigan, C, Mallett, K, Ying, S, Roberts, D, Parikh, A, Scadding, G, Lee, T. Expression of the cysteinyl leukotriene receptors cysLT(1) and cysLT(2) in aspirin-sensitive and aspirin-tolerant chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:316-22.
  93. Adamjee, J, Suh, YJ, Park, HS, Choi, JH, Penrose, JF, Lam, BK, Austen, KF, Cazaly, AM, Wilson, SJ, Sampson, AP. Expression of



- 5-lipoxygenase and cyclooxygenase pathway enzymes in nasal polyps of patients with aspirin-intolerant asthma. *J Pathol* 2006;209:392-9.
94. Parikh, A, Scadding, GK, Gray, P, Belvisi, MG, Mitchell, JA. High levels of nitric oxide synthase activity are associated with nasal polyp tissue from aspirin-sensitive asthmatics. *Acta Otolaryngol* 2002;122:302-5.
  95. Pascual, M, Sanz, C, Isidoro-Garcia, M, Davila, I, Moreno, E, Laffond, E, Lorente, F. (CCTT)n polymorphism of NOS2A in nasal polyposis and asthma: a case-control study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:239-44.
  96. Zhang, N, Holtappels, G, Claeys, C, Huang, G, van Cauwenberge, P, Bachert, C. Pattern of inflammation and impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyps from southern China. *Am J Rhinol* 2006;20:445-50.
  97. Platt, M, Metson, R, Stankovic, K. Gene-expression signatures of nasal polyps associated with chronic rhinosinusitis and aspirin-sensitive asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:23-8.
  98. Armengot M., CC. Rinosinusitis y enfermedades multisistémicas. Disquinesias mucociliares. In: C. Suárez, LG-C, J. Medina, J. Marco, P. Ortega editor. *Tratado de Otorrinolaringología Y Cirugía de Cabeza y Cuello. 2ª Edición* ed: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 753-64.
  99. Alobid, I, Benitez, P, Bernal-Sprekelsen, M, Roca, J, Alonso, J, Picado, C, Mullol, J. Nasal polyposis and its impact on quality of life: comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy* 2005;60:452-8.
  100. Alobid, I, Benitez, P, Pujols, L, Maldonado, M, Bernal-Sprekelsen, M, Morello, A, Picado, C, Mullol, J. Severe nasal polyposis and its impact on quality of life. The effect of a short course of oral steroids followed by long-term intranasal steroid treatment. *Rhinology* 2006;44:8-13.
  101. Anderson, RT, Aaronson, NK, Wilkin, D. Critical review of the international assessments of health-related quality of life. *Qual Life Res* 1993;2:369-95.
  102. Piccirillo, JF, Merritt, MG, Jr., Richards, ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:41-7.
  103. Numminen, J, Ahtinen, M, Huhtala, H, Rautiainen, M. Comparison of rhinometric measurements methods in intranasal pathology. *Rhinology* 2003;41:65-8.
  104. Jones, AS, Willatt, DJ, Durham, LM. Nasal airflow: resistance and sensation. *J Laryngol Otol* 1989;103:909-11.
  105. Roithmann, R, Cole, P, Chapnik, J, Barreto, SM, Szalai, JP, Zamel, N. Acoustic rhinometry, rhinomanometry, and the sensation of nasal patency: a correlative study. *J Otolaryngol* 1994;23:454-8.
  106. Doty, RL, Mishra, A. Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2001;111:409-23.
  107. Cardesin, A, Alobid, I, Benitez, P, Sierra, E, de Haro, J, Bernal-Sprekelsen, M, Picado, C, Mullol, J. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology* 2006;44:83-9.
  108. Vento, SI, Simola, M, Ertama, LO, Malmberg, CH. Sense of smell in long-standing nasal polyposis. *Am J Rhinol* 2001;15:159-63.
  109. Konstantinidis, I, Triaridis, S, Printza, A, Vital, V, Ferekidis, E, Constantinidis, J. Olfactory dysfunction in nasal polyposis: correlation with computed tomography findings. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2007;69:226-32.
  110. Berg, O, Carenfelt, C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol* 1988;105:343-9.
  111. Williams, JW, Jr., Roberts, L, Jr., Distell, B, Simel, DL. Diagnosing sinusitis by X-ray: is a single Waters view adequate? *J Gen Intern Med* 1992;7:481-5.
  112. Mudgil, SP, Wise, SW, Hopper, KD, Kasales, CJ, Mauger, D, Fornadley, JA. Correlation between presumed sinusitis-induced pain and paranasal sinus computed tomographic findings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:223-6.
  113. Linder, A. Symptom scores as measures of the severity of rhinitis. *Clin Allergy* 1988;18:29-37.
  114. Benninger, MS, Senior, BA. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:1175-9.
  115. Robinson, JL, Griest, S, James, KE, Smith, TL. Impact of aspirin intolerance on outcomes of sinus surgery. *Laryngoscope* 2007;117:825-30.
  116. Ebbens, FA, Scadding, GK, Badia, L, Hellings, PW, Jorissen, M, Mullol, J, Cardesin, A, Bachert, C, van Zele, TP, Dijkgraaf, MG, Lund, V, Fokkens, WJ. Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1149-56.
  117. Ragab, SM, Lund, VJ, Scadding, G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope* 2004;114:923-30.
  118. 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;63:1267-79.
  119. Briggs, RD, Wright, ST, Cordes, S, Calhoun, KH. Smoking in chronic rhinosinusitis: a predictor of poor long-term outcome after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 2004;114:126-8.
  120. Gliklich, RE, Metson, R. Techniques for outcomes research in chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1995;105:387-90.
  121. Atlas, SJ, Gallagher, PM, Wu, YA, Singer, DE, Gliklich, RE, Metson, RB, Fowler, FJ, Jr. Development and validation of a new health-related quality of life instrument for patients with sinusitis. *Qual Life Res* 2005;14:1375-86.
  122. Radenne, F, Lamblin, C, Vandezande, LM, Tillie-Leblond, I, Daras, J, Tonnel, AB, Wallaert, B. Quality of life in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:79-84.
  123. Alobid, I, Benitez, P, Bernal-Sprekelsen, M, Guilemany, JM, Picado, C, Mullol, J. The impact of asthma and aspirin sensitivity on quality of life of patients with nasal polyposis. *Qual Life Res* 2005;14:789-93.
  124. Lanza, DC, Kennedy, DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:S1-7.
  125. Fokkens, W, Lund, V, Mullol, J, group, E. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinology* 2008;supplement 20:1-111.
  126. Hwang, PH, Irwin, SB, Griest, SE, Caro, JE, Nesbit, GM. Radiologic correlates of symptom-based diagnostic criteria for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:489-96.
  127. Tahamiler, R, Canakcioglu, S, Ogreden, S, Acioglu, E. The accuracy of symptom-based definition of chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2007;62:1029-32.

128. Bhattacharyya, N, Lee, LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:147-51.
129. Toledano Munoz, A, Herraiz Puchol, C, Navas Molinero, C, Garcia Simal, M, Navarro Cunchillos, M, Galindo Campillo, AN. [Epidemiological study in patients with nasal polyposis]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008;59:438-43.
130. Bhattacharyya, N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116:1-22.
131. Litvack, JR, Mace, JC, Smith, TL. Olfactory function and disease severity in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:139-44.
132. Soler, ZM, Sauer, DA, Mace, J, Smith, TL. Relationship between clinical measures and histopathologic findings in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;141:454-61.
133. Albu, S, Tomescu, E, Mexca, Z, Nistor, S, Necula, S, Cozlean, A. Recurrence rates in endonasal surgery for polyposis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2004;58:79-86.
134. L. Johansson, AÖ, K. Holmberg, I. Mel/ån, P. Stierna, M. Bende. Evaluation of Methods for Endoscopic Staging of Nasal Polyposis. *Acta Oto-laryngologica* 2000;120:72-6.
135. Lildholdt, T, Rundcrantz, H, Bende, M, Larsen, K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:595-600.
136. Kaplan, BA, Kountakis, SE. Role of nasal endoscopy in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2004;18:161-4.
137. Lim, M, Lew-Gor, S, Darby, Y, Brookes, N, Scadding, G, Lund, VJ. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2007;45:144-7.
138. Lund, VJ, Mackay, IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993;31:183-4.
139. van Oene, CM, van Reij, EJ, Sprangers, MA, Fokkens, WJ. Quality-assessment of disease-specific quality of life questionnaires for rhinitis and rhinosinusitis: a systematic review. *Allergy* 2007;62:1359-71.
140. Hopkins, C, Slack, R, Lund, V, Brown, P, Copley, L, Browne, J. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2009;119:2459-65.
141. Stelmach, R, Junior, SA, Figueiredo, CM, Uezumi, K, Genu, AM, Carvalho-Pinto, RM, Cukier, A. Chronic rhinosinusitis in allergic asthmatic patients: radiography versus low-dose computed tomography evaluation. *J Asthma* 2010;47:599-603.
142. Bhattacharyya, N, Fried, MP. The accuracy of computed tomography in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2003;113:125-9.
143. Dudvarski, Z, Pendjer, I, Djukic, V, Janosevic, L, Mikic, A. The analysis of clinical characteristics of the chronic rhinosinusitis: complicated and uncomplicated form. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:923-7.
144. Shahizon, AM, Suraya, A, Rozmnan, Z, Aini, AA, Gendeh, BS. Correlation of computed tomography and nasal endoscopic findings in chronic rhinosinusitis. *Med J Malaysia* 2008;63:211-5.
145. Flinn, J, Chapman, ME, Wightman, AJ, Maran, AG. A prospective analysis of incidental paranasal sinus abnormalities on CT head scans. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1994;19:287-9.
146. Wabnitz, DA, Nair, S, Wormald, PJ. Correlation between preoperative symptom scores, quality-of-life questionnaires, and staging with computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2005;19:91-6.
147. Bhattacharyya, N. Radiographic stage fails to predict symptom outcomes after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116:18-22.
148. Lund, VJ, Kennedy, DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:S35-40.
149. Oluwole, M, Russell, N, Tan, L, Gardiner, Q, White, P. A comparison of computerized tomographic staging systems in chronic sinusitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1996;21:91-5.
150. Lin, HW, Bhattacharyya, N. Diagnostic and staging accuracy of magnetic resonance imaging for the assessment of sinonasal disease. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:36-9.
151. Razek, AA, Sieza, S, Maha, B. Assessment of nasal and paranasal sinus masses by diffusion-weighted MR imaging. *J Neuroradiol* 2009;36:206-11.
152. Bhattacharyya, N. The role of CT and MRI in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:171-4.
153. Papp, J, Leiaccker, R, Keck, T, Rozsasi, A, Kappe, T. Nasal-air conditioning in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:931-5.
154. De Haro, J, Hernandez, A, Benitez, P, Gonzalez Ares, JA. [Smell disorders as early diagnosis in the early stage of sinonasal polyposis]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2010;61:209-14.
155. Tomkinson, A, Eccles, R. Comparison of the Relative Abilities of Acoustic Rhinometry, Rhinomanometry, and the Visual Analogue Scale in Detecting Change in the Nasal Cavity in a Healthy Adult Population. *Am J Rhinol* 1996;10:161-5.
156. Kjaergaard, T, Cvancarova, M, Steinsvag, SK. Does nasal obstruction mean that the nose is obstructed? *Laryngoscope* 2008;118:1476-81.
157. van Spronsen, E, Ingels, KJ, Jansen, AH, Graamans, K, Fokkens, WJ. Evidence-based recommendations regarding the differential diagnosis and assessment of nasal congestion: using the new GRADE system. *Allergy* 2008;63:820-33.
158. Clement, PA, Gordts, F. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology* 2005;43:169-79.
159. Starling-Schwanz, R, Peake, HL, Salome, CM, Toelle, BG, Ng, KW, Marks, GB, Lean, ML, Rimmer, SJ. Repeatability of peak nasal inspiratory flow measurements and utility for assessing the severity of rhinitis. *Allergy* 2005;60:795-800.
160. Holmstrom, M, Scadding, GK, Lund, VJ, Darby, YC. Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. *Rhinology* 1990;28:191-6.
161. Fairley, JW, Durham, LH, Ell, SR. Correlation of subjective sensation of nasal patency with nasal inspiratory peak flow rate. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1993;18:19-22.
162. Hilberg, O. Effect of terfenadine and budesonide on nasal symptoms, olfaction, and nasal airway patency following allergen challenge. *Allergy* 1995;50:683-8.
163. Keck, T, Wiesmiller, K, Lindemann, J, Rozsasi, A. Acoustic rhinometry in nasal provocation test in perennial allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263:910-6.
164. Wilson, AM, Sims, EJ, Robb, F, Cockburn, W, Lipworth, BJ. Peak inspiratory flow rate is more sensitive than acoustic rhinometry or rhinomanometry in detecting corticosteroid response with nasal histamine challenge. *Rhinology* 2003;41:16-20.

165. Munoz-Cano, R, Salvador, R, Valero, A, Berenguer, J, Alobid, I, Bartra, J, Guilemany, JM, Mullol, J, Picado, C. Accuracy of acoustic rhinometry versus computed tomography in the evaluation of nasal cavity in patients with nasal polyposis. *Rhinology* 2010;48:224-7.
166. Gilain, L, Coste, A, Ricolfi, F, Dahan, E, Marliac, D, Peynegre, R, Harf, A, Louis, B. Nasal cavity geometry measured by acoustic rhinometry and computed tomography. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:401-5.
167. Cain, WS. Testing olfaction in a clinical setting. *Ear Nose Throat J* 1989;68:316, 22-8.
168. Golding-Wood, DG, Holmstrom, M, Darby, Y, Scadding, GK, Lund, VJ. The treatment of hyposmia with intranasal steroids. *J Laryngol Otol* 1996;110:132-5.
169. Thomas-Danguin, T, Rouby, C, Sicard, G, Vigouroux, M, Farget, V, Johanson, A, Bengtson, A, Hall, G, Ormel, W, De Graaf, C, Rousseau, F, Dumont, JP. Development of the ETOC: a European test of olfactory capabilities. *Rhinology* 2003;41:142-51.
170. Toledano, A, Ruiz, C, Navas, C, Herraiz, C, Gonzalez, E, Rodriguez, G, Galindo, AN. Development of a short olfactory test based on the Connecticut Test (CCRC). *Rhinology* 2009;47:465-9.
171. Simmen, D, Briner, HR. Olfaction in rhinology--methods of assessing the sense of smell. *Rhinology* 2006;44:98-101.
172. Garin, L, Armengot, M, Alba, JR, Carda, C. [Correlations between clinical and histological aspects in nasal polyposis]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008;59:315-20.
173. Ardehali, MM, Amali, A, Bakhshaei, M, Madani, Z, Amiri, M. The comparison of histopathological characteristics of polyps in asthmatic and nonasthmatic patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140:748-51.
174. Gelardi, M, Fiorella, R, Fiorella, ML, Russo, C, Soleti, P, Ciprandi, G. Nasal-sinus polyposis: clinical-cytological grading and prognostic index of relapse. *J Biol Regul Homeost Agents* 2009;23:181-8.
175. Han, MW, Lee, BJ, Jang, YJ, Chung, YS. Clinical value of office-based endoscopic incisional biopsy in diagnosis of nasal cavity masses. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:341-7.
176. ATS-ERS. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;171:912-30.
177. Colantonio, D, Brouillette, L, Parikh, A, Scadding, GK. Paradoxical low nasal nitric oxide in nasal polyposis. *Clin Exp Allergy* 2002;32:698-701.
178. Marthin, JK, Nielsen, KG. Choice of nasal Nitric Oxide technique as first line test for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2010, (Epub ahead of print 2010).
179. Serrano, C, Valero, A, Picado, C. [Nasal nitric oxide]. *Arch Bronconeumol* 2004;40:222-30.
180. Delclaux, C, Malinvaud, D, Chevalier-Bidaud, B, Callens, E, Mahut, B, Bonfils, P. Nitric oxide evaluation in upper and lower respiratory tracts in nasal polyposis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1140-7.
181. Pearlman, AN, Chandra, RK, Chang, D, Conley, DB, Tripathi-Peters, A, Grammer, LC, Schleimer, RT, Kern, RC. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:145-8.
182. Lamblin, C, Brichet, A, Perez, T, Darras, J, Tonnel, AB, Wallaert, B. Long-term follow-up of pulmonary function in patients with nasal polyposis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:406-13.
183. Guida, G, Rolla, G, Badiu, I, Marsico, P, Pizzimenti, S, Bommarito, L, De Stefani, A, Usai, A, Bugiani, M, Malinovsky, A, Bucca, C, Heffler, E. Determinants of exhaled nitric oxide in chronic rhinosinusitis. *Chest* 2010;137:658-64.
184. Haye, R, Aanesen, JP, Burtin, B, Donnelly, F, Duby, C. The effect of cetirizine on symptoms and signs of nasal polyposis. *J Laryngol Otol* 1998;112:1042-6.
185. Bousquet, J, Khaltaev, N, Cruz, AA, Denburg, J, Fokkens, WJ, Togias, A, Zuberbier, T, Baena-Cagnani, CE, Canonica, GW, van Weel, C, Agache, I, Ait-Khaled, N, Bachert, C, Blaiss, MS, Bonini, S, Boulet, LP, Bousquet, PJ, Camargos, P, Carlsen, KH, Chen, Y, Custovic, A, Dahl, R, Demoly, P, Douagui, H, Durham, SR, van Wijk, RG, Kalayci, O, Kaliner, MA, Kim, YY, Kowalski, ML, Kuna, P, Le, LT, Lemiere, C, Li, J, Lockey, RF, Mavale-Manuel, S, Meltzer, EO, Mohammad, Y, Mullol, J, Naclerio, R, O'Hehir, RE, Ohta, K, Ouedraogo, S, Palkonen, S, Papadopoulos, N, Passalacqua, G, Pawankar, R, Popov, TA, Rabe, KF, Rosado-Pinto, J, Scadding, GK, Simons, FE, Toskala, E, Valovirta, E, van Cauwenberge, P, Wang, DY, Wickman, M, Yawn, BP, Yorgancioglu, A, Yusuf, OM, Zar, H, Annesi-Maesano, I, Bateman, ED, Ben Kheder, A, Boakye, DA, Bouchard, J, Burney, P, Busse, WW, Chan-Yeung, M, Chavannes, NH, Chuchalin, A, Dolen, WK, Emuzyte, R, Grouse, L, Humbert, M, Jackson, C, Johnston, SL, Keith, PK, Kemp, JP, Klossek, JM, Larenas-Linnemann, D, Lipworth, B, Malo, JL, Marshall, GD, Naspitz, C, Nekam, K, Niggemann, B, Nizankowska-Mogilnicka, E, Okamoto, Y, Orru, MP, Potter, P, Price, D, Stoloff, SW, Vandenplas, O, Viegi, G, Williams, D. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8-160.
186. Sheahan, P, Ahn, CN, Harvey, RJ, Wise, SK, Mulligan, RM, Lathers, DM, Schlosser, RJ. Local IgE production in nonatopic nasal polyposis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;39:45-51.
187. Zhang, N, Gevaert, P, van Zele, T, Perez-Novo, C, Patou, J, Holtappels, G, van Cauwenberge, P, Bachert, C. An update on the impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis. *Rhinology* 2005;43:162-8.
188. Vento, SI, Ertama, LO, Hytonen, ML, Wolff, CH, Malmberg, CH. Nasal polyposis: clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:209-14.
189. Casadevall, J, Ventura, PJ, Mullol, J, Picado, C. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. *Thorax* 2000;55:921-4.
190. Nizankowska-Mogilnicka, E, Bochenek, G, Mastalerz, L, Swierczynska, M, Picado, C, Scadding, G, Kowalski, ML, Setkowicz, M, Ring, J, Brockow, K, Bachert, C, Wohrl, S, Dahlen, B, Szczeklik, A. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;62:1111-8.
191. Ademá JM, CC. Epidemiología y clasificación. In: Escobar C, TM, Raboso E, Bernal M, editor. Sinusitis Crónica y Poliposis. Madrid: Editores Médicos SA 2002.
192. Maldonado M. Poliposis antrocoanal. In: Mullol J, Montserrat JR, editor. Rinitis. Rinosinusitis. Poliposis nasal. Ponencia Oficial de la SEORL y PCF. Badalona: Ediciones Médicas SL; 2005.
193. Michel MA. Diagnostic Imaging Head and Neck. In: col, HHy,

- editor. Diagnostic Imaging Head and Neck. Manitoba, Canadá: Ediciones Amirsys Inc; 2006.
194. Telmesani, LM. Prevalence of allergic fungal sinusitis among patients with nasal polyps. *Ann Saudi Med* 2009;29:212-4.
  195. Escobar C, JA. Manifestaciones de enfermedades sistémicas en la mucosa nasosinusal. Rinoscleroma. In: Mullol J, Montserrat JR, editor. Rinitis. Rinosinusitis. Poliposis nasal. Ponencia Oficial de la SEORL y PCF. Badalona: Ediciones Médicas SL; 2005.
  196. Harnsberger HR. Nasal dermal sinus. In: col, HHy, editor. Diagnostic Imaging Head and Neck. Manitoba, Canadá: Ediciones Amirsys Inc; 2006.
  197. Garcia-Polo J, PM. Granulomas malignos faciales. In: Mullol J, Montserrat JR, editor. Rinitis. Rinosinusitis. Poliposis nasal. Ponencia Oficial de la SEORL y PCF. Badalona: Ediciones Médicas SL; 2005.
  198. Guía española para el manejo del asma. In: Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. Madrid Luzán 5, S.A. de Ediciones; 2009.
  199. Settupane G. Epidemiology of nasal polyps. In: Settupane G, LV, Bernstein JM, Tos M, editor. Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997. p. 17-24.
  200. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. In: Settupane G, LV, Bernstein JM, Tos M, editor. Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997. p. 97-104.
  201. Bousquet, J, Van Cauwenberge, P, Khaltaev, N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-334.
  202. Stevenson, DD, Sanchez-Borges, M, Szczeklik, A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:177-80.
  203. Berges-Gimeno, MP, Simon, RA, Stevenson, DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:474-8.
  204. Quiralte, J, Blanco, C, Delgado, J, Ortega, N, Alcntara, M, Castillo, R, Anguita, JL, Saenz de San Pedro, B, Carrillo, T. Challenge-based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory-drug-induced-reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:182-8.
  205. Widal MF, AP, Lermeyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med* 1922;30:189-92.
  206. Samter, M, Beers, RF, Jr. Concerning the nature of intolerance to aspirin. *J Allergy* 1967;40:281-93.
  207. Vally, H, Taylor, ML, Thompson, PJ. The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients. *Thorax* 2002;57:569-74.
  208. Kasper, L, Sladek, K, Duplaga, M, Bochenek, G, Liebhart, J, Gladysz, U, Malolepszy, J, Szczeklik, A. Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland. *Allergy* 2003;58:1064-6.
  209. Szczeklik, A, Gryglewski, RJ, Czerniawska-Mysik, G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60:276-84.
  210. Spector, SL, Wangaard, CH, Farr, RS. Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:500-6.
  211. Szczeklik, A, Stevenson, DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:5-13.
  212. Drake-Lee, AB, Lowe, D, Swanston, A, Grace, A. Clinical profile and recurrence of nasal polyps. *J Laryngol Otol* 1984;98:783-93.
  213. Dekker, JW, Nizankowska, E, Schmitz-Schumann, M, Pile, K, Bochenek, G, Dyczek, A, Cookson, WO, Szczeklik, A. Aspirin-induced asthma and HLA-DRB1 and HLA-DPB1 genotypes. *Clin Exp Allergy* 1997;27:574-7.
  214. Choi, JH, Lee, KW, Oh, HB, Lee, KJ, Suh, YJ, Park, CS, Park, HS. HLA association in aspirin-intolerant asthma: DPB1\*0301 as a strong marker in a Korean population. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:562-4.
  215. Moloney, JR, Oliver, RT. HLA antigens, nasal polyps and asthma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1980;5:183-9.
  216. Gosepath, J, Hoffmann, F, Schafer, D, Amedee, RG, Mann, WJ. Aspirin intolerance in patients with chronic sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1999;61:146-50.
  217. Hosemann, W. Surgical treatment of nasal polyposis in patients with aspirin intolerance. *Thorax* 2000;55 Suppl 2:S87-90.
  218. Berges-Gimeno, MP, Simon, RA, Stevenson, DD. Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:338-41.
  219. Stevenson, DD, Hankammer, MA, Mathison, DA, Christiansen, SC, Simon, RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:751-8.
  220. Berges-Gimeno, MP, Simon, RA, Stevenson, DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:180-6.
  221. Lumry, WR, Curd, JG, Zeiger, RS, Pleskow, WW, Stevenson, DD. Aspirin-sensitive rhinosinusitis: the clinical syndrome and effects of aspirin administration. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:580-7.
  222. Barker, AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002;346:1383-93.
  223. King, P, Holdsworth, S, Freezer, N, Holmes, P. Bronchiectasis. *Intern Med J* 2006;36:729-37.
  224. Guilemany, JM, Angrill, J, Alobid, I, Centellas, S, Pujols, L, Bartra, J, Bernal-Sprekelsen, M, Valero, A, Picado, C, Mullol, J. United airways again: high prevalence of rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectasis. *Allergy* 2009;64:790-7.
  225. Afzelius BA, MB. Immotile-cilia syndrome (primary ciliary dyskinesia), including Katagener syndrome. In: Scriver C, BA, Sly W, Valle D, editor. The metabolic and molecular bases of inherited diseases. 7<sup>a</sup> edition ed. New-York: McGraw-Hill; 1995. p. 3943-54.
  226. Bush, A, Chodhari, R, Collins, N, Copeland, F, Hall, P, Harcourt, J, Hariri, M, Hogg, C, Lucas, J, Mitchison, HM, O'Callaghan, C, Phillips, G. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child* 2007;92:1136-40.
  227. Armengot Carceller, M, Carda Batalla, C, Escribano, A, Samper, GJ. [Study of mucociliary transport and nasal ciliary ultrastructure in patients with Kartagener's syndrome]. *Arch Bronconeumol* 2005;41:11-5.
  228. Afzelius, BA, Stenram, U. Prevalence and genetics of immotile-cilia syndrome and left-handedness. *Int J Dev Biol* 2006;50:571-3.

229. Corbelli, R, Bringolf-Isler, B, Amacher, A, Sasse, B, Spycher, M, Hammer, J. Nasal nitric oxide measurements to screen children for primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2004;126:1054-9.
230. Lanham, JG, Elkon, KB, Pusey, CD, Hughes, GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:65-81.
231. Olsen, KD, Neel, HB, 3rd, Deremee, RA, Weiland, LH. Nasal manifestations of allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980;88:85-9.
232. Masi, AT, Hunder, GG, Lie, JT, Michel, BA, Bloch, DA, Arend, WP, Calabrese, LH, Edworthy, SM, Fauci, AS, Leavitt, RY, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-100.
233. Rosenfeld, RM, Andes, D, Bhattacharyya, N, Cheung, D, Eisenberg, S, Ganiats, TG, Gelzer, A, Hamilos, D, Haydon, RC, 3rd, Hudgins, PA, Jones, S, Krouse, HJ, Lee, LH, Mahoney, MC, Marple, BF, Mitchell, CJ, Nathan, R, Shiffman, RN, Smith, TL, Wittsell, DL. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:S1-31.
234. Scadding, GK, Durham, SR, Mirakian, R, Jones, NS, Drake-Lee, AB, Ryan, D, Dixon, TA, Huber, PA, Nasser, SM. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polypsis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:260-75.
235. Derendorf, H, Meltzer, EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy* 2008;63:1292-300.
236. Szefer, SJ. Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S26-31.
237. Joshi, N, Rajeshwari, K. Deflazacort. *J Postgrad Med* 2009;55:296-300.
238. Mullol, J, Obando, A, Pujols, L, Alobid, I. Corticosteroid treatment in chronic rhinosinusitis: the possibilities and the limits. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:657-68.
239. Tillmann, HC, Stuck, BA, Feuring, M, Rossol-Haseroth, K, Tran, BM, Losel, R, Schmidt, BM, Hormann, K, Wehling, M, Schultz, A. Delayed genomic and acute nongenomic action of glucocorticosteroids in seasonal allergic rhinitis. *Eur J Clin Invest* 2004;34:67-73.
240. Biggadike, K, Bledsoe, RK, Hassell, AM, Kirk, BE, McLay, IM, Shewchuk, LM, Stewart, EL. X-ray crystal structure of the novel enhanced-affinity glucocorticoid agonist fluticasone furoate in the glucocorticoid receptor-ligand binding domain. *J Med Chem* 2008;51:3349-52.
241. Wang, H, Aslanian, R, Madison, VS. Induced-fit docking of mometasone furoate and further evidence for glucocorticoid receptor 17alpha pocket flexibility. *J Mol Graph Model* 2008;27:512-21.
242. Hochhaus, G. Relative receptor affinity comparisons among inhaled/intranasal corticosteroids: perspectives on clinical relevance. *Respir Res* 2008;9:75.
243. Bonsmann, U, Bachert, C, Delank, KW, Rohdewald, P. Presence of fluticasone propionate on human nasal mucosal surface and in human nasal tissue over a period of 24 h after intranasal application. *Allergy* 2001;56:532-5.
244. Valotis, A, Neukam, K, Elert, O, Hogger, P. Human receptor kinetics, tissue binding affinity, and stability of mometasone furoate. *J Pharm Sci* 2004;93:1337-50.
245. Mullol, J, Xaubet, A, Lopez, E, Roca-Ferrer, J, Picado, C. Comparative study of the effects of different glucocorticosteroids on eosinophil survival primed by cultured epithelial cell supernatants obtained from nasal mucosa and nasal polyps. *Thorax* 1995;50:270-4.
246. Hirano, S, Asano, K, Namba, M, Kanai, K, Hisamitsu, T, Suzuki, H. Induction of apoptosis in nasal polyp fibroblasts by glucocorticoids in vitro. *Acta Otolaryngol* 2003;123:1075-9.
247. Park, SK, Jang, WH, Yang, YI. Expression of pro-angiogenic cytokines and their inhibition by dexamethasone in an ex vivo model of nasal polyps. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;379:255-60.
248. Park, SK, Kim, HI, Yang, YI. Roles of vascular endothelial growth factor, Angiopoietin 1, and Angiopoietin 2 in nasal polyp. *Laryngoscope* 2009;119:409-13.
249. Bai, CH, Song, SY, Kim, YD. Effect of glucocorticoid on the MUC4 gene in nasal polyps. *Laryngoscope* 2007;117:2169-73.
250. Jahnsen, FL, Haye, R, Gran, E, Brandtzaeg, P, Johansen, FE. Glucocorticosteroids inhibit mRNA expression for eotaxin, eotaxin-2, and monocyte-chemotactic protein-4 in human airway inflammation with eosinophilia. *J Immunol* 1999;163:1545-51.
251. Pujols, L, Benitez, P, Alobid, I, Martinez-Anton, A, Roca-Ferrer, J, Mullol, J, Picado, C. Glucocorticoid therapy increases COX-2 gene expression in nasal polyps in vivo. *Eur Respir J* 2009;33:502-8.
252. Li, HB, Cai, KM, Liu, Z, Xia, JH, Zhang, Y, Xu, R, Xu, G. Foxp3+ T regulatory cells (Tregs) are increased in nasal polyps (NP) after treatment with intranasal steroid. *Clin Immunol* 2008;129:394-400.
253. Li, CW, Cheung, W, Lin, ZB, Li, TY, Lim, JT, Wang, DY. Oral steroids enhance epithelial repair in nasal polyposis via upregulation of the AP-1 gene network. *Thorax* 2009;64:306-12.
254. Pujols, L, Alobid, I, Benitez, P, Martinez-Anton, A, Roca-Ferrer, J, Fokkens, WJ, Mullol, J, Picado, C. Regulation of glucocorticoid receptor in nasal polyps by systemic and intranasal glucocorticoids. *Allergy* 2008;63:1377-86.
255. Martinez-Anton, A, de Bolos, C, Alobid, I, Benitez, P, Roca-Ferrer, J, Picado, C, Mullol, J. Corticosteroid therapy increases membrane-tethered while decreases secreted mucin expression in nasal polyps. *Allergy* 2008;63:1368-76.
256. Bolger, WE, Joshi, AS, Spear, S, Nelson, M, Govindaraj, K. Gene expression analysis in sinonasal polyposis before and after oral corticosteroids: a preliminary investigation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:27-33.
257. Joe, SA, Thambi, R, Huang, J. A systematic review of the use of intranasal steroids in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139:340-7.
258. Patiar, S, Reece, P. Oral steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005232.
259. Moller, C, Ahlstrom, H, Henricson, KA, Malmqvist, LA, Akerlund, A, Hildebrand, H. Safety of nasal budesonide in the long-term treatment of children with perennial rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2003;33:816-22.
260. LaForce, C. Use of nasal steroids in managing allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S388-94.
261. Meltzer, EO, Tripathy, I, Maspero, JF, Wu, W, Philpot, E. Safety and tolerability of fluticasone furoate nasal spray once daily in paediatric patients aged 6-11 years with allergic rhinitis: subanalysis of three randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre studies. *Clin Drug Investig* 2009;29:79-86.

262. Cervin, A, Andersson, M. Intranasal steroids and septum perforation--an overlooked complication? A description of the course of events and a discussion of the causes. *Rhinology* 1998;36:128-32.
263. Kyrmizakis, DE, Papadakis, CE, Lohuis, PJ, Manolarakis, G, Karakostas, E, Amanakis, Z. Acute candidiasis of the oro- and hypopharynx as the result of topical intranasal steroids administration. *Rhinology* 2000;38:87-9.
264. Baeck, M, Pilette, C, Drieghe, J, Goossens, A. Allergic contact dermatitis to inhalation corticosteroids. *Eur J Dermatol* 2010;20:102-8.
265. Bross-Soriano, D, Hanenberg-Milver, C, Schimelmiz-Idi, J, Arieta-Gomez, JR, Astorga del Toro, R, Bravo-Escobar, G. Effects of three nasal topical steroids in the intraocular pressure compartment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:187-91.
266. Ernst, P, Baltzan, M, Deschenes, J, Suissa, S. Low-dose inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of cataracts. *Eur Respir J* 2006;27:1168-74.
267. Patel, D, Ratner, P, Clements, D, Wu, W, Faris, M, Philpot, E. Lack of effect on adult and adolescent hypothalamic-pituitary-adrenal axis function with use of fluticasone furoate nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:490-6.
268. Ratner, PH, Meltzer, EO, Teper, A. Mometasone furoate nasal spray is safe and effective for 1-year treatment of children with perennial allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:651-7.
269. Tripathy, I, Levy, A, Ratner, P, Clements, D, Wu, W, Philpot, E. HPA axis safety of fluticasone furoate nasal spray once daily in children with perennial allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:287-94.
270. Bruni, FM, De Luca, G, Venturoli, V, Boner, AL. Intranasal corticosteroids and adrenal suppression. *Neuroimmunomodulation* 2009;16:353-62.
271. Kelly, HW, Nelson, HS. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:469-78; quiz 79.
272. Krasner, AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA* 1999;282:671-6.
273. Saag, KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:135-57, vii.
274. Lane, NE, Lukert, B. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:465-83.
275. Rivkees, SA, Danon, M, Herrin, J. Prednisone dose limitation of growth hormone treatment of steroid-induced growth failure. *J Pediatr* 1994;125:322-5.
276. Rhen, T, Cidlowski, JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711-23.
277. Rodríguez-Pinilla, E, Martínez-Frias, ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology* 1998;58:2-5.
278. Lehrer, S, Stone, J, Lapinski, R, Lockwood, CJ, Schachter, BS, Berkowitz, R, Berkowitz, GS. Association between pregnancy-induced hypertension and asthma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1463-6.
279. Heazell, AE, Sinha, A, Bhatti, NR. A case of gestational diabetes arising following treatment with glucocorticosteroids for pemphigoid gestationis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;18:353-5.
280. Kang, IG, Yoon, BK, Jung, JH, Cha, HE, Kim, ST. The effect of high-dose topical corticosteroid therapy on prevention of recurrent nasal polyps after revision endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2008;22:497-501.
281. Stjarne, P, Olsson, P, Alenius, M. Use of mometasone furoate to prevent polyp relapse after endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:296-302.
282. Demirel, T, Orhan, KS, Keles, N, Deger, K. Comparison of the efficacy of nasal drop and nasal spray applications of fluticasone propionate in nasal polyps. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2008;18:1-6.
283. Cannady, SB, Batra, PS, Citardi, MJ, Lanza, DC. Comparison of delivery of topical medications to the paranasal sinuses via "vertex-to-floor" position and atomizer spray after FESS. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:735-40.
284. Daley-Yates, PT, Baker, RC. Systemic bioavailability of fluticasone propionate administered as nasal drops and aqueous nasal spray formulations. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:103-5.
285. Hardy, JG, Lee, SW, Wilson, CG. Intranasal drug delivery by spray and drops. *J Pharm Pharmacol* 1985;37:294-7.
286. Stjarne, P, Mosges, R, Jorissen, M, Passali, D, Bellussi, L, Staudinger, H, Danzig, M. A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:179-85.
287. Small, CB, Hernandez, J, Reyes, A, Schenkel, E, Damiano, A, Stryczak, P, Staudinger, H, Danzig, M. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1275-81.
288. Filiaci, F, Passali, D, Puxeddu, R, Schrewelius, C. A randomized controlled trial showing efficacy of once daily intranasal budesonide in nasal polyposis. *Rhinology* 2000;38:185-90.
289. Penttila, M, Poulsen, P, Hollingworth, K, Holmstrom, M. Dose-related efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microg once daily and twice daily in the treatment of bilateral nasal polyposis: a placebo-controlled randomized study in adult patients. *Clin Exp Allergy* 2000;30:94-102.
290. Rowe-Jones, JM, Medcalf, M, Durham, SR, Richards, DH, Mackay, IS. Functional endoscopic sinus surgery: 5 year follow up and results of a prospective, randomised, stratified, double-blind, placebo controlled study of postoperative fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology* 2005;43:2-10.
291. Becker, SS, Rasamny, JK, Han, JK, Patrie, J, Gross, CW. Steroid injection for sinonasal polyps: the University of Virginia experience. *Am J Rhinol* 2007;21:64-9.
292. Wallace, DV, Dykewicz, MS, Bernstein, DI, Blessing-Moore, J, Cox, L, Khan, DA, Lang, DM, Nicklas, RA, Oppenheimer, J, Portnoy, JM, Randolph, CC, Schuller, D, Spector, SL, Tilles, SA. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:S1-84.
293. Benitez, P, Alobid, I, de Haro, J, Berenguer, J, Bernal-Sprekelsen, M, Pujols, L, Picado, C, Mullol, J. A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps. *Laryngoscope* 2006;116:770-5.
294. Van Zele, T, Gevaert, P, Holtappels, G, Beule, A, Wormald, PJ, Mayr, S, Hens, G, Hellings, P, Ebbens, FA, Fokkens, W, Van Cauwenberge, P, Bachert, C. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1069-76 e4.

295. O'Driscoll, BR, Kalra, S, Wilson, M, Pickering, CA, Carroll, KB, Woodcock, AA. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993;341:324-7.
296. Hissaria, P, Smith, W, Wormald, PJ, Taylor, J, Vadas, M, Gillis, D, Kette, F. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:128-33.
297. Wright, ED, Agrawal, S. Impact of perioperative systemic steroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: evaluation with the novel Perioperative Sinus Endoscopy (POSE) scoring system. *Laryngoscope* 2007;117:1-28.
298. Webb, J, Clark, TJ. Recovery of plasma corticotrophin and cortisol levels after three-week course of prednisolone. *Thorax* 1981;36:22-4.
299. van Camp, C, Clement, PA. Results of oral steroid treatment in nasal polyposis. *Rhinology* 1994;32:5-9.
300. Niederfuhr, A, Kirsche, H, Riechelmann, H, Wellinghausen, N. The bacteriology of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:131-6.
301. Wallwork, B, Coman, W, Mackay-Sim, A, Greiff, L, Cervin, A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116:189-93.
302. Haruna, S, Shimada, C, Ozawa, M, Fukami, S, Moriyama, H. A study of poor responders for long-term, low-dose macrolide administration for chronic sinusitis. *Rhinology* 2009;47:66-71.
303. Cervin, A, Wallwork, B. Macrolide therapy of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2007;45:259-67.
304. Braun, H, Buzina, W, Freudenschuss, K, Beham, A, Stammberger, H. 'Eosinophilic fungal rhinosinusitis': a common disorder in Europe? *Laryngoscope* 2003;113:264-9.
305. Gerlinger, I, Fittler, A, Fonai, F, Patzko, A, Mayer, A, Botz, L. Post-operative application of amphotericin B nasal spray in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, with a review of the antifungal therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:847-55.
306. Lim, M, Citardi, MJ, Leong, JL. Topical antimicrobials in the management of chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Am J Rhinol* 2008;22:381-9.
307. Harvey, R, Hannan, SA, Badia, L, Scadding, G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006394.
308. Stewart, RA, Ram, B, Hamilton, G, Weiner, J, Kane, KJ. Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139:682-7.
309. Pauli, C, Fintelmann, R, Klemens, C, Hilgert, E, Jund, F, Rasp, G, Hagedorn, H, Kramer, MF. [Polyposis nasi--improvement in quality of life by the influence of leukotrien receptor antagonists]. *Laryngorhinootologie* 2007;86:282-6.
310. Almeida Arvizu, V, Guidos Fogelbach, G, Sanchez Sanchez, B, Vasquez Nava, F, Matta Campos, J, Lopez Medina, L, Rivera Perez, J, Mejia Covarrubias, F, Montero Mora, P. [Montelukast: new therapeutic option in patients with nasal polyps associated to respiratory allergic disease]. *Rev Alerg Mex* 2005;52:151-8.
311. Mostafa, BE, Abdel Hay, H, Mohammed, HE, Yamani, M. Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005;67:148-53.
312. Rozsasi, A, Polzehl, D, Deutschle, T, Smith, E, Wiesmiller, K, Riechelmann, H, Keck, T. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy* 2008;63:1228-34.
313. Parikh, AA, Scadding, GK. Intranasal lysine-aspirin in aspirin-sensitive nasal polyposis: a controlled trial. *Laryngoscope* 2005;115:1385-90.
314. Nucera, E, Schiavino, D, Milani, A, Del Ninno, M, Misuraca, C, Buonomo, A, D'Ambrosio, C, Paludetti, G, Patriarca, G. Effects of lysine-acetylsalicylate (LAS) treatment in nasal polyposis: two controlled long term prospective follow up studies. *Thorax* 2000;55 Suppl 2:S75-8.
315. Sancho, R, Lucena, C, Macho, A, Calzado, MA, Blanco-Molina, M, Minassi, A, Appendino, G, Munoz, E. Immunosuppressive activity of capsaicinoids: capsiate derived from sweet peppers inhibits NF-kappaB activation and is a potent antiinflammatory compound in vivo. *Eur J Immunol* 2002;32:1753-63.
316. Zheng, C, Wang, Z, Lacroix, JS. Effect of intranasal treatment with capsaicin on the recurrence of polyps after polypectomy and ethmoidectomy. *Acta Otolaryngol* 2000;120:62-6.
317. Guglielmo, M, Gulotta, C, Mancini, F, Sacchi, M, Tarantini, F. Recalcitrant nasal polyposis: achievement of total remission following treatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:158-9.
318. Penn, R, Mikula, S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: a pilot study. *Am J Rhinol* 2007;21:428-32.
319. 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;127:131-40.
320. Dalziel, K, Stein, K, Round, A, Garside, R, Royle, P. Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Health Technol Assess* 2003;7:iii, 1-159.
321. Bhattacharyya, N. Clinical outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:975-8.
322. Dalziel, K, Stein, K, Round, A, Garside, R, Royle, P. Endoscopic sinus surgery for the excision of nasal polyps: A systematic review of safety and effectiveness. *Am J Rhinol* 2006;20:506-19.
323. Koitschev, A, Simon, C, Lowenheim, H, Naegele, T, Ernemann, U. Management and outcome after internal carotid artery laceration during surgery of the paranasal sinuses. *Acta Otolaryngol* 2006;126:730-8.
324. Wigand, ME, Hosemann, W. Microsurgical treatment of recurrent nasal polyposis. *Rhinol Suppl* 1989;8:25-9.
325. Batra, PS, Kern, RC, Tripathi, A, Conley, DB, Ditto, AM, Haines, GK, 3rd, Yarnold, PR, Grammar, L. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. *Laryngoscope* 2003;113:1703-6.
326. Settignano, GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:231-6.
327. Schramm, VL, Jr., Effron, MZ. Nasal polyps in children. *Laryngoscope* 1980;90:1488-95.
328. Triglia, JM, Nicollas, R. Nasal and sinus polyposis in children. *Laryngoscope* 1997;107:963-6.
329. Weber, SA, Ferrari, GF. Incidence and evolution of nasal polyps in children and adolescents with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008;74:16-20.

330. Cepero, R, Smith, RJ, Catlin, FI, Bressler, KL, Furuta, GT, Shandera, KC. Cystic fibrosis--an otolaryngologic perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;97:356-60.
331. Yung, MW, Gould, J, Upton, GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:1081-6.
332. Pelta R, BJ, Moreno A. Poliposis nasosinusal. In: Peláez A, Dávila I, editor. *Tratado de alergología*. Madrid Ergon; 2007. p. 546-59.
333. Kellerhals, B, de Uthemann, B. Woakes' syndrome: the problems of infantile nasal polyps. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1979;1:79-85.
334. Mogayzel, PJ, Jr., Flume, PA. Update in cystic fibrosis 2009. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:539-44.
335. Wang, X, Moylan, B, Leopold, DA, Kim, J, Rubenstein, RC, Toggias, A, Proud, D, Zeitlin, PL, Cutting, GR. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA* 2000;284:1814-9.
336. Bernstein, JM. Update on the molecular biology of nasal polyposis. *Otolaryngol Clin North Am* 2005;38:1243-55.
337. Claeys, S, Van Hoecke, H, Holtappels, G, Gevaert, P, De Belder, T, Verhasselt, B, Van Cauwenberge, P, Bachert, C. Nasal polyps in patients with and without cystic fibrosis: a differentiation by innate markers and inflammatory mediators. *Clin Exp Allergy* 2005;35:467-72.
338. Keck, T, Rozsasi, A. Medium-term symptom outcomes after paranasal sinus surgery in children and young adults with cystic fibrosis. *Laryngoscope* 2007;117:475-9.
339. Robertson, JM, Friedman, EM, Rubin, BK. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2008;9:213-9.
340. Ramos, RT, Salles, C, Gregorio, PB, Barros, AT, Santana, A, Araujo-Filho, JB, Acosta, AX. Evaluation of the upper airway in children and adolescents with cystic fibrosis and obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:1780-5.
341. Sakano, E, Ribeiro, AF, Barth, L, Condino Neto, A, Ribeiro, JD. Nasal and paranasal sinus endoscopy, computed tomography and microbiology of upper airways and the correlations with genotype and severity of cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:41-50.
342. Christmas, DA, Jr., Mirante, JP, Yanagisawa, E. Endoscopic view of cystic fibrosis with nasal polyposis. *Ear Nose Throat J* 2007;86:262-3.
343. Di Cicco, M, Costantini, D, Padoan, R, Colombo, C. Paranasal mucocoeles in children with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:1407-13.
344. Thomas, M, Yawn, BP, Price, D, Lund, V, Mullol, J, Fokkens, W. EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 - a summary. *Prim Care Respir J* 2008;17:79-89.
345. Skoner, DP, Rachelefsky, GS, Meltzer, EO, Chervinsky, P, Morris, RM, Seltzer, JM, Storms, WW, Wood, RA. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics* 2000;105:E23.
346. Schenkel, EJ, Skoner, DP, Bronsky, EA, Miller, SD, Pearlman, DS, Rooklin, A, Rosen, JP, Ruff, ME, Vandewalker, ML, Wanderer, A, Damaraju, CV, Nolop, KB, Mesarina-Wicki, B. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 2000;105:E22.
347. Allen, DB, Meltzer, EO, Lemanske, RF, Jr., Philpot, EE, Faris, MA, Kral, KM, Prillaman, BA, Rickard, KA. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:407-13.
348. Fuchsmann, C, Ayari, S, Reix, P, Colreavy, M, Bellon, G, Durieux, I, Froehlich, P. Contribution of CT-assisted navigation and microdebriders to endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:343-9.
349. Parikh, SR, Cuellar, H, Sadoughi, B, Aroniadis, O, Fried, MP. Indications for image-guidance in pediatric sinonasal surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:351-6.
350. Kim, HY, Dhong, HJ, Chung, SK, Chung, YJ, Min, JY. Prognostic factors of pediatric endoscopic sinus surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:1535-9.
351. Siedek, V, Stelter, K, Betz, CS, Berghaus, A, Leunig, A. Functional endoscopic sinus surgery--a retrospective analysis of 115 children and adolescents with chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:741-5.
352. Alobid I, MB-S, P Benítez, C Picado, J Mullol. The impact of asthma severity on the sense of smell in patients with nasal polyposis. *Allergy* 2010;65:632.
353. Castillo, JA, Molina, J, Valero, A, Mullol, J. Prevalence and characteristics of rhinitis in asthmatic patients attending primary care in Spain (the RINOASMAIR study). *Rhinology* 2010;48:35-40.
354. Castillo Vizuet, JA, Mullol Miret, J. [Rhinitis and asthma comorbidity in Spain: the RINAIR study]. *Arch Bronconeumol* 2008;44:597-603.
355. Sliker, MG, Schilder, AG, Uiterwaal, CS, van der Ent, CK. Children with cystic fibrosis: who should visit the otorhinolaryngologist? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1245-8.
356. Maldonado, M, Martinez, A, Alobid, I, Mullol, J. The antrochoanal polyp. *Rhinology* 2004;42:178-82.
357. Bousquet, J, Reid, J, van Weel, C, Baena Cagnani, C, Canonica, GW, Demoly, P, Denburg, J, Fokkens, WJ, Grouse, L, Mullol, K, Ohta, K, Schermer, T, Valovirta, E, Zhong, N, Zuberbier, T. Allergic rhinitis management pocket reference 2008. *Allergy* 2008;63:990-6.
358. Jones, NS, Walker, JL, Bassi, S, Jones, T, Punt, J. The intracranial complications of rhinosinusitis: can they be prevented? *Laryngoscope* 2002;112:59-63.
359. Slavin, RG. When should consideration be given to referring a patient with chronic rhinosinusitis to an ear, nose, and throat specialist? *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1519-20.



