GUÍA RINO ARG 2024

Realizada por:

Federación Argentina de Sociedades de Otorrinolaringología

ÍNDICE
CONTENIDOS

Introducción 03

Capítulo 1: 08
Generalidades

Capítulo 2: 13
Etiopatogenia de la sinusitis crónica con pólipos

Capítulo 3: 22
Evaluación y Diagnóstico: Examen físico, endoscopía y diagnóstico por imágenes.

Capítulo 4: 31
El rol que cumple el olfato en la rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Capítulo 5: 37
Sinusitis crónica con pólipos y su impacto en las enfermedades respiratorias

Capítulo 6: 43
Control de la sinusitis crónica con pólipos

Capítulo 7: 49
El rol que cumple la pérdida del olfato en la rinosinusitis crónica con pólipos nasales

Capítulo 8: 57
Tratamiento quirúrgico de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales

Capítulo 9: 67
Tratamiento con biológicos para la sinusitis crónica con pólipos

Capítulo 10: 76
Anatomía patológica: que nos aporta en la endotipificación?

Capítulo 11: 80
Consideraciones especiales de las rinosinusitis crónicas en pediatría

Siglas y abreviaturas 89

INTRODUCCIÓN

Guía Argentina de Sinusitis Crónica con Pólipos Nasales:

La rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) se presenta como un desafío médico considerable en Argentina, afectando a un porcentaje importante de la población y generando un impacto significativo en su calidad de vida. En respuesta a esta necesidad, la Federación Argentina de Otorrinolaringología - FASO, en asociación con la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica – AAAIC y la Sociedad Argentina de Radiología - SAR, se complace en presentar la Guía Argentina de Rinosinusitis Crónica con Pólipos Nasales.

Esta obra refleja el compromiso y la dedicación de nuestros especialistas por brindar la mejor atención posible a los pacientes.

Esta guía se distingue por su carácter genuinamente nacional. Su elaboración ha seguido un formato híbrido, en el que destacados referentes en el tema han contribuido con capítulos especializados. Numerosos especialistas de otras áreas, como anatomía patológica, imágenes, neumología y alergia, también han formado parte de esta confección. Además, la guía tiene el privilegio de contar con prestigiosos revisores externos, reconocidos por su experticia en el tema, quienes han enaltecido su contenido.

Las conclusiones de la guía se basan en un riguroso proceso de consenso entre expertos argentinos, empleando la metodología Delphi. Esta técnica de consulta estructurada garantiza la participación activa y el aporte de valiosos conocimientos por parte de los especialistas más reconocidos del país.

La guía argentina abarca una amplia gama de temas relacionados con la RSCcPN, desde la epidemiología y los factores predisponentes hasta las opciones de tratamiento más novedosas. En definitiva, la Guía Argentina de Rinosinusitis Crónica con Pólipos Nasales representa un hito en la historia de la Federación Argentina de Otorrinolaringología. Su enfoque integral, basado en la mejor evidencia disponible y el consenso de expertos argentinos, la convierte en una herramienta indispensable para todos los profesionales involucrados en el cuidado de los pacientes con RSCcPN.

Estamos seguros de que esta guía contribuirá significativamente a mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad.

AUTORIDADES

Director / Editor
Dr. Carlos Boccio

Coeditor
Dr. Eduardo Figueroa

Coeditor
Dr. Lautaro Acosta

AUTORES

Dr. Lautaro Acosta
Federación Argentina de Sociedades de ORL
Dra. Cristina Besada
Sociedad Argentina de Radiología
Dr. Ernesto Cafaro
Federación Argentina de Sociedades de ORL
Dr. Alberto Ciceran
Federación Argentina de Sociedades de ORL
Dra. Stella Maris Cuevas
Federación Argentina de Sociedades de ORL
Dr. Juan Curi
Federación Argentina de Sociedades de ORL
Dr. Eduardo Figueroa
Federación Argentina de Sociedades de ORL
Dra. Tatiana Gillanders
Sociedad Argentina de Radiología
Dra. Mariana Juchli
Federación Argentina de Sociedades de ORL
Dra. Yesica Lijdens
Federación Argentina de Sociedades de ORL
Dr. Carlos Lopez Moris
Federación Argentina de Sociedades de ORL
Dr. Martin Mailo
Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica
Dra. Cecilia Marenco
Sociedad Argentina de Radiología
Dr. Luis Miquelini
Sociedad Argentina de Radiología
Dr. Miguel Moscovicz
Federación Argentina de Sociedades de ORL
Dr. Claudio Parisi
Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica
Dra. Patricia Portillo Mazal
Federación Argentina de Sociedades de ORL
Dr. Nazareno Riolfi
Federación Argentina de Sociedades de ORL
Dr. Hugo Rodríguez
Federación Argentina de Sociedades de ORL
Dr. Carlos Ruggeri
Federación Argentina de Sociedades de ORL
Dra. Silvana Sanchez Feraldo
Federación Argentina de Sociedades de ORL
Dr. Ricardo Sánchez Marull
Sociedad Argentina de Patología
Dr. Patricio Thompson
Federación Argentina de Sociedades de ORL
Dr. Ignacio Zabert
Sociedad Argentina de Neumonología

REVISORES INTERNACIONALES

Dr. Isam Alobid - España
Hospital Clinic de Barcelona

Dr. Joaquim Mullol
Hospital Clínic de Barcelona

Dr. Ramon Moreno Luna
Hospital Virgen del Rosario. Sevilla

Conflictos de interés

La transparencia y la integridad son fundamentales en la elaboración de esta guía médica. Los autores, revisores y colaboradores declaran que no existen conflictos de interés relacionados con el contenido de este documento.

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta guía médica ha sido posible gracias a la colaboración y el apoyo de muchas personas e instituciones. Queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a:

En primer lugar, a los autores, que aportaron sus conocimientos y experiencia para la redacción de esta guía.

A los revisores internacionales, Dr. Isam Alobid, Dr. Joaquim Mullol y Dr. Ramon Moreno Luna, por su minucioso trabajo en la revisión y validación del contenido.

Queremos reconocer a las instituciones que nos apoyaron, en primer lugar, a la Federación Argentina de Sociedades de ORL – FASO; la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica – AAAIC; y la Sociedad Argentina de Radiología - SAR, por su compromiso y colaboración.

Asimismo, un especial agradecimiento por el auspicio otorgado a la Fundación Otorrinolaringológica Argentina - FORLA

Nuestro reconocimiento para los editores y diseñadores, especialmente a la Sra. Florencia Martínez, para hacer de esta guía un documento claro y accesible.

A nuestros patrocinadores, Sanofi; Pablo Cassará y GSK, por el apoyo financiero que facilitó este proyecto

Por último, a nuestros coordinadores Dr. Lautaro Acosta y Dr. Eduardo Figueroa y por su arduo trabajo y compromiso para asegurar que esta guía se completara a tiempo y con la más alta calidad.

Prof. Dr. Carlos Boccio
Director
GUÍA RINO ARG 2024

GUÍA RINO ARG 2024

CAPITULO 1

Generalidades

Autores:
Dr. Ernesto Cafaro
Dra. Silvana Sanchez Feraldo

Definiciones

Según la EPOS 2020 (Posición Europea sobre Rinosinusitis y Pólipos Nasales 2020), la Rinosinusitis Crónica (RSC) se define por la presencia tanto subjetiva como objetiva de inflamación en la mucosa nasosinusal durante más de 12 semanas.
En la Fig 1 se enumeran sus criterios diagnósticos.

Diagnóstico de RSC	
Dos de los siguientes: Uno de los cuales deberá ser obstrucción nasal y/o rinorrea hialina clara +/- dolor facial/ presión +/- reducción o pérdida de olfato	> 12 semanas

Figura 1: Criterios diagnósticos de RSC.
RSC: Rinosinusitis crónica.

Tradicionalmente, la rinusinusitis crónica (RSC) se ha clasificado en RSC con pólipos nasales (RSCcPN) y sin pólipos nasales (RSCsPN)

Clasificación según la EPOS 2020

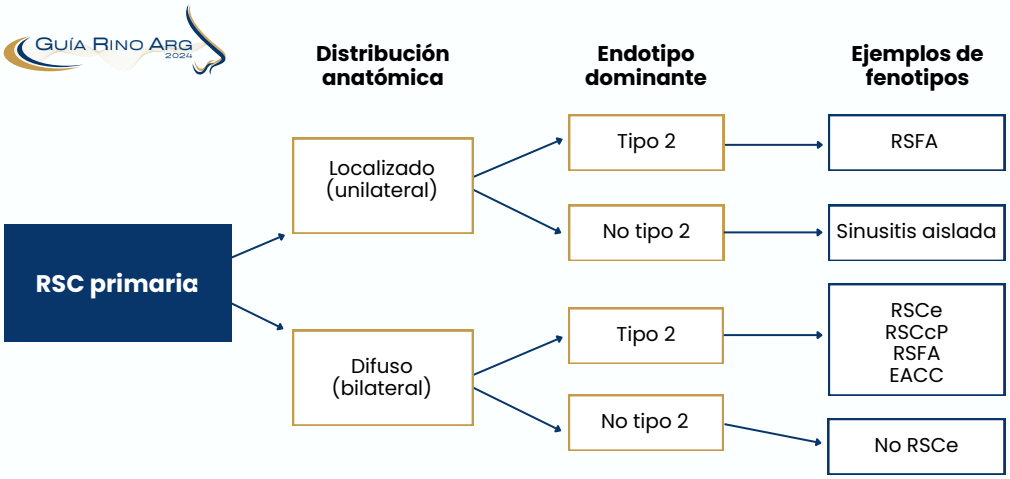
RSC primaria

Se clasifica según su localización anatómica y tipo de inflamación predominante.
La tabla 1 resume sus principales características

Tabla 1: Clasificación de RSC primaria

RSC Primaria	**Localizada:** Limitada a la mucosa nasosinusal sin afectar la vía respiratoria inferior ni los senos paranasales contralaterales	Tipo 2	Incluye la Rinosinusitis Fúngica Alérgica (RSFA), que se caracteriza por un patrón inflamatorio intenso de tipo Th2 en respuesta a la colonización fúngica de la mucosa sinusal. Esta categoría también puede presentarse de manera difusa.
		No tipo 2	Representa la RSC aislada, que no está asociada con eosinofilia, ni con un mecanismo mediado por IgE y que típicamente requiere tratamiento quirúrgico.
	Difusa: Afecta tanto a la vía respiratoria superior como inferior.	Tipo 2	Incluye la Enfermedad Atópica del Compartimento Central (EACC), la Rinosinusitis Eosinofílica (RSC-e) y la RSFA con afectación difusa. La RSC-e se caracteriza por la presencia de pólipos, pérdida del olfato y una respuesta favorable a los corticosteroides. A diferencia de la EACC, no se asocia con sensibilización a alérgenos.
		No tipo 2	Representa la RSC aislada, que no está asociada con eosinofilia ni con un mecanismo mediado por IgE, y que típicamente requiere tratamiento quirúrgico.

El consenso de expertos de la EPOS establece que la diferencia entre RSC-e y RSC no-e radica en algunos aspecto como en la presencia de más de 10 eosinófilos por campo de gran aumento (CGA) en el tejido y la no respuesta corticoides en caso de la RSC no-e.



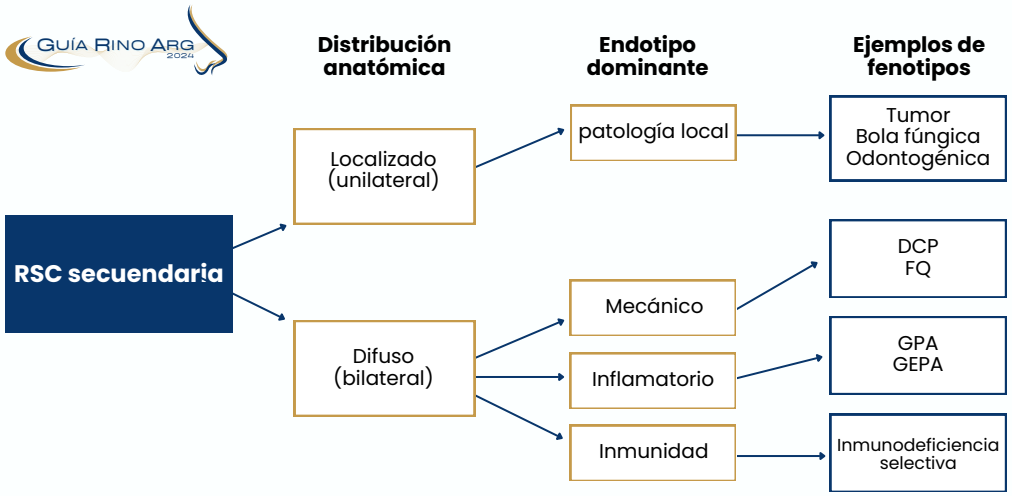
Esquema 1: Clasificación RSC primaria

RSFA: rinosinusitis fúngica alérgica, RSCe: Rinosinusitis crónica eosinofílica, RSCcP: Rinosinusitis crónica con pólipos; EACC: enfermedad alérgica del compartimiento central.

RSC secundaria

Tabla 2: Clasificación RSC secundaria

RSSC Secundaria: La afectación nasosinusal es una manifestación de otra condición subyacente	**Localizada:** Debido a un proceso patológico local	Alteraciones anatómicas, tumores, trauma, iatrogénica, etc.
	Difusa: consecuencia de una enfermedad sistémica de base. Los mecanismos pueden ser:	**Alteración mucociliar:** como la discinesia ciliar primaria y la fibrosis quística.
		Enfermedades autoinmunes: como la granulomatosis con poliangitis (GPA) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA).
		Inmunodeficiencias: que incluyen el déficit de IgA, la inmunodeficiencia variable común, entre otros.



Esquema 2: Clasificación RSC secundaria

DCP: Disquinesia ciliar primaria, FQ: Fibrosis quística, GEPA: Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg-Strauss), GPA: Granulomatosis con poliangeítis (Enfermedad de wegener´s)

Clasificación por Endotipos

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

Tabla 3: Principales características y mediadores implicados en los distintos endotipos

Endotipo	Citoquinas primarias	Células diana	Células efectoras	Blancos inmunes	Características clínicas específicas	Tratamientos potenciales
T1	inf- y			Virus	Corresponde al perfil inflamatorio comúnmente encontrado en la RSCsPN. Engrosamiento mucoso sin PN.	Evitar exposición / retirar desencadenantes. Lavados, CINs, Cs, lavados.
T2	IL-4 IL-5 IL-13			Parásitos	Eosinofilia con producción de IgE y mayor grado de remodelación tisular. Comparte este mecanismo con Asma y Alergia	Mayor respuesta a corticoides. Biológicos.
T3	Il-17			Bacterias Hongos	Secreciones purulentas	Antibióticos, retirar factor desencadenante.

RSCsPN: Rinosinusitis crónica sin pólipos nasales, PN: Pólipos nasales, CINs: corticoides intranasales, CS: Corticoides sistémicos,

Epidemiología

La rinosinusitis crónica con pólipos (RSCcPN) representa entre el 20% y el 30% de los casos de rinosinusitis crónica (RSC), afectando aproximadamente al 11.9% de la población en los Estados Unidos y al 10.9% en Europa , y al 5.1% en España (Mullol J et al. Rhinology 2024, Epub ahead).

En América Latina, aunque los datos específicos pueden variar según la región y la disponibilidad de estudios epidemiológicos, se estima que la prevalencia de la RSCcPN es significativa. En Argentina, por ejemplo, se observa un aumento en la incidencia de la enfermedad, especialmente en áreas urbanas y entre la población adulta. Sin embargo, se requieren más investigaciones para obtener cifras precisas sobre la prevalencia y la carga de la enfermedad en la región.

Dada su alta prevalencia, la rinosinusitis crónica con pólipos sigue siendo un problema de salud importante en América Latina, con un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y una carga económica considerable para los sistemas de salud de la región. La falta de acceso a la atención médica especializada y los tratamientos adecuados también pueden influir en el manejo efectivo de la enfermedad en estas poblaciones.

Conclusiones

La RSC tiene criterios diagnósticos CLÍNICOS, por ello es importante tenerlos presentes. Asimismo se ha logrado un avance prometedor en el último tiempo en el estudio e identificación de las cascadas inflamatorias implicadas, por lo cual el pensar a los pacientes de acuerdo a su clínica, localización anatómica y fenotipos, entendidos como una expresión del endotipo es fundamental para un adecuado manejo y tratamiento.

Bibliografía:

GUÍA RINO ARG 2024

CAPITULO 2

Etiopatogenia de la sinusitis crónica con pólipos

Autores:
Dr. Claudio Parisi
Dra. Yesica Lijdens

Introducción

La rinosinusitis crónica (RSC) es una enfermedad inflamatoria y heterogénea, su patogénesis no está bien dilucidada aún.
La Guía EPOS 2020 (1) desarrolla consenso sobre 3 aspectos::
1- La RSC es un proceso inflamatorio de la mucosa nasosinusal desencadenado por una interacción disfuncional entre agentes exógenos inhalados por la nariz y el sistema inmune del huésped.
2- Los factores desencadenantes específicos, probablemente difieren entre cada individuo, predisponiendo a diferentes tipos o patrones de inflamación tisular (endotipos).
3- Las características clínicas (fenotipos), la evolución natural y la respuesta al tratamiento dependerán, de la interacción de los factores ambientales y genéticos propios del huésped, como pueden ser: la disbiosis de la microbiota nasosinusal, la disfunción del aclaramiento mucociliar, el deterioro de la barrera epitelial y la alteración de la respuesta inmune entre otros [1,2].

> El tipo de inflamación subyacente depende de diferentes patrones de producción de citocinas generadas por las células T.

El epitelio es la primera línea de defensa de la mucosa nasal. El sistema mucociliar y las uniones intercelulares célula-célula forman la barrera mecánica fundamental. Cuando la barrera epitelial se daña, la barrera física en apariencia inerte, pasa a tener un rol funcional activo que puede secretar una amplia variedad de sustancias bioactivas. Estas son entre otras, citocinas y exosomas, así como proteínas del complemento, las cuales facilitan el reclutamiento y la regulación de diferentes células inmunes (2). El epitelio nasosinusal juega un papel clave en la inmunidad tanto innata como adaptativa. Otros factores como la transición epitelial a mesenquimatosa (TEM), la remodelación de la mucosa y los fenómenos de autofagia se han observado comúnmente y aportan al mal funcionamiento del epitelio nasosinusal. La producción de anticuerpos, la autoinmunidad y la presencia de procesos infecciosos también son factores relevantes en la fisiopatogenia.

Disfunción de barrera
Algunos estudios han observado una disminución significativa de la expresión de diversas proteínas de adherencia (ZO-1, ocludina, claudina-1, JAM-1, DSG1 y DSG2) en las células epiteliales primarias de pacientes con RSC en comparación con las de controles sanos [3].

> Los pacientes con RSCcPN (Rinosinusitis crónica con pólipos) presentan una resistencia eléctrica transepitelial reducida (TER), lo que podría estar asociado con daño de la barrera epitelial.
> La RSCcPN suele caracterizarse por una inflamación tipo 2. La elevación de IL-4, IL-13,IL-5 además del IFN-γ puede causar una disminución de las proteínas de unión y la reducción de TER, lo que conduce a una alteración epitelial. [3].

La interacción de las células epiteliales de las vías respiratorias con la contaminación ambiental y las toxinas bacterianas son fundamentales en el deterioro de la función de la barrera epitelial.
Se han detectado infecciones bacterianas causadas por *Staphylococcus aureus (SA)* en las cuales la membrana celular de las vías respiratorias, y por consiguiente la función de barrera se encuentra comprometida.
La enterotoxina B (SEB) de S. aureus puede activar el receptor tipo Toll 2 (TLR2) y estimular la liberación posterior de las citocinas proinflamatorias, IL-6 e IL-8. Estas pueden producir que las células epiteliales reduzcan su expresión de proteínas de unión y aumente la permeabilidad de la mucosa, propiciando y prolongando así la respuesta inflamatoria [4].
Por tanto, los irritantes exógenos invasores, así como también infecciosos, se consideran factores de riesgo para desencadenar RSCcPN (tabaquismo, la exposición laboral y ambiental a metales pesados) [1].

Disfunción Mucociliar
Varios estudios han informado que la RSC está relacionada con el deterioro del aclaramiento mucociliar (AMC) y el grado de esta deficiencia se correlaciona con la gravedad del RSC.
La disfunción mucociliar puede debilitar la protección de la mucosa nasal y se ha descubierto que favorece la colonización bacteriana, la formación de biopelículas y la mucositis, con lesión de células ciliadas, que es un factor no despreciable en la patogénesis [5].

Citocinas
Se han descrito tres endotipos de RSC:

T1: se asocia principalmente con un aumento de las citocinas **T1:** IFN-γ y TNF-α.

Las **células epiteliales** expuestas a diversos **irritantes** pueden secretar una variedad de citocinas inflamatorias, como **TNF-α**, TSLP, IL-25, IL-33 e IL-6 [2]. TNF-α es una citoquina Th1 y puede promover la liberación de IL-6, IL-10 e **IFN-γ**. En general, se cree que RSCsPN está principalmente implicada la inflamación T1, con alta expresión de IFN-γ. Además, se ha informado que **TNF-α y el IFN-γ inducen necroptosis en la RSCcPN**, que a su vez puede estimular la producción y liberación de citocinas proinflamatorias y el reclutamiento de neutrófilos, lo que conduce a una exacerbación de la enfermedad [8].
Gráfico 1

T2: se asocia con un aumento de las citocinas T2; IL-4, IL-5 e IL-13.

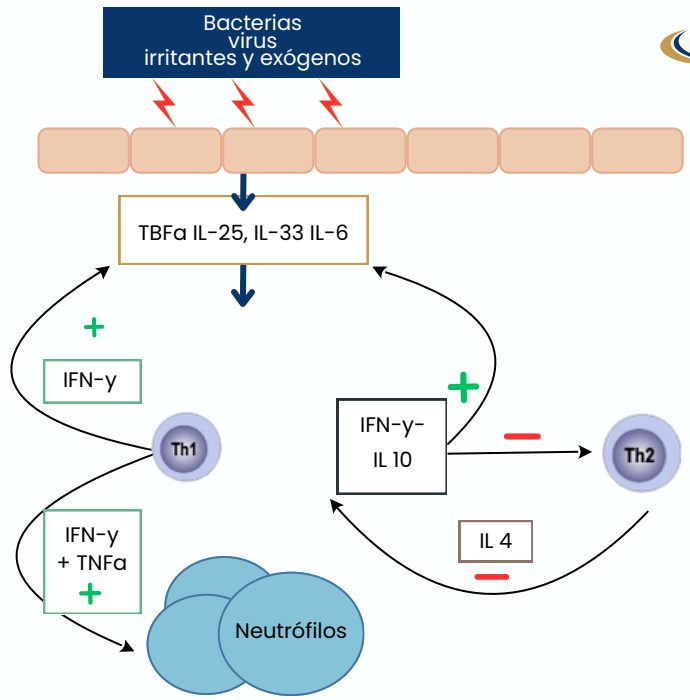


Gráfico 1: Mecanismos implicados en endotipo T1

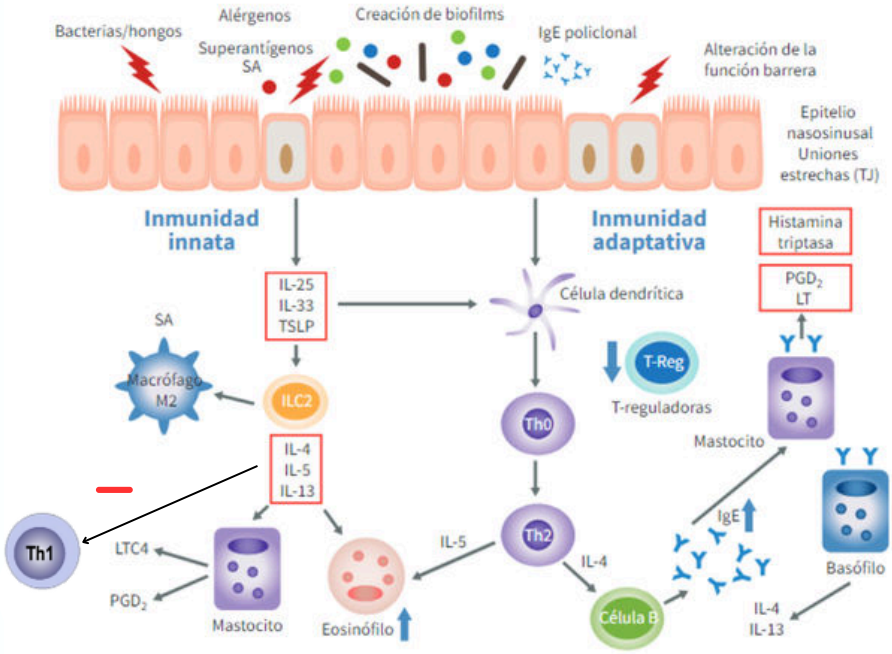


Gráfico 2: Mecanismos implicados en endotipo T2
Tomado de guía polina 2023

Tabla 1: Función de las principales citoquinas en la inflamación T2 [12]

IL5	IL-4 e IL-13
Regula la migración, maduración, activación y supervivencia de los eosinófilos maduros en el tejido. Es secretada por las células ILC2 y Th2. Juega un papel fundamental en la patogénesis de la RSCcPN y se encuentra sobreexpresada en el tejido nasosinusal.	Mediadores de la respuesta inmunitaria de tipo 2 implicadas en la síntesis de IgE, la activación eosinofílica, la secreción mucosa, la diferenciación de macrófagos M2 y la remodelación. La IL-4 contribuye a la diferenciación de linfocitos T CD4+ en linfocitos Th2, favorece el cambio de clase a IgE en los pólipos nasales e inhibe la producción de IFN-γ y la respuesta Th1. La IL-13 es secretada por los linfocitos Th2, natural killer, mastocitos, basófilos y eosinófilos. Regula la síntesis de IgE, la hipersecreción mucosa y la hiperreactividad bronquial [1,2,4,9]. IL-4 e IL-13 estimulan la inmunidad humoral activando linfocitos B, que producen IgE policlonal en grandes cantidades [1, 6,7].

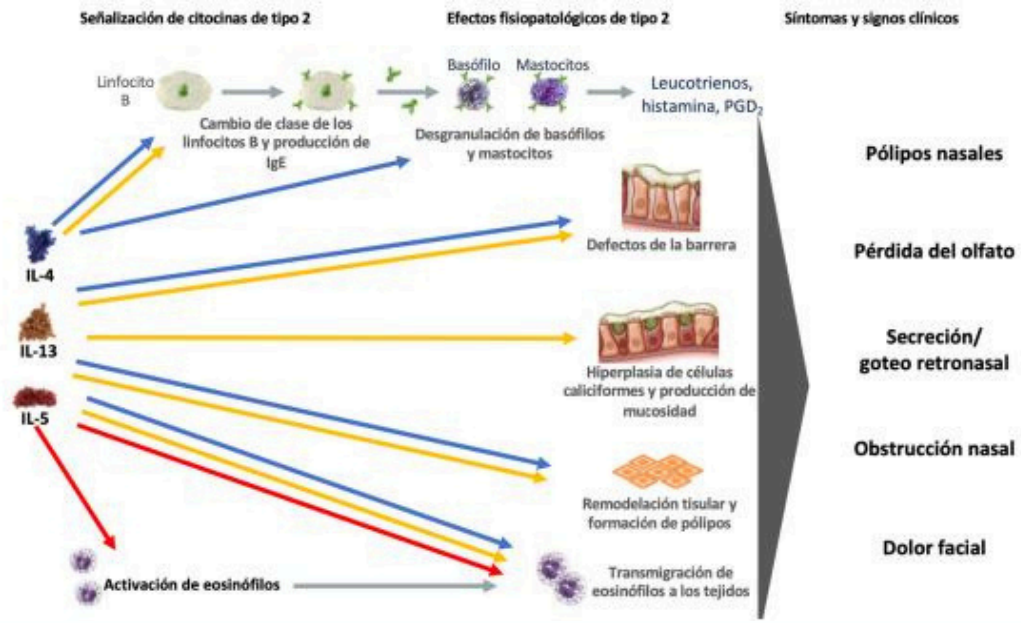


Gráfico 3: Cascada inflamatoria T2
Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020 Feb; 58(Suppl S29):1-464.020) 18:136. doi: 10.1186/s12967-020-02309-9

T3 está relacionado con las citocinas Th17; IL-17 e IL-22 [6,7].

La **IL-6** es un regulador crucial de la inflamación, desempeña un papel en la activación de los linfocitos B y puede promover el **reclutamiento de neutrófilos** (10]. Además, la IL-6 y el TGF-β inducen a las células T vírgenes a diferenciarse en células **Th17** para producir la **citocinas pro-inflamatorias del tipo 3: como la IL-17**. La IL-6 está altamente expresada en tejidos nasosinusales de los pacientes con RSCcPN [10] promoviendo la proliferación de células epiteliales nasosinusales y generando una reacción exagerada del epitelio a los estímulos externos contribuyendo a la formación de pólipos nasales [11].

Hay otros mediadores también son importantes de manera particular. Por ejemplo, en el fenotipo Enfermedad Inflamatoria Exacerbada por Aspirina (EREA), la reducción brusca en la síntesis de prostaglandina E2 (PGE2), parece ser el acontecimiento precipitante clave en la sobreproducción de leucotrienos (LT), con la consiguiente reacción en el tracto respiratorio. LTE4 y la PGD2 son los principales eicosanoides implicados en este fenotipo [1, 12].

Tabla 2: Fuentes de citoquinas, proteasas y toxinas con las consecuencias en los fenotipos modificado de Shah SA et al. [14].

Fuente	Secreción de	Consecuencia
Linfocitos TH1	INF γ	Endotipo T1
Linfocitos Th2	IL4, IL5, IL13	Endotipo T2
Linfocitos Th17	IL17	Endotipo T3
Linfocitos T regulatorias	IL10, TNF b	Balance Th1/Th2
ILC2	IL25, IL33, TSPL	Endotipo T2
Epitelio Nasal	IL25, IL33, TSPL	Endotipo T2
Staphylococcus aureus	SEA, SEB, TSSS-1, proteasas	Endotipo T2
Linfocitos B	IgA, IgD, IgM, IgG, IgE	Endotipo T2

Infecciones

El papel de las bacterias y los hongos es importante en la fisiopatología de las sinusitis crónicas. En la rinosinusitis fúngica alérgica hay una respuesta inmune de tipo 2 a un antígeno fúngico a menudo relacionado con Aspergillus [5]. Entre las bacterias, el *Staphylococcus aureus* (SA) es la especie aislada con mayor frecuencia y la colonización con esta bacteria es mayor en la cavidad nasal de pacientes con RSCcPN en comparación con RSCsPN y sujetos sanos. Las enterotoxinas secretadas por el SA (toxina-1 del síndrome de shock tóxico -TSST-1- y las enterotoxinas A y B -SEA y SEB-) provocan la estimulación de las células T a través de su actividad como superantígenos . Estos superantígenos contribuyen a la respuesta inmune tipo 2 en el tejido de los pólipos nasales y promueven la infiltración de eosinófilos. Además, provocan la producción de IgE a través de la activación de linfocitos B y T con la liberación de mediadores inflamatorios. Por otro lado, las proteasas producidas por SA así como por otras bacterias, hongos, virus, ácaros y pólenes lesionan la barrera de las células epiteliales, induciendo la producción de citocinas T2, incluidas la IL-25, IL-33 y TSLP, las cuales desempeñan un papel importante en la patogénesis de la RSC con o sin pólipos nasales [15].

Del 29% al 72% de los pacientes con RSC son portadores de biofilm. Varios microorganismos están implicados en la formación del mismo, siendo el biofilm provocado por el SA el que se asocia con los casos de RSC más recurrentes y recidivantes posiblemente, debido a su potencial en generar antígenos. Asociándose también con mayor persistencia de la sintomatología post quirúrgica, inflamación mucosa e infecciones [1].

Anticuerpos
Estudios recientes sugieren que hay una desregulación de las células B, un aumento del cambio de clase local, un aumento de anticuerpos y la presencia de autoanticuerpos en la RSCcPN [2].

- La IgE es el anticuerpo más frecuentemente implicado en la etiopatogenia de la RSCcPN, esta se encuentra muy elevada en el tejido polipoideo, es independiente de la atopia sistémica y predicen un peor pronóstico.
- Los niveles de IgE total y específica se correlacionan con la infiltración eosinofílica.
- Las enterotoxinas de Staphylococcus aureus estimulan la producción local de IgE policlonal conduciendo a una sintomatología más grave y a la presencia de comorbilidades como asma persistente [32,33].

Exosomas
Los exosomas son vesículas que contienen proteínas y material genético (micro RNAs, ARNm y ADN) que pueden ser secretados por todo tipo de células. Se ha descrito que los exosomas podrían predecir el fenotipo de RSC, y con esto gravedad y recurrencia temprana de la misma [16].
Además parecen estar involucrados en el proceso fisiopatológico local, la respuesta inmune en la RSC y la formación de pólipos nasales, ya que se producen alteraciones en la cascada de coagulación, favoreciendo esta última, reteniendo proteínas y generando edema [17].

Otros mediadores
Expresión del complemento: los pacientes con RSC presentan varios defectos del complemento.
En la RSCcPN se observa un nivel más alto del componente 3 del complemento sérico (C3) que en los pacientes con RSCcPN, lo que sugiere que el C3 sérico puede estar involucrado en la patogénesis de la poliposis. El nivel de C3 sérico posoperatorio en pacientes con RSCcPN recurrente puede aumentar en comparación con el nivel preoperatorio; **un nivel alto de C3 sérico podría considerarse un factor independiente para identificar a los pacientes con alto riesgo de recurrencia**, ya que favorecen la cascada inflamatoria y edema con formación de los mismos [18].

Transición epitelial a mesenquimatosa (TEM)
Es el proceso mediante el cual las células epiteliales adherentes se convierten en células migratorias que invaden la matriz extracelular, para procesos de cicatrización, lisis tumoral o inflamación [19].

El fenómeno de la TEM se ha observado en pacientes con RSCcPN. La mucina derivada de macrófagos (TIM-4) puede facilitar la formación de pólipos nasales ya que promueve la TEM y con ello el proceso inflamatorio [20].

Remodelación mucosa

La remodelación de la mucosa nasal se expresa por la presencia de lesión epitelial, el engrosamiento de la membrana basal, la metaplasia de células caliciformes epiteliales, la hiperplasia de las glándulas mucinosas o el depósito de colágeno de la matriz extracelular (MEC).

La evidencia sugiere que tanto la eosinofilia como la activación de los eosinófilos podrían estar estrechamente asociadas con la remodelación en la RSC y el daño de la mucosa [21]. La degranulación de la neurotoxina derivada de eosinófilos (NDE) a partir de eosinófilos activados por IL-5 puede promover eficazmente la secreción de metaloproteinasa de matriz 9 (MMP-9), afectando así la regeneración epitelial y la degradación de la MEC . La periostina, una proteína de la MEC, es inducida por IL-4 así como por IL-13 y es secretada por las células epiteliales de las vías respiratorias, esta puede causar infiltración eosinofílica y mediar en la fibrosis, participando así en la remodelación de la mucosa [22].

El TGF-β puede inducir la proliferación, diferenciación de las características fibróticas de los fibroblastos. Además, puede inhibir metaloproteasas, previniendo la degradación enzimática de la MEC. Se detectaron niveles más altos de TGF-β, en la RSCsPN junto con fibras de colágeno más gruesas en la MEC, lo que lleva a una reparación excesiva del tejido, y formación de fibrosis. Por el contrario, el TGF-β está ausente en la RSCcPN y la reparación del tejido está comprometida, lo que se refleja por la presencia de tejido conectivo laxo y edema en los tejidos gravemente inflamados [23].

Alergia

Los diversos estudios no son concluyentes en los efectos de la alergia en pacientes con RSC con o sin pólipos nasales, siendo su implicancia en la etiopatogenia aún controvertida. La coexistencia de rinitis alérgica puede exacerbar la respuesta tipo 2 mediada por citocinas en la RSC. No se vieron diferencias en la evolución de la RSCcPN realizando o no el tratamiento específico para la alergia [13].

> La alergia no aumenta la posibilidad de presentar pólipos nasales ni modificar su evolución [32].

Conclusión

La RSC es una enfermedad producto de la interacción de factores ambientales y propios del huésped, con opciones de tratamiento limitadas aún en desarrollo.

La alteración de la barrera epitelial y la disfunción del CMC (complejo membrana celular), constituyen la patogénesis fundamental del RSC. La TEM, la remodelación de la mucosa y la autofagia pueden afectar el epitelio nasosinusal y, por lo tanto, también pueden participar en la génesis del RSC.

Las sustancias bioactivas derivadas del epitelio, como las citoquinas, los exosomas y el complemento, pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo y la progresión de esta enfermedad al modular las respuestas inmunes tanto innatas como adaptativas.

Si bien se describen tres tipos de inflamación, puede haber una superposición entre ellos. El conocimiento de la fisiopatología permite desarrollar nuevas terapias, como los biológicos, en la RSCcPN mediada por inflamación tipo 2.

Bibliografía:

GUÍA RINO ARG 2024

CAPITULO 3

Evaluación y Diagnóstico: Examen físico, endoscopía y diagnóstico por imágenes.

Autores:
Dra. Cristina Besada
Dra. Tatiana Gillanders
Dr. Luis Miquelini
Dra. Cecilia Marenco
Dr. Carlos Lopez Moris

Introducción

El abordaje otorrinolaringológico en la etapa diagnóstica, del paciente con rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN), debe ser una parte fundamental en el proceso diagnóstico del paciente.
La evaluación rinosinusal debe contar con:

- Evaluación subjetiva de los síntomas nasales (disconfort nasal, rinorrea, algias faciales, etc.)
- Evaluaciones objetivas (mediante pruebas funcionales)
- Evaluación endoscópica: con clasificación en grados de pólipos nasales
- Toma de biopsia de estudio histopatológico (la cuál también se puede realizar tanto en consulta médica, cómo en quirófano).

EVALUACIÓN SUBJETIVA: SÍNTOMAS NASALES

Es crucial realizar una evaluación exhaustiva de los síntomas de la RSCcPN durante la consulta médica, antes de proceder a la evaluación endoscópica. La escala visual analógica (EVA), se destaca como el método más utilizado y adecuado para describir estos síntomas. En nuestro ámbito de trabajo, nos concentramos en evaluar la congestión/obstrucción nasal, la descarga nasal, la función olfativa y la presión facial.
Además, hasta la fecha, la falta de un test de evaluación objetiva del olfato, que esté disponible en todos los centros, es una limitante y resalta su importancia vital para una valoración completa. **(Ver capítulo 4)**.

Para valorar la gravedad de los síntomas mencionados anteriormente, tomamos la EVA:

- Leve 0-3.
- Moderado 3-7.
- Grave 7-10.

Siempre asociamos la escala analógica con el SNOT-22, un indicador real del impacto de la enfermedad, en la calidad de vida del paciente. La importancia del MCID (Diferencia Mínima Clínicamente Importante), radica en su capacidad para determinar el cambio mínimo en la puntuación del SNOT-22, en el que los pacientes, perciben como beneficioso y que justificaría un cambio en su manejo clínico. El MCID para el SNOT-22, generalmente situado alrededor de 9 puntos, permite a los médicos interpretar de manera más precisa los cambios en las puntuaciones, asegurando que estos reflejen mejoras o deterioros significativos en la condición del paciente. Así, el MCID se convierte en una herramienta esencial tanto en la práctica clínica como en la investigación, al proporcionar una medida objetiva de la relevancia clínica de los tratamientos y sus efectos en la calidad de vida.

También se puede utilizar la escala de Likert1, la Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) [2] y el Congestion Quantifier Seven-Item test [3].

EVALUACIÓN OBJETIVA: OBSTRUCCIÓN NASAL

Existen múltiples métodos para evaluar la obstrucción nasal. Se puede realizar mediante el flujo inspiratorio nasal máximo (PNIF, peak nasal inspiratory Flow), la cuál es una prueba

objetiva sencilla, rápida y eficiente que se correlaciona con la obstrucción pero es poco utilizada en la práctica clínica diaria [4,5].

Otros métodos objetivos más difundidos en nuestro país son la rinomanometría anterior y la rinometría acústica. La rinomanometría anterior mide el flujo aéreo y la resistencia de la vía respiratoria nasal. En cambio, la rinometría acústica estima la geometría de la fosa nasal, midiendo áreas y volúmenes de una forma rápida y no invasiva [6]. Se pueden utilizar ambas al ser complementarias.

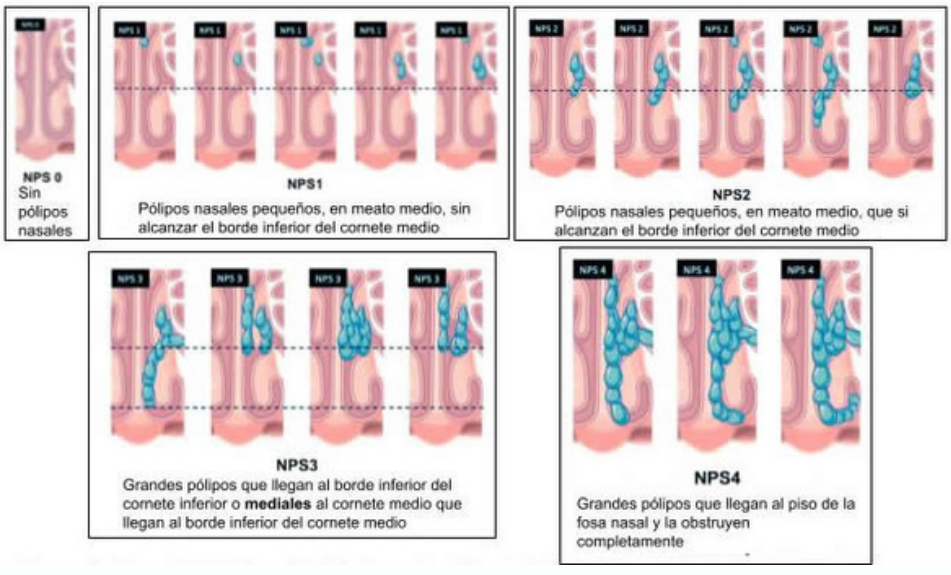
EVALUACIÓN OTORRINOLARINGOLÓGICA: EXAMEN FÍSICO Y ENDOSCOPÍA NASAL

La rinoscopia anterior únicamente con espéculo nasal, permite detectar casos con ocupación de la parte nasal anterior, u ocupación masiva de pólipos en fosas nasales.
La endoscopía (rígida o flexible), permite visualizar y clasificar el grado de pólipos nasales, el estado de la mucosa nasal y las características de la rinorrea.

En este documento proponemos utilizar el Nasal Polyps Score (NPS) recientemente publicado, por la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica.
Donde se establece en: **ver Figura 1**.

- **0-** la ausencia de pólipos
- **1-** la poliposis leve, Pólipos nasales pequeños, en meato medio, sin alcanzar el borde inferior del cornete medio
- **2-** Pólipos nasales pequeños, en meato medio, que si alcanzan el borde inferior del cornete medio
- **3-** Grandes pólipos que llegan al borde inferior del cornete inferior o mediales al cornete medio que llegan al borde inferior del cornete medio
- **4-** Grandes pólipos que llegan al piso de la fosa nasal y la obstruyen completamente

Figura 1: Nuevo NPS (Nasal Polyps Score) publicado la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica



La exploración endoscópica nasal, es un excelente método para poder: documentar, diagnosticar, determinar el impacto de la enfermedad y realizar seguimiento en consultorio con lo que no es necesario realizar repetidas TC para el seguimiento de la enfermedad.

La endoscopia nasal es un excelente método para poder documentar, diagnosticar, hacer seguimiento y evaluar impacto de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES: TOMOGRAFÍA COMPUTADA (TC)

INTRODUCCIÓN

La TC, constituye la herramienta de imágenes más adecuada para la confirmación objetiva de la inflamación rinosinusal. Permite un excelente detalle anatómico de las distintas estructuras y es de rápida adquisición. **Ver Figura 2**. Actualmente, los tomógrafos multidetectores (TCMD) obtienen estas imágenes en segundos, mediante adquisiciones volumétricas y luego se realizan series de imágenes en múltiples planos con igual resolución. Están ampliamente diseminados en el mundo.

HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS EN LA RSCcPN

La exploración por TCMD, permite cuantificar la extensión de la enfermedad inflamatoria, basándose en la opacificación de los senos paranasales. Esta, mejora la precisión diagnóstica, ya que sus hallazgos se correlacionan con la presencia o ausencia de inflamación mucosa, en pacientes con síntomas clínicos sugestivos.

> Los hallazgos de la TC ofrecen un método objetivo, para evaluar y monitorear la enfermedad recurrente o crónica.

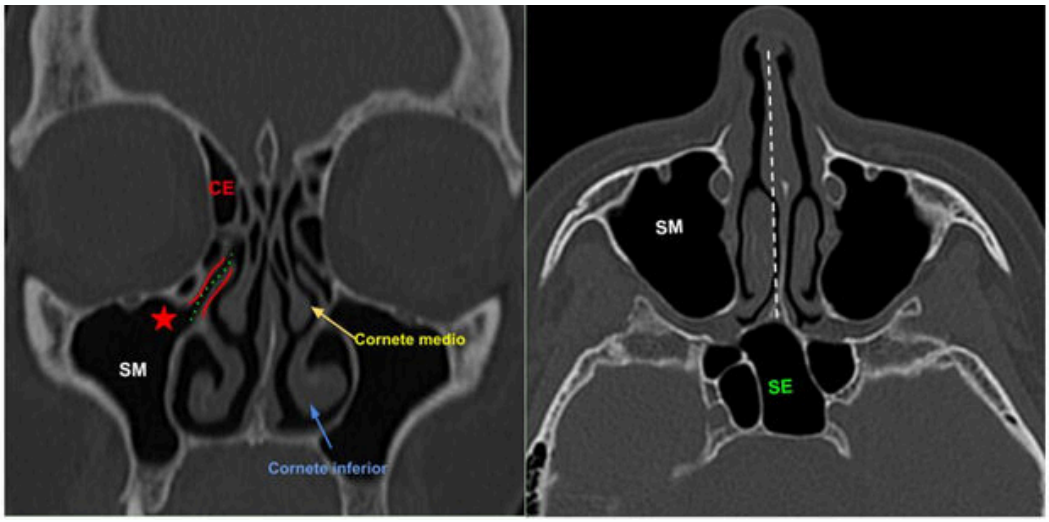
Las características de la mucosa, la obstrucción de los ostiums y sus vías de drenaje sinusales, así como, las variantes anatómicas y la presencia de poliposis nasosinusal, constituyen patrones tomográficos importantes, que complementan el fenotipo clínico. Son hallazgos útiles a la hora de evaluar la patología o planificar el tratamiento médico y, sobre todo, quirúrgico.

Sin embargo, la apariencia de la mucosa en TC no es específica y no necesariamente se correlaciona con la gravedad de los síntomas. El engrosamiento mucoso, debe interpretarse en el contexto del examen clínico, la endoscopia nasal o ambos.

En algunos pacientes, el patrón de ocupación y características como la densidad en senos ocupados, pueden darnos indicios sobre tipos de inflamación y fenotipos. La histopatología, definirá los diagnósticos presuntivos inferidos por las imágenes. En el capítulo de anatomía patológica desarrollaremos con más detalles este punto. **(Ver cap 10)**.

> La TC se recomienda de rutina previamente a la CENS, por lo antes mencionado. No es de indicación mandatoria en el seguimiento postquirúrgico. La endoscopía permite evaluar en directo las cavidades ventiladas anteriormente a la cirugía. Tampoco está indicada en el seguimiento clínico.

Figura 2: Principales reparos anatómicos sinusales en TC de macizo craneofacial (MCF)



Reconstrucción coronal y axial a nivel del MCF donde se evidencian estructuras normales.
SM: seno maxilar. CE: celdillas etmoidales. SE: seno esfenoidal. Estrella: COM derecho permeable, estructuras que lo forman, linea verde : tracto de drenaje del seno.
Línea punteada: septum nasal.

ESTADIAJE:

Existen escalas de compromiso rinosinusal aplicables a la TC, con el objetivo de estratificar el grado de compromiso. La más difundida, es la de Lund-Mackay, un sistema que fue deliberadamente reducido a su forma más simple, para minimizar variación individual en la interpretación de los grados de opacificación y por lo tanto es altamente reproducible.

No requiere formación radiológica formal, sólo la capacidad de identificar los senos principales, diferenciar entre opacificación sinusal total, parcial o nula y la afectación o no del complejo osteomeatal de cada lado.
A cada lado, se asigna una puntuación por separado, dando una puntuación total máxima de afectación de 24 puntos [11,13]. En esta escala se clasifican los pacientes en LEVE (1 a 3) MODERADA (4 a 10) y SEVERA (mayor a 10)
Utilizaremos la TC de la figura 3 para realizar un ejemplo de la estadificación: **Ver Tabla 1**

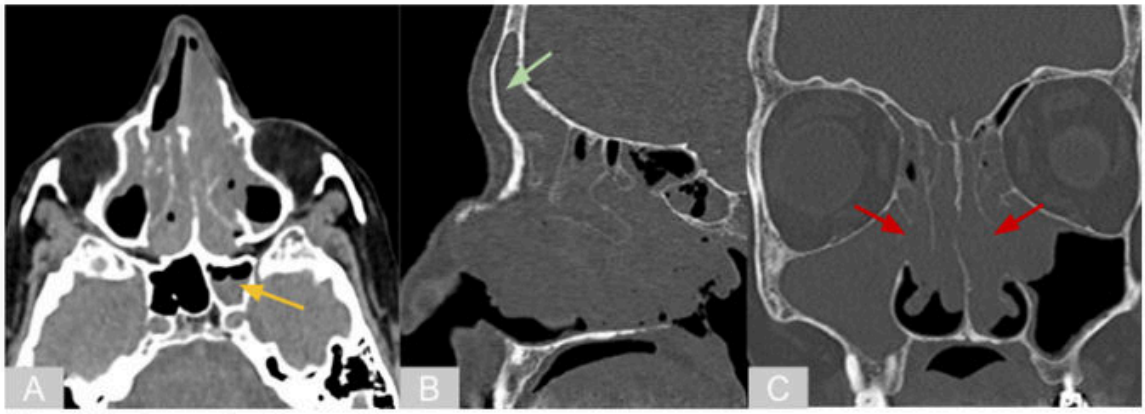
COMPLICACIONES Y DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES
Debe tenerse en cuenta, que una función importante de la TC en la rinosinusopatía crónica con o sin pólipos, es la de excluir sobre infecciones crónicas o invasivas, así como también, enfermedades neoplásicas, que puedan simular la presentación clínica.
El patrón de sobreinfección fúngica, en el contexto de una sinusopatía crónica, se caracteriza por la presencia de material espontáneamente hiperdenso central en la cavidad paranasal ocupada en la TC y marcada caída de la señal en imágenes T2 en RM. **Ver Figura 4.**

Tabla 1: sistema de puntuación lund-mackay

Seno paranasal evalado	Izquierdo	Derecho	Puntuación total
Maxilar	2	1	3
Etmoidal anterior	2	0	2
Etmoidal posterior	2	2	4
Esfenoidal	1	2	3
Frontal	2	2	4
Complejo osteomeatal	2	2	4
Puntuación total			20

PUNTUACION:
0= Ausencia (no hay engrosamiento mucoso)
1= Opacificación parcial
2= Opacificación completa
El Complejo Osteomeatal (COM) tiene una puntuación por separado de 0 = sin oclusión o 2 = oclusión, lo cual lleva a un puntaje máximo de 12 por lado

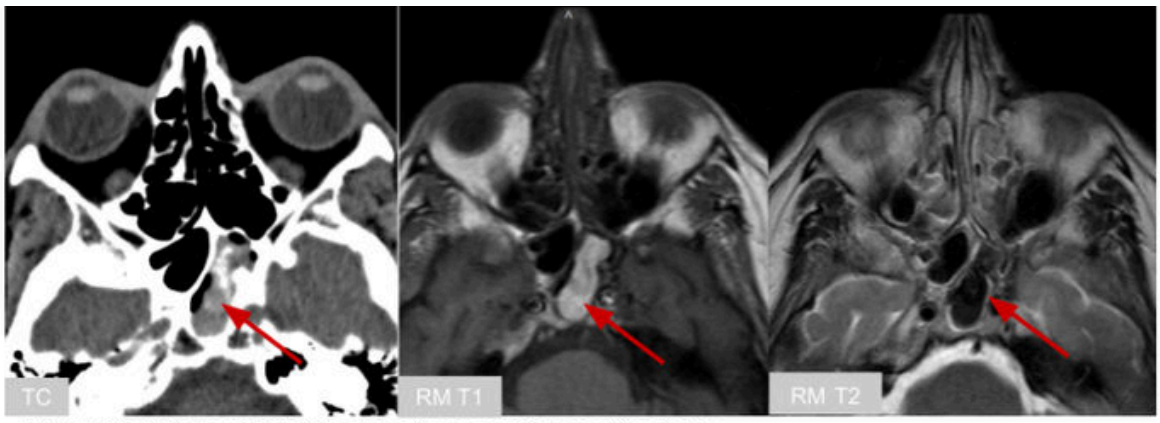
Figura 3: Rinosinusopatía crónica con pólipos.



TC A) corte axial con ventana de partes blandas donde se evidencia la ocupación parcial del seno esfenoidal (flecha amarilla). B) reconstrucción sagital donde se evidencia ocupación completa del seno frontal (flecha verde). C) reconstrucción coronal en ventana ósea donde se evidencia ocupación total por material con densidad de partes blandas del seno maxilar derecho y ambas fosas nasales. Se acompaña de obliteración completa de ambos complejos ostiomeatales (flechas rojas). Sistema de puntuación por TC de Lund-Mackay: 21: SEVERA

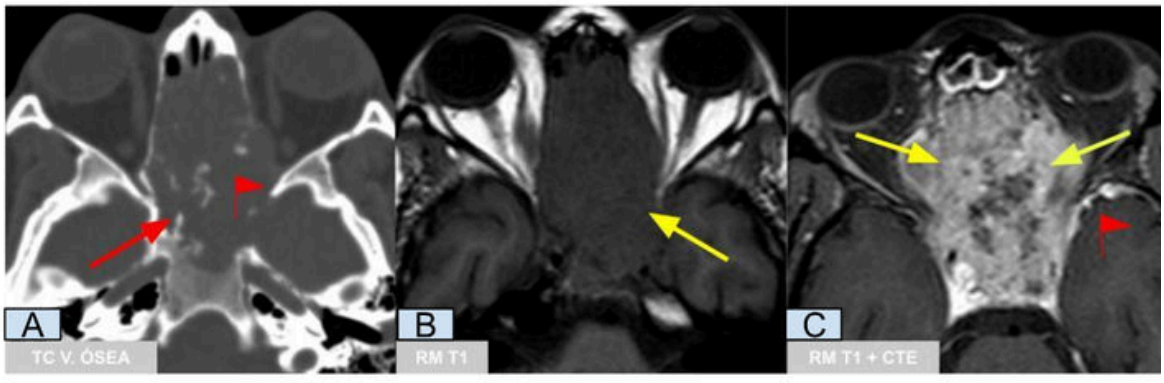
La destrucción ósea, la extensión extrasinusal del proceso patológico y la invasión local son signos tomográficos, que sugieren agresividad del proceso. Si se observa alguno de estos hallazgos, también llamados “banderas rojas”, se debe realizar una resonancia magnética para diferenciar las secreciones obstruidas benignas, de un posible proceso agresivo o neoformativo y evaluar la diseminación fuera de la cavidad nasal y los senos paranasales. **Ver Figura 5.**

Figura 4: Sobreinfección fúngica en paciente con sinusopatía crónica.



TC en corte axial donde se evidencia ocupación del seno esfenoidal (flechas rojas) por material heterogéneo con áreas hiperdensas centrales, hiperintensas en T1 e con marcada caída de la señal en T2 que nos muestran sobreinfección fúngica en contexto de sinusopatía crónica.

Figura 5: Tumor epidermoide sinonasal con invasión a fosa craneal media y anterior

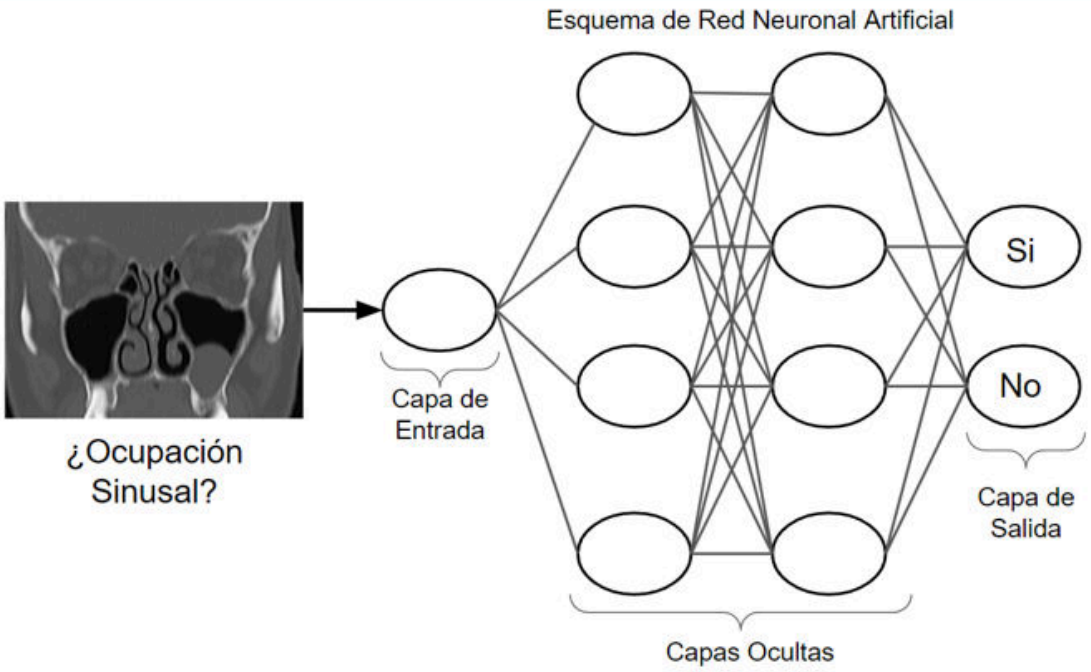


A: TC con ventana ósea donde se evidencia ocupación de celdillas etmoidales y fosas nasales acompañadas de lisis ósea (flecha roja) e invasión más allá de la cavidad nasal (órbitas y fosa craneal media, fechas amarillas). Ambas banderas rojas de una ocupación naso-sinusal, por una lesión de comportamiento agresivo.
B: RM cortes axiales en T1 y (C)T1 post-contraste ev, donde se evidencia el marcado realce heterogéneo de la lesión.
Ante la presencia de banderas rojas en TC, está indicada la realización de una RM y eventual biopsia de la lesión.

IMÁGENES E INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Dentro del campo de la Inteligencia Artificial (IA), el aprendizaje profundo (ApP) utiliza redes.
neuronales (RN) artificiales de múltiples capas, que se han convertido en excelentes herramientas para resolver problemas relacionados con imágenes médicas. Esto es especialmente importante en las imágenes radiológicas, ya que pueden extraer automáticamente características de las imágenes de entrada y aprender para ofrecer resultados como: clasificación, detección de objetos y segmentación de imágenes [18,19]. Por ejemplo, una tarea de automatización podría consistir en predecir la ocupación sinusal en imágenes de TC **Ver Figura 6**.
En relación a la rinosinusitis crónica, varios estudios se han enfocado en automatizar el análisis de imágenes diagnósticas [2221,22]. Por ejemplo, Massey et al. emplearon un modelo de ApP para analizar imágenes de TC, logrando segmentaciones volumétricas automáticas de los senos paranasales, que permiten calcular el porcentaje de opacificación, la densidad de la ocupación sinusal y el porcentaje de osteítis.

Figura 6: Esquema simplificado de una red neuronal para una tarea sencilla.



En la capa de entrada se ingresa una imagen de TC a evaluar. En las capas ocultas se procesa dicha imagen, extrayendo las características necesarias para definir las probabilidades de presencia o ausencia de ocupación sinusal. En la capa de salida se define dicha ocupación.

SEGÚN NUESTRO CONSENSO DE EXPERTOS:

- **Es indispensable la evaluación de la calidad de vida atribuida a los síntomas generados por la sinusitis crónica con pólipos.**
- **Más del 70% nuestros expertos están de acuerdo con el uso de escalas analógicas para su evaluación.**
- **Es indispensable utilizar escalas endoscópicas para la medición grado inflamación de la mucosa nasosinusal.**

CONCLUSIÓN:

Es importante unificar el uso de métodos subjetivos y objetivos estandarizados, para el diagnóstico, estadificación y tratamiento de la RSCcPN entre ellos destacamos los siguientes conceptos:

- Los síntomas nasales deben ser cuantificados con la escala EVA, para tener un estadiaje clínico de las molestias que la enfermedad le genera al paciente.
- La endoscopía se realiza para visualizar y estadificar el grado de poliposis, con una buena relación costo/efectividad.
- La TC constituye el método de imágenes de elección, por su fácil adquisición, amplia disponibilidad y gran precisión anatómica para la evaluación de la RSCcPN. Es aconsejable utilizar escalas de estadificación del compromiso rinosinusal. La IA puede constituirse en un excelente asistente de gran utilidad en el procesamiento y análisis de las imágenes.
- Las imágenes de TC y RM cumplen un rol importante en la valoración de los diagnósticos diferenciales.

Bibliografía:

GUÍA RINO ARG 2024

CAPITULO 4

El rol que cumple la pérdida del olfato en la rinosinusitis crónica con pólipos nasales

Autores:
Dra. Stella Maris Cuevas
Dra. Patricia Portillo Mazal

La RSCcPN es una de las causas más frecuentes de disfunción olfatoria progresiva (DO), y la pérdida de olfato es un síntoma predominante en su diagnóstico y seguimiento. Aproximadamente 60-80% de los pacientes con esta patología sufren algún grado de disfunción olfatoria (DO), que es el síntoma principal y el que permite diferenciar entre RSCcPN y RSCsPN.

> La **perdida grave del olfato ocurre por** la combinación de la **obstrucción de tipo mecánico** (por inflamación, edema, secreciones y pólipos) que impide la llegada de las moléculas químicas del medioambiente a la Neuronas receptoras olfatorias (NRO), y la **disfunción neurosensorial reversible** producida por la inflamación de las NRO; con el tiempo se produce una remodelación del epitelio (el neuroepitelio es reemplazado por epitelio respiratorio) y **disminución del volumen de los bulbos olfatorios**.

La DO es el síntoma más frecuentemente asociado a la inflamación de tipo 2: Valores altos del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) o de la interleucina-6 (IL-6) se asocian con DO. Los endotipos que muestran IL-5, IL-13 o un valor elevado de IgE son los que dan peores resultados en las pruebas (véase más adelante Evaluación del sentido del olfato).

Evaluación del sentido del olfato

La evaluación del sentido del olfato puede realizarse mediante la Evaluación Visual Analógica (EVA), los cuestionarios de Calidad de Vida Snot 22 y con pruebas psicométricas específicas(pruebas de olfato) para establecer su alteración y el grado de la misma.

Pruebas psicométricas y psicofísicas

Las **pruebas psicofísicas de olfato** (olfatometría) son subjetivas y permiten evaluar la percepción de olores. Precisan la colaboración activa del paciente. Tienen la ventaja de usar sustancias a concentraciones estandarizadas fijas e identificables, materiales sencillos, transportables y de rápida ejecución. A este grupo pertenecen la mayoría de las **técnicas olfatométricas**.

Se puede realizar **medición del umbral** (mínimo umbral olfativo percibido) y **pruebas supraumbrales**: discriminación de olores (capacidad de diferenciar entre dos olores) e identificación de olores (capacidad de identificar un olor)

> En el consultorio puede realizarse una prueba muy rápida y de bajo costo, para detectar alteraciones del olfato. Se utilizan pequeños recipientes que contengan un olor habitual, tales como café, chocolate o menta. Es una prueba "casera" y se la conoce con el nombre de **prueba de cribado** o screening.
> Se pueden realizar pruebas rápidas (p. ej., con 3 olores) para detectar si una persona percibe olores, a dos traveses de dedo de las fosas nasales. No son de diagnóstico certero.

Pruebas psicofísicas de olfato (olfatometría)

Entre las pruebas psicofísicas, las más importantes son las siguientes:

Tabla 1: University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)Sniffin Sticks, Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC), Barcelona Smell Test-24 (BAST-24), KITAN D

Test	UPSIT	Sniffin Sticks	CCCRC	BAST-24	KITAN D	BOT-8
Método	Rasca y huele	Fibrones con odorantes	Frascos con odorantes	Envases con olores	Tiras odoríferas Desarrollado en ARG	Envases con olores
Cantidad de componentes	40 olores	16 olores 16 discriminación 16 umbral	7 olores 1 para evaluación V par 8 para umbral	20 olores 4 para V par	13 olores 1 para evaluación V par 1 sin olor	8 olores
Evaluación	identificación	Exploracion de Umbrales, discriminación e identificación (I par)	Umbral, identificación (I par) y V par	Identificación y V par	Identificación y V par	Umbral, identificación
Requiere profesional entrenado	No?	Si	Si	Si	Si	Si

Disfunción olfatoria y rinosinusitis crónica con poliposis nasal

La DO es muy frecuente en la RSCcPN y difícil de mejorar, ya que esta última suele comenzar en la parte superior (hendidura olfatoria) de las fosas nasales.

En un paciente con DO y RSC es importante evaluar la afección de la hendidura olfatoria mediante endoscopia nasal y/o tomografía computada:

Endoscopia nasal: Soler y cols, realizaron valoración endoscópica de la hendidura olfatoria y medición de olfato en pacientes con RSC y observaron que, cuanto mayor es la afección de la hendidura olfatoria, menor es la percepción olfatoria.

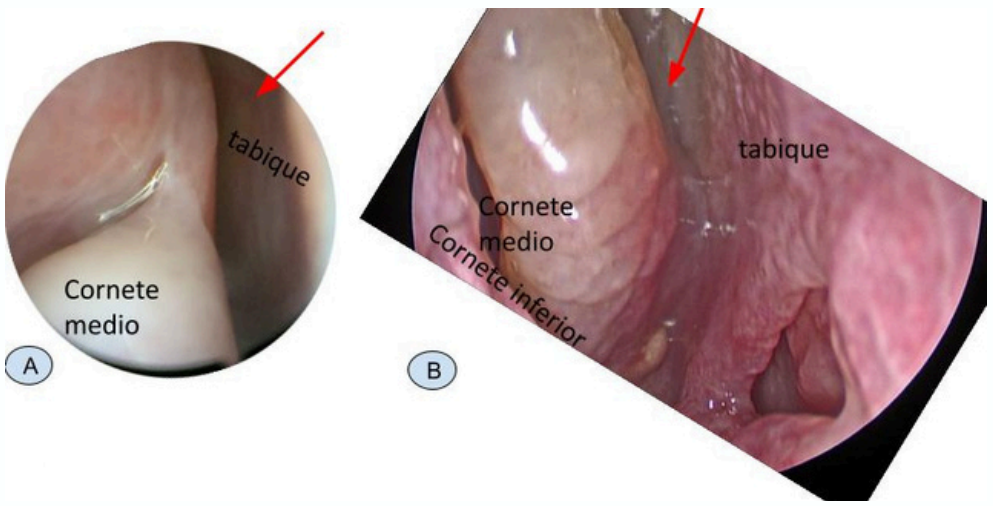


Figura 1: Endoscopia de hendidura olfatoria normal (A) Ocupada (B)

Tomografía computada (TC): los mismos autores realizaron también un estudio de valoración del nivel de obstrucción de la hendidura olfatoria mediante TC, así como medición de olfato, en pacientes con RSC. Encontraron una correlación negativa entre grado de obstrucción de la hendidura olfatoria y la pérdida de olfato en pacientes con RSCcPN (a mayor obstrucción, menor capacidad olfatoria).

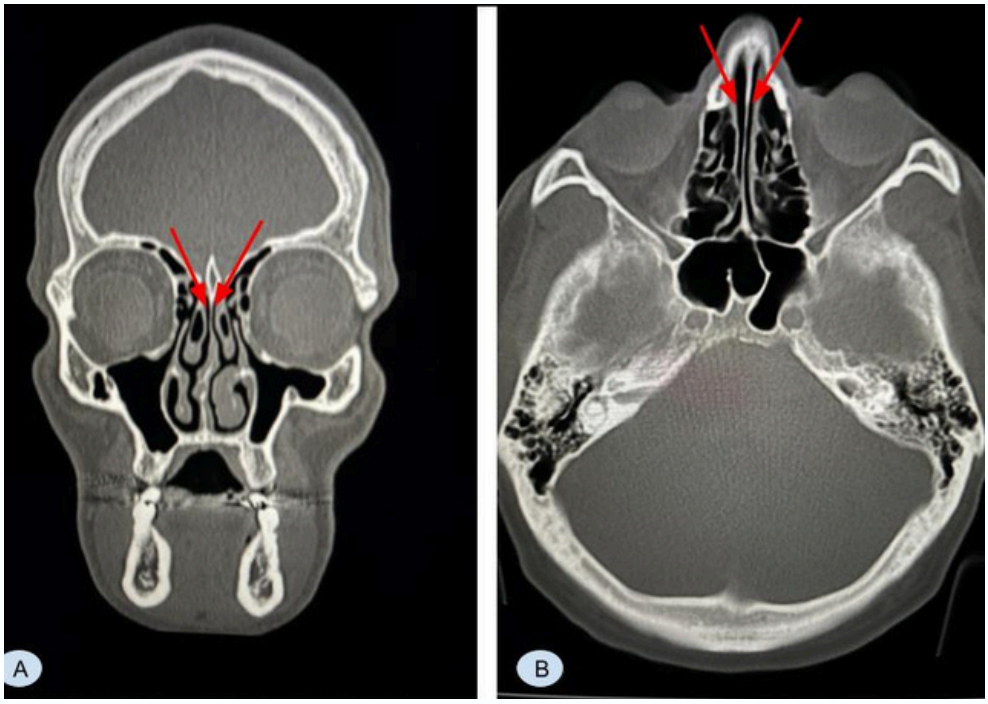


Figura 2: hendidura olfatoria libre, flechas rojas. A coronal B Axial

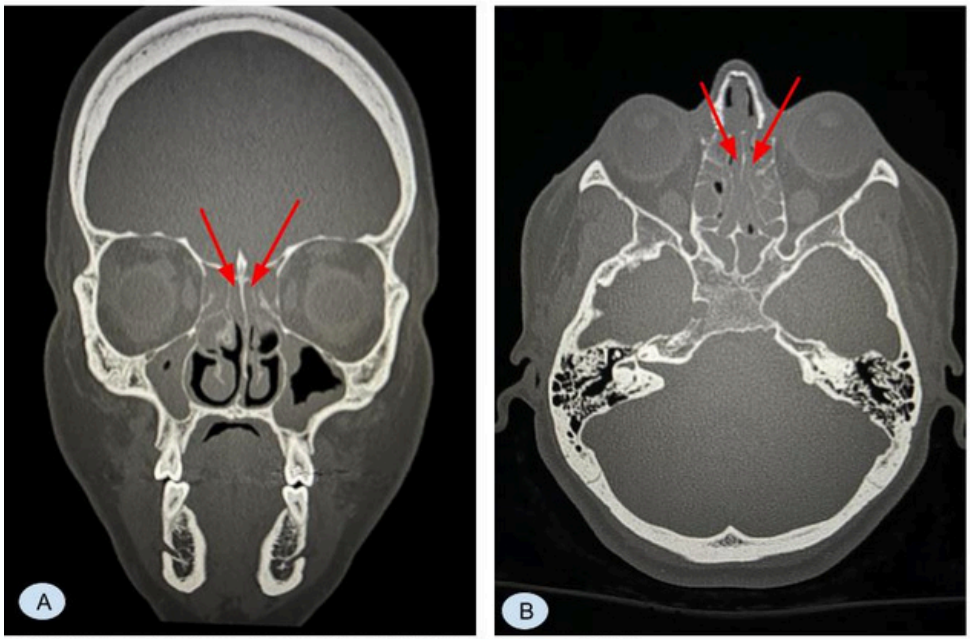


Figura 3: Tc donde se evidencia ocupación de hendidura olfatoria, flechas rojas. A coronal B Axial

> Es importante confirmar o descartar inflamación de la hendidura olfatoria para elegir mejor la conducta terapéutica.

Tratamiento

Los **corticoides intranasales** administrados a como de *spray* nasal son un tratamiento frecuente de las RSC. Utilizados con la técnica correcta, llegan a la axila del cornete medio y muy poco a la hendidura olfatoria, con lo cual pueden no ser útiles para tratar la DO en pacientes con RSCcPN. En cambio, sí puede ser útil combinarlos con tratamiento sistémico. En algunos casos es necesario utilizar métodos distintos de aplicación de corticoides intranasales, como un "chorrito" con una jeringa de 1 ml con aplicador largo o con el paciente en decúbito lateral, o un lavado nasal con budesonida (esto último sobre todo en el período posoperatorio).

Los **corticoides sistémicos** son muy útiles para la mejoría de DO, aunque tiene como limitante el tiempo y dosificación de sus usos por sus efectos adversos. Se indican ante la duda diagnóstica.

Productos biológicos (como el dupilumab, el mepolizumab y el omalizumab), la evidencia demuestra que la DO mejora en pocas semanas, sobretodo con Dupilumab.

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la señalización de las interleuquinas 4 (IL-4) y 13 (IL-13) que son los principales impulsores de la respuesta inflamatoria tipo 2. Los pacientes con RSCcPN grave tratados con dicha medicación, presentaron una mejoría significativa de olfato (tanto del síntoma referido por los pacientes como de la medición de identificación). La mejoría de olfato demostró ser rápida (desde el 3er día del inicio del tratamiento) y se mantuvo en el tiempo (controles a las 10 , 24 y 52 semanas).

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal, anti-IgE libre, que se une a la IgE circulante reduciendo la expresión de receptores de IgE en mastocitos, basófilos y células dendríticas, inhibiendo así su activación. También ha demostrado mejoría de olfato en pacientes con RSCcPN grave en cuanto a síntomas, pero sin mejoría significativa en el test de identificación. Resultados parecidos se han visto con mepolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-5 llbre.

> *En conclusión, dubilumab tuvo mejor respuesta que omalizumab, mepolizumab y benralizumb en relación a la mejoría de olfato en pacientes con RSCcPN severa.*

Cirugía endoscópica nasosinusal(CENS), En estudios recientes en pacientes que requerian CENS, se encontró que aproximadamente el 72% de los participantes calificaron a la DO como síntoma "importante" o "muy importante". Ha habido resultados diversos en cuanto a la relación del grado de opacificación de la hendidura olfatoria y los cambios en el olfato en el período posoperatorio. En general, **no se recomienda la cirugía CENS cuando la DO es un síntoma aislado** (la DO leve de evolución prolongada no suele mejorar después de la cirugía), aunque sí se realiza en casos de RSCcPN grave.

Conclusiones

La RSCcPN es una de las causas más frecuentes de disfunción olfatoria (DO), y la pérdida de olfato es un síntoma predominante en el diagnóstico de la RSCcPN. El tratamiento de la DO en la RSCcPN suele ser desafiante/dificil y requiere una evaluación completa y seguimiento cercano para lograr un tratamiento adecuado con respuesta positiva que perdure en el tiempo.

SEGÚN NUESTRO CONSENSO DE EXPERTOS:

- **La evaluación de la gravedad de la pérdida de olfato atribuida a la RSC con pólipos es esencial para la evaluación rutinaria del control de la enfermedad**

Bibliografía:

GUÍA RINO ARG 2024

CAPITULO 5

Sinusitis crónica con pólipos y su impacto en las enfermedades respiratorias

Autores:
Dr. Martin Mailo
Dr. Ignacio Zabert

Las enfermedades con inflamación tipo T2, presentan una fisiopatología común que puede manifestarse en diferentes órganos y desarrollar distintas enfermedades. Estas pueden ser: Asma Bronquial, RSCcPN, Esofagitis por Reflujo y Dermatitis atópica. Sin embargo, estas entidades no son independientes, ya que en presencia de una de ellas se debe considerarse la posible asociación a otra enfermedad tipo T2 [1]. La bibliografía ha reportado que la RSCcPN presenta asociación principalmente con enfermedades respiratorias tales como Asma Bronquial y Enfermedad Respiratoria Exacerbada por AINES (EREA); la frecuencia de esta asociación se halla ~50% y ~18%, respectivamente [2,6].

> Las **enfermedades respiratorias asociadas a la RSCcPN**, pueden **considerarse** como factor **predisponente/desestabilizador** de la evolución; como también considerarse dentro de complejos síndromes multiorgánicos.

En este capítulo, se resumen las enfermedades respiratorias más relevantes en relación a esta patología y su impacto el aparato respiratorio bajo.

Asma

La coexistencia entre la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) y el asma bronquial es muy común, con una prevalencia de más del 35% de patología rinosinusal en pacientes asmáticos. Esta relación es aún más frecuente en casos de asma grave, donde la RSCcPN supera el 43%. Por lo tanto, se considera al asma como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de RSCcPN, aumentando 3.5 veces el riesgo de padecer esta condición [7,9].

Los casos de asma asociados a RSCcPN, habitualmente son de **inicio tardío**, **sin relación con atopia, de mayor gravedad y peor control de los síntomas, frecuentes exacerbaciones y reducción en la calidad de vida** (CdV) [7]. El fenotipo inflamatorio predominante es el Tipo 2 y con alta frecuencia de enfermedad respiratoria exacerbada por AINES (EREA) [10]. Es importante tener en cuenta, que el inicio tardío de la enfermedad, la EREA y la presencia de RSCcPN, se asocia con asma grave. En estos casos, un mal control del asma, se correlaciona con una peor puntuación radiológica identificable en la TC de senos paranasales [10,12].

> El control de la enfermedad nasal mejora la función pulmonar y la calidad de vida de los asmáticos [11,39].

La presencia de RSC se ha postulado como factor de riesgo para desarrollar ASMA severo cuando éste está presente, presentando más tos y moco [1]. O incluso asociándose con más exacerbaciones asmáticas [2]. El concepto de vía aérea única, sugiere que el tratamiento de la RSC (o del ASMA) puede repercutir en la otra enfermedad a partir de esta coexistencia. La asociación del ASMA con peores registros en calidad de vida, con más atopia (entre otras enfermedades) y mayor riesgo de necesidad de revisión quirúrgica, nos demuestra que ambas patologías se encuentran íntimamente relacionadas, y que la evolución tórpida de una de ellas (p.ej. exacerbaciones), puede condicionar la mala evolución de la otra [3,4].

> El compromiso de la VAS (Vía Aérea Superior), sin control adecuado o inestabilidad sintomática/inflamatoria, incide negativamente en la "Vía respiratoria Inferior" (VRI), dando marco al concepto de "Vía respiratoria Unida" (VRU) [1,40].

El mecanismo inflamatorio T2 involucrado en el comportamiento de la VRU, puede tener distintas presentaciones endo-fenotípicas, pero en la actualidad, pueden resumirse en 3 perfiles:

- Endo-fenotípico ***"alérgico"*** (asociado a enfermedades de base alérgica como la Rinitis Alérgica (RA, dermatitis atópica y sensibilización alergénica demostrada),
- Endo-fenotípico ***"eosinofílico"*** (exagerada inflamación eosinofílica en mucosa respiratoria, asociado a eosinofilia sanguínea),
- ***"mixto"***(alérgicos-eosinofílicos) donde se combinan ambos mecanismos endo-fenotípicos.

El manejo adecuado del asma acompañado de RSCcPN, principalmente en el contexto de cuadros graves, debe necesariamente incluir un enfoque multidisciplinario entre ORL, neumonología y alergología.

Enfermedad respiratoria exacerbada por AINES (EREA).

Se trata de una **condición inmunometabólica**, caracterizada por un **funcionamiento alterado** de la enzima ciclooxigenasa 1 (**COX-1**), donde al administrarse cualquier fármaco antiinflamatorios inhibidor de esta enzima (aspirina, AINES), se desarrolla un exagerado y súbito proceso inflamatorio, en el aparato respiratorio superior e inferior(por déficit de COX-2 y PGE_2), pudiendo afectar también otros órganos y sistemas.

La EREA en pacientes con RSCcPN, demuestra una frecuencia de aparición variable, habiéndose reportado entre el 10 al 21% de los pacientes con la patología nasosinusal [2].

La asociación de RSCcPN, asma y EREA, se conoce históricamente como "Triada de Samter o de Widal" [13].

> La RSCcPN,en paciente con EREA, tiende a ser más grave y con mayor recurrencia post quirúrgica. La coexistencia con asma grave, ha demostradopresentan peor control [7,41,42].

La principal recomendación terapéutica es evitar los AINES inhibidores de la COX-1. También pueden indicarse tratamiento con antagonistas de los receptores de los leucotrienos (montelukast) o el uso de biológicos, pero para el tratamiento de la RSCcPN y/o asma grave, no como profilaxis de posibles reacciones a fármacos [7].

Tos crónica:

La tos crónica, es una manifestación clínica frecuente definida como cuadro de tos sostenido por más de 8 semanas en adultos y 4 semanas en niños. Se estima una prevalencia del 10% en la población general [14,18].

Se recomendaron como tratamiento la asociación de antihistamínico y descongestivos tópicos, donde los anti H1 de primera generación, en ausencia de evidencia adecuada de ensayos controlados aleatorios son antitusivos gracias a su acción como anticolinérgicos de efecto central [15,20].

> En pacientes con RSCcPN el "Goteo Post Nasal (GPN)" es considerado como uno de los mecanismos posibles, aunque no demostrados de podroduccion de tos crónica. También se identificaron otros mecanismos, asociado a RSCcPN. Estos son: la obstrucción nasal, la exageración del reflejo de la tos (tos por hipersensibilidad) o la hipersensibilidad de la vía aérea (asma); sin embargo, se presentan como mecanismos más complejos y no limitados a la VAS [14,43].

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

La RSCcPN y el EPOC, pueden estar relacionadas en algunos casos. Mientras que la EPOC es una enfermedad inflamatoria crónica causada por la exposición a agentes inhalados como el tabaco, la RSCcPN puede agravar los síntomas respiratorios y la calidad de vida en pacientes con EPOC.

Alrededor del 22% de los pacientes con EPOC presentan síntomas de RSCcPN, pero el 80% no recibe un diagnóstico adecuado.

> La obstrucción nasal y la RSC con pólipos nasales, pueden contribuir a la dificultad respiratoria y la tos crónica en estos pacientes [44,45 21,22].

La evidencia de la relación entre ambas enfermedades es limitada, pero se ha observado que la presencia de bronquiectasia en pacientes con EPOC puede estar asociada a la RSC. Además, se han identificado mediadores inflamatorios aumentados (eosinófilos del esputo, IL-6 y MMP-9) en pacientes con EPOC y RSC, lo que sugiere una enfermedad más grave en comparación con aquellos sin RSC [16,23].

El EPOC y el asma bronquial, comparten algunos factores predisponentes y fisiopatológicos, aunque difieren en los patrones y mediadores inflamatorios involucrados.17–19 Algunos pacientes con EPOC, muestran un patrón inflamatorio eosinofílico y mediadores T2 (como en la RSCcPN), lo que aumenta el riesgo de exacerbaciones. Es por lo cual, responden al tratamiento con corticoides inhalados, y posibilita en teoría también el tratamiento con terapias biológicas (dupilumab) [20].

Enfermedades genéticas:

Dentro de las enfermedades raras o huérfanas asociadas a RSCcPN se halla la Fibrosis Quística (FQ) y la Discinesia Ciliar Primaria (DCP), cuyas causas son genéticas. Las manifestaciones clínicas de estas son multiorgánicas, e incluyen el compromiso VRS, VRI y parénquima pulmonar.

A continuación, se detalla la afectación de estas enfermedades con la VRS:

Fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen de la proteína del receptor transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Esto conduce a un desequilibrio de electrolítico, produciendo secreciones espesas y viscosas; alterando así el aclaramiento mucociliar.21 Propiciando así, la sobreinfección bacteriana e inflamación crónica, presentando un impacto multiorgánico, principalmente respiratorio y gastrointestinal [22,23].

A nivel nasosinusal, esto genera edema de mucosa o pólipos nasales, con mayor preponderancia de inflamación neutrofílica y menos eosinófilos, que se acompaña además del aumento de elementos glandulares submucosos (Inflamación tipo 1) [22,24,25].
Aspectos relacionados con la RSCcPN en personas con FQ:

- Prevalencia de rinosinusitis: Se observan lesiones nasosinusales mediante endoscopia nasal o por técnica de imágenes en el 100% de los casos, pero solo reportan síntomas el 10-15% en adultos y 20% en niños [26,32]. Los pacientes con FQ con RSCcPN suelen presentar obstrucción nasal, mientras que aquellos con RSCsPN especialmente los adultos, se quejan más comúnmente de cefalea [25,27].
- *Calidad de vida*: La RSCcPN puede afectar la calidad de vida de las personas con FQ de manera incluso más significativa que en personas sin FQ [25,28].

> Numerosos estudios han descartado el paso directo de gérmenes de la VRS a la VRS como mecanismos de Vía Respiratoria Única. La relación se establece a través de los mediadores inflamatorios e inmunes sistémicos que conectan ambas mucosas [26,46].
> El tratamiento quirúrgico, está indicado en casos de importantes síntomas nasales, con trasplante pulmonar. También está indicado, en pacientes, que no presenten infecciones pulmonares recurrentes, a fin de prevenir su colonización, así como aquellos en los cuales se identifique colonización de los senos por Bacterias Gram negativas.
> El seguimiento no debe realizarse con TC sino con endoscopia nasal [47].
> Ver Imagen 1

Discinesia Ciliar Primaria:
La Discinesia Ciliar Primaria (DCP), es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, que se caracteriza por anomalías en la estructura y función ciliar. Esto dificulta la movilidad de las secreciones, generando sobrecrecimiento bacteriano, con colonización crónica de la VR (p.e. *Pseudomona aeruginosa*), favoreciendo las infecciones recurrentes de pulmón, senos paranasales y oído medio [29]. En algunas ocasiones se acompaña con situs inversus y asma, configurando el Síndrome de Kartagener. Los pacientes con enfermedad pulmonar en etapa terminal son candidatos a trasplante pulmonar [30,32].

Dentro de las manifestaciones clínicas de DCP, la rinosinusitis crónica (100%) y la otitis media (95%) son características cardinales de la enfermedad y son responsables de gran parte de la morbilidad asociada, con la DCP en la infancia.
La afectación del aclaramiento mucociliar a nivel nasosinusal, favorece el espesamiento de las secreciones acompañado a menudo, de edema polipoide o pólipos neutrófilos, con afectación difusa sinusal e hipoplasia de cavidades nasosinusales [11,30,33,34].
Además, hay una mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias recurrentes. La RSCcPN puede ser más frecuente y más difícil de manejar en personas con este síndrome [31,35]. Imagen 1

Es útil, el uso de óxido nítrico nasal, lavados con solución fisiológica y Azitromicina, en casos seleccionados evita las recaídas en RSC.
La CENS puede ser efectiva, en mejorar el pronóstico pulmonar y está indicada cuando falla la terapia médica apropiada (lavado nasal salino, corticoides intranasales, tanda de corticoides orales). La biopsia nasal es necesaria para el estudio morfológico, inflamatorio(T2) , funcional y genético de los cilios [47,48].

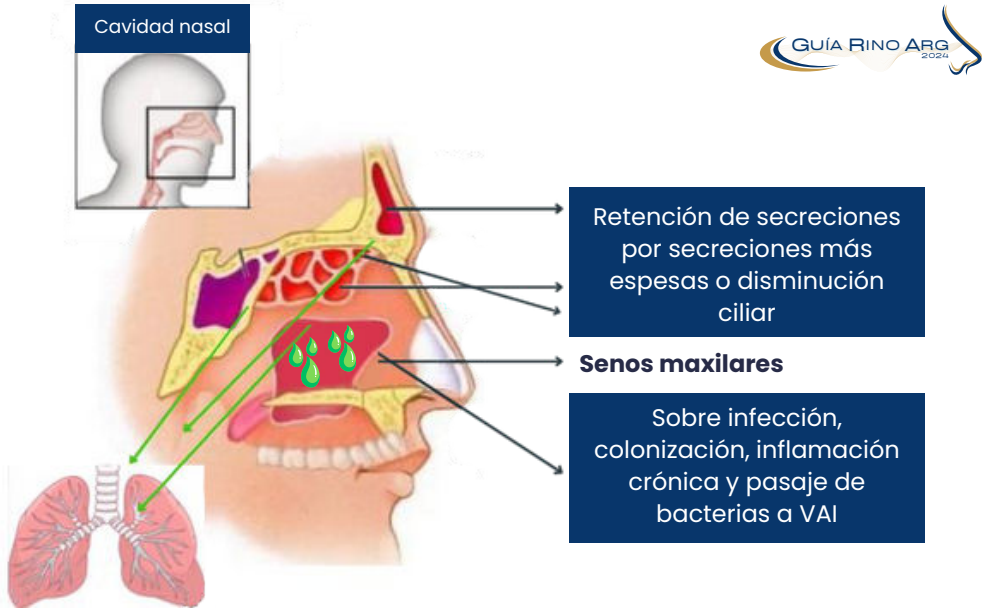


Imagen 1: Resumen fisiopatología FQ y DCP en vía aérea Unificada

Trabajo multidisciplinario

Los pacientes que padecen RSCcPN, es necesario que reciban un enfoque integral, ya que el manejo de la enfermedad suele ser desafiante cuando se añaden multimorbilidades. La evaluación multidisciplinaria, con otras especialidades, es importante, ya que presenta alta coexistencia con otras patologías, sobretodo ASMA y EREA. Dentro de las posibles enfermedades asociadas a RSCcPN, que no involucran a VRS, la más frecuente con perfil inflamatorio T2 es el Asma Bronquial. Es fundamental la interacción entre las diferentes especialidades, para desarrollar un plan de tratamiento personalizado que aborde los aspectos específicos de su situación. [36,37] Dentro de estas consideraciones, es probable que lograr el control de síntomas de la RSCcPN permitan controlar las enfermedades asociadas. Un tratamiento adecuado, en el nivel adecuado de atención, puede, eventualmente, prevenir un mayor desarrollo de la enfermedad y ser costo-efectivo [36,38].

Bibliografía:

GUÍA RINO ARG 2024

CAPITULO 6

Control de la sinusitis crónica con pólipos

Autores:
Dr. Eduardo Figueroa
Dr. Lautaro Acosta

Objetivos y Tratamiento

El concepto de control de la enfermedad, es fundamental en el manejo de enfermedades crónicas. En aspectos generales, está representado por el grado en que los síntomas de una enfermedad, se mantienen dentro de límites aceptables para el paciente, mediante el tratamiento adecuado.

Este capítulo se centra en el control de la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) y sus implicaciones terapéuticas.

Los objetivos del tratamiento para la RSCcPN son

- Reducción de los síntomas
- Disminución de la frecuencia y gravedad de las reagudizaciones
- Mejora en la calidad de vida

Es crucial lograr beneficios a corto plazo, para controlar la enfermedad y perseguir metas a mediano y largo plazo. La reducción de recidivas,(exacerbación de los síntomas de la RSCcPN) la disminución en la indicación de terapia sistémica y o de cirugías endoscópicas nasales son considerados metas en el control a largo plazo.

La afección del sentido del olfato, presenta una correlación significativa con la gravedad de la enfermedad, en el impacto en la calidad de vida y el grado de la inflamación. Esto es importante, sobre todo, en inflamación presumiblemente Tipo 2(T2).

El tratamiento oportuno y adecuado incluye, dentro de sus objetivos evitar:

- La necesidad de cirugía endoscópica nasosinusal (CENS),
- La indicación de corticoides sistémicos y minimizar sus efectos secundarios.

Inferir el endotipo más probable en un paciente con RSCcPN es un objetivo clave. La endotipificación, permite una selección más precisa entre las diferentes opciones terapéuticas. Sin embargo, aún no se han identificado biomarcadores predictores de respuesta terapéutica en la inflamación Tipo 2.

Si bien no existe bibliografía que aporte evidencia científica suficiente en cuanto a biomarcadores predictores de respuesta, los estudios de vida real han aportado algunas respuestas. La mejoría sintomática tras el tratamiento con corticoides sistémicos (en cuanto a la recuperación total, parcial o momentánea del olfato) es un factor predictor tanto de endotipo Tipo 2, como de la buena respuesta al tratamiento con biológicos.

Diagnosticar y tratar las comorbilidades tipo 2 relacionadas, como el asma y la EREA, también forma parte de los objetivos del tratamiento. Cuando el tratamiento farmacológico de primera línea no logra conseguir un control adecuado de los síntomas, se considera el tratamiento quirúrgico y/o biológico.

Las directrices del Documento de Posición Europeo sobre Rinosinusitis y Pólipos Nasales (EPOS) proporcionan criterios claros para evaluar el control de la RSCcPN. La actualización de 2020 conservó estos criterios, aunque modificó el período de evaluación de medicación de rescate. **Tabla 1**

En el proceso Delphi de EPOS2020, el comité de expertos, propuso como CONTROL en la RSCcPN:

> "control comunicado por el paciente" y la ausencia de síntomas sinusales, clínicamente relevantes de enfermedad activa. Definidos estos últimos, por la gravedad global de los síntomas, predominando la obstrucción nasal y la pérdida de olfato.

Tabla 1: Definiciones de estados de la enfermedad EPOS 2020

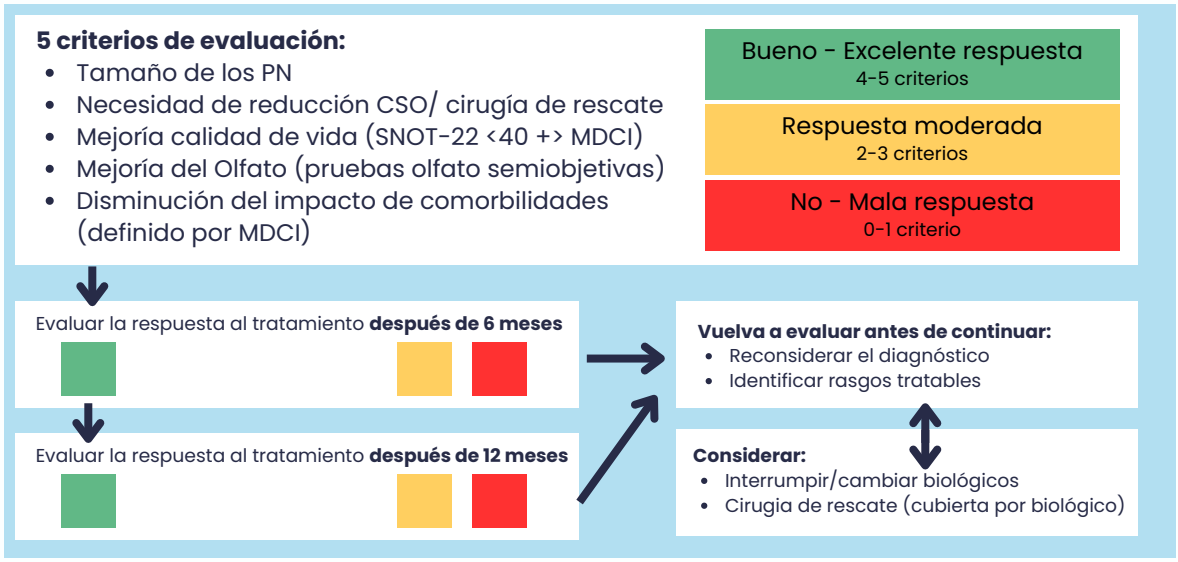
Criterios de evaluación para control de RSC			
	Controlado (todos los siguientes síntomas)	Parcialmente controlada (1 o 2 presentes)	No controlada (3 o más)
Bloqueo nasal 1	No presente o no molesta 2	Presente la mayoría de los días de la semana 3	Presente la mayoría de los días de la semana 3
Rinorrea/ descarga post nasal 1	Poco moco 2	Mucopurulenta la mayoría de los días de la semana 3	Mucopurulenta la mayoría de los días de la semana 3
Dolor presión facial 1	No presente o no molesta 2	Presente la mayoría de los días de la semana 3	Presente la mayoría de los días de la semana 3
Sentido del olfato 1	Normal o ligeramente alterado 2	Alterado 3	Alterado 3
Alteración del sueño o fatiga 1	No presente 2	Presente 3	Presente 3
Endoscopía nasal (si está disponible)	Mucosa sana o en su gran mayoría sana	Mucosa enferma 4	Mucosa enferma 4
Tratamiento de rescate (últimos 6 meses)	No necesario	Necesidad de un ciclo de tratamiento	Síntomas persistentes aún con medicación de rescate

1 Nota: síntomas atribuidos a rSC en el último mes.
2 Puede presentarse con EVA <5 pero idealmente con EVA <3.5
3 Puede presentarse con EVA >5 pero idealmente con EVA >3.5
4 presencia de pólipos nasales, secreciones mucopurulentas y mucosa inflamada

Recientemente, EPOS 2020, en conjunto con EUFOREA, en el contexto de la actualización 2024 definió nuevamente los criterios necesarios para evaluar la respuesta al tratamiento con Biológicos. **Figura 1**

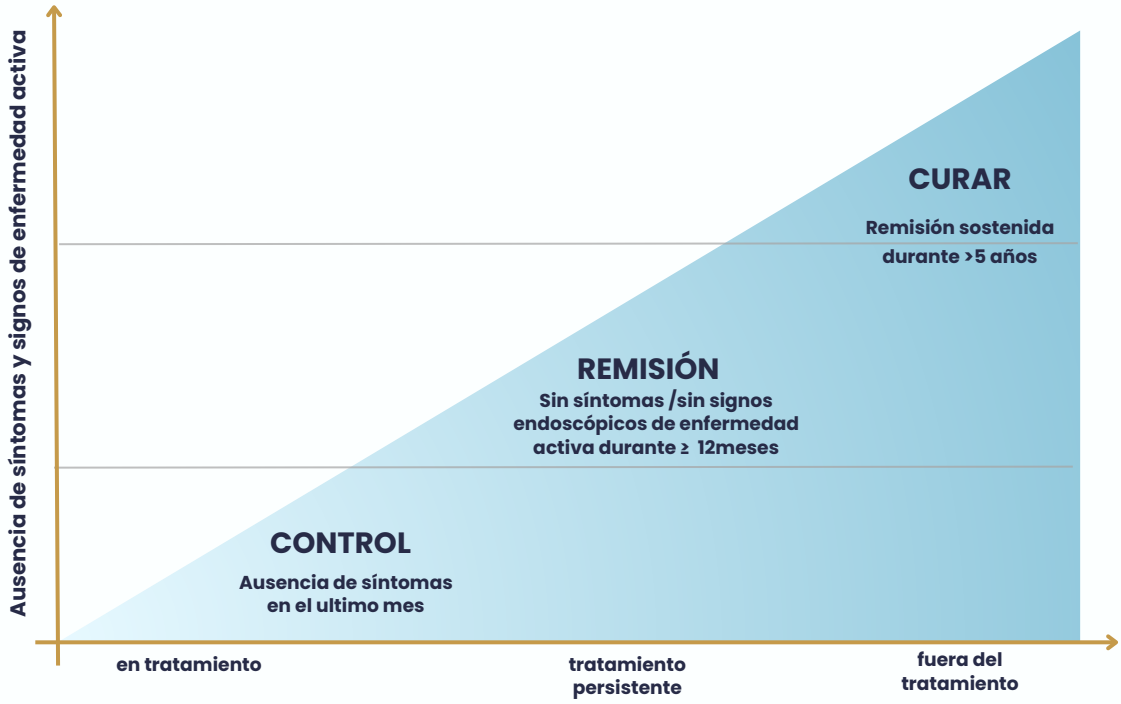
El objetivo principal de la estrategia terapéutica, es lograr el control de los síntomas. Actualmente, basado en conceptos extraídos de consensos específicos, dedicados a otras patologías inflamatorias crónicas de Tipo2, como la Esofagitis Eosinofílica, se está evaluando la definición de ¨remisión¨ y de ¨remisión bajo tratamiento¨ en RSCcPN. Al momento, no se cuenta con la evidencia científica suficiente para definir remisión en la patología rinosinusal. Aunque la curación, no es común en el contexto de las patologías crónicas, esta sigue siendo una aspiración, en el abordaje de la enfermedad. **Figura 2**

Figura 1: Criterios para evaluar respuesta a tratamiento con biológicos



MDCI Mínima diferencia clínica significativa, CSO: corticoides sistémicos orales

Figura 2: Definiciones de control, remisión y cura en sinusitis crónica con pólipos EPOS/Euforea 2023



Los conceptos de: recurrencia, exacerbación, remodelación, alteración de la barrera epitelial y de modificación del curso natural de la enfermedad deben ser tenidos en cuenta a la hora de entender la RSCcPN . Los tratamientos modificadores de la enfermedad tienen como objetivo incidir en la fisiopatología subyacente.
La cirugía endoscópica, la inmunoterapia específica y el tratamiento con biológicos son opciones posibles.

Aunque aún hay áreas de mejora y necesidad de investigación adicional, entender y aplicar estos conceptos, es fundamental para mejorar el manejo y los resultados en pacientes con RSCcPN.

Tabla 2: Definiciones claves en RSCcPN

Definiciones clave en RSCcPN	
RSCcPN controlado	"Control comunicado por el paciente" con ausencia de sintomas sinonasales clinicamente relevantes de enfermedad activa (definidos como gravedad general de los sintomas, obstrucción nasal y olor)". CONTROL puede ser con o sin tratamiento en curso / pasado.
RSCcPN no controlada	"Falta de control comunicada por el paciente y la presencia de sintomas sinonasales clinicamente relevantes de enfermedad activa (definidos como gravedad general de los síntomas, obstrucción nasal y olor)".
Remisión	La REMISIÓN en la RSCcPN se define como el CONTROL sostenido (tal y como se ha definido anteriormente) durante ≥ 12 meses combinado con la ausencia de signos de enfermedad activa evaluados mediante endoscopia nasal. La REMISIÓN puede alcanzarse con o sin tratamiento (sin incluir esteroides sistémicos y/o cirugía sinonasal en los últimos 12 meses).
Curación de enfermedades	Remisión sostenida sin tratamiento durante al menos 5 años.
Rasgos tratables	Afecciones coexistentes y, por tanto, dianas terapéuticas que pueden identificarse mediante fenotipos y/o endotipos de pacientes.
Remodelación	Los cambios estructurales persistentes de células/tejidos que se manifiestan clínicamente. Es el resultado de factores ambientales y del huésped que pueden iniciar y mantener la cascada de respuestas proinflamatorias, relacionadas con la duración de la enfermedad y la inflamación incontrolada a largo plazo, que impulsan la remodelación de la mucosa sinonasal y la formación de pólipos nasales.
Modificación de enfermedades	Tratamiento o intervención que afecta a la fisiopatología subyacente de la enfermedad y tiene un resultado beneficioso sobre el curso de la enfermedad o ralentiza su avance.
Prevención primaria	Reducir la incidencia de la enfermedad reduciendo la exposición a factores de riesgo o desencadenantes.
Prevención secundaria	Detección precoz de la enfermedad para que el paciente se recupere totalmente y prevenir la persistencia de la enfermedad.
Prevención terciaria	Reducción del impacto de la rinosinusitis crónica en curso y sus complicaciones para maximizar la calidad de vida en la medida de lo posible.

En la tabla 2 se repasan las definiciones Importantes antes tratadas.

Conclusiones:

SEGÚN NUESTRO CONSENSO DE EXPERTOS:

- **La evaluación del uso de corticosteroides sistémicos en los últimos 6 meses para la RSC con pólipos es esencial para la evaluación sistemática del control de la enfermedad**
- **La evaluación del alcance de la cirugía endoscópica previa de los senos paranasales es esencial para la evaluación sistemática del control de la RSC con pólipo**
- **La evaluación de los hallazgos de la endoscopia nasal (por ejemplo, presencia de edema, pólipos nasales o drenaje) es esencial para la evaluación sistemática del control de la RSC con pólipos nasales**

Bibliografía:

GUÍA RINO ARG 2024

CAPITULO 7

Tratamiento farmacológico adecuado de la sinusitis crónica con pólipos nasales

Autores:
Dr. Alberto Ciceran
Dr. Nazareno Riolfi

La opción farmacológica representa la primera opción en el tratamiento de la rinosinusitis crónica (RSC). La elección del tratamiento debe fundamentarse en las particularidades de cada paciente. La indicación personalizada depende del fenotipo y del endotipo inflamatorio más probable, de la severidad de la enfermedad y del grado de control de los síntomas. Sabemos que la RSC con Pólipos Nasales (RSCcPN) tiene una prevalencia de 1 - 2% [1] y que un 80% presenta características inflamatorias Tipo 2 (el endotipo puede ser mixto, solo el 62% de los pacientes con pólipos nasales (PN) presentaría un endotipo Tipo 2 puro [2]).

Es importante aclarar el término de **terapia médica adecuada** [1], el mismo se refiere al uso de las terapias médicas, de forma equilibrada, de modo tal que la cirugía, se retrase como consecuencia de haber agotado previamente, todos los escalones de tratamiento posible, de forma creciente y de acuerdo a la necesidad de paciente en cada caso. Aún falta consenso sobre este último, pero sus principales características e indicaciones se resumen a continuación.

El primer paso es el tratamiento son los corticoides intranasales (CINs).

Corticoides Intranasales (CINs): Constituyen el primer paso, es el tratamiento local. Los CINs debido a sus propiedades antiinflamatorias locales y su seguridad en el uso a largo plazo, así como también su buena tolerancia los convierte en una recomendación de tratamiento inicial [3]. El uso prolongado resulta ser una alternativa segura y efectiva en pacientes con RSCcPN [3], se asocian con mejoría en los síntomas, en la calidad de vida (según SNOT 22) y pueden reducir el tamaño de los pólipos nasales. El beneficio observado, es mayor en pacientes con RSCcPN, comparado con los resultados en aquellos con RSCsPN [3], así como también, en aquellos con mayor eosinofilia tisular [3].
Existen diferentes CINs y formas de administración. No se han demostrado diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes fármacos disponibles [3]. Las comparaciones entre los distintos modos de administración encuentran en las soluciones para irrigación nasal como el método más efectivo3. Se recomienda su uso 1 o 2 veces/día [4]. En pacientes previamente operados, se asocia con menor riesgo de recidivas y con una mayor exposición de la mucosa nasosinusal al principio activo [3].
Dentro de los efectos adversos menores la epistaxis es el más común. No se han observado alteraciones del eje hipotálamo hipofisario, afección suprarrenal, aumento de la presión ocular, retinopatía o incremento de crisis asmáticas [3]. Debido a su eficacia y baja incidencia de efectos adversos (incluso con uso a largo plazo), se recomienda su indicación en pacientes con RSCcPN [4].

Lavados o Lavajes Nasales Salinos: La solución salina (SS), mediante la acción mecánica provoca la eliminación de moco espeso, costras, mediadores inflamatorios, irritantes, biofilms y antígenos. Esto, permite mejorar la actividad ciliar y el clearance mucociliar, lo cual conduce a una reducción del edema e inflamación de la mucosa. En el caso de la cavidad sinusal operada, ayuda a no retardar la reepitelización.
Tiene un buen perfil de seguridad y tolerabilidad, siendo los efectos adversos raros: irritación y ardor nasal, otalgia, epistaxis, cefalea y drenaje a orofaringe. Esto, sumado a su bajo costo se traduce en un elevado balance costo /benéfico [5,6,7]. EPOS 2020 refiere, que a pesar de la enorme cantidad de estudios sobre la eficacia del uso de la SS en RSCcPN, debido a falta de alta calidad de la evidencia, se torna difícil realizar sobre ellos, una recomendación fuerte [3], pero en función de las evidencias existentes señala:

- La utilización de solución salina isotónica (SSI) o la Solución de Lactato de Ringer, presentan eficacia comprobada.
- No hay datos suficientes para demostrar un predominio de uso en: el método de administración, la tonicidad o concentración (SSI 0.9% vs SSH -Solución Salina Hipertónica- 3%), el volumen (alto vs spray nasal), la presión (alta vs baja), la frecuencia, el dispositivo de administración y la posición de la cabeza.
- El agregado de Xylitol (antibacteriano, antibiofilm) a la SS, podría tener efecto beneficioso.
- Al causar efectos adversos, se desaconseja en niños el uso de shampoo (congestión, hiposmia) y de SSH (ardor, irritación, goteo) [8].

> Los CINs representan el primer escalón de tratamiento. Tanto por sus efectos beneficiosos, como por su perfil de seguridad. La adición de lavados con SF se asocia con un mejor resultado terapéutico por parte de los CINs

Macrólidos (MCs)

Se utilizan ciclos de < 10 días, para tratar la Rinosinusitis Agudas Bacterianas, con las dosis recomendadas por sus propiedades antibacterianas, pero en **RSC**, se administran por **LARGO TIEMPO** (> 4 semanas; en general 3-4 meses) y con **BAJAS DOSIS** (Claritromicina 250 mg/día o 500mg cada 2-3 dias), por su acción anti-inflamatoria e inmunomoduladora [3] representada principalmente por la **reducción de las citoquinas proinflamatorias no tipo 2 como IL-8, IL-6, IL-1β, TNFα y TGFβ**. Además, producen inhibición en el reclutamiento de neutrófilos mediante la disminución de la secreción de moco y la fibrosis tisular, así como mediante el aumento del aclaramiento mucociliar y la función de la barrera epitelial [9]. Una de las precauciones a tener en cuenta es que los MCs (incluyendo la claritromicina) pueden prolongar el intervalo QT, por bloqueo del canal de K cardíaco y potencialmente incrementar el riesgo en el corto plazo de arritmias como torsade de punta [3].

Existen pocos estudios que indiquen riesgos cardíacos a largo plazo. En 2018 la FDA emitió una comunicación donde advierte de la posibilidad de riesgos a largo plazo, citando trastornos cardíacos o muertes, asociados con la claritromicina en pacientes con enfermedad cardíaca previa [10]. La resistencia bacteriana y las interacciones fármaco-fármaco constituyen también potenciales efectos adversos de importancia.

Los resultados controversiales de los pocos estudios realizados en general con poca población[11], el escaso número de ensayos randomizados controlados con placebo donde, no se ha demostrado ninguna diferencia comparando MCs contra placebo, la baja calidad de la evidencia y el riesgo potencial de eventos cardiovasculares. Todo esto, han llevado a EPOS 2020, a señalar que no se puede asegurar que el uso de MCs a largo plazo, con baja dosis tenga o no impacto en pacientes adultos con RSC sin hacer distinción en cuanto a los distintos fenotipos (con y sin poliposis nasal) y endotipos (tipo 2 o no tipo 2) [3,11,12].

Un ejemplo claro al respecto, es la presunción de que los MCs podrían ser más eficaces cuando los pacientes presentan niveles bajos de IgE y eosinofilos con un perfil de citoquinas no tipo 2. No existe protocolo relacionado con el tipo de antibiótico a usar, la dosis y el tiempo de tratamiento. Refiriéndonos específicamente a RSCcPN, el Consenso Americano sobre Rinosinusitis ICAR 2021 refiere que los MCs podrían ser una opción de tratamiento en el caso de: un endotipo no eosinofílico,la presencia de una respuesta negativa o de contraindicaciones en el uso de corticoides orales y/o intranasales [5].

> Si bien EPOS 2020 no asegura un impacto positivo de los MCs en pacientes con RSC, estos podrían ser beneficiosos en los procesos inflamatorios no Tipo 2 (predominante en RSCsPN) antes que en los procesos inflamatorios Tipo 2 (predominante en RSCcPN).
> FDA ha emitido recomendaciones y cuidados en la utilización terapéutica de los mismos

Antileucotrienos (ALTs): El montelukast, único ALT aprobado en Argentina, actúa impidiendo la unión de los leucotrienos (LTs) proinflamatorios (LTA_4, LTB_4, LTC_4, LTD_4, LTE_4) a los receptores de LTs, mediante un mecanismo competitivo. Los LTs son lípidos que pertenecen al grupo de los eicosanoides, que en secreciones nasales de pacientes con RSCcPN sobretodo con asma o con EREA concomitantes, presentan una concentración mayor con una hiperexpresión de los receptores, ambos parámetros en relación directa con la gravedad del cuadro [13].

Son considerados fármacos de alta seguridad y tolerabilidad tanto en niños como adultos, pero en 2020 la FDA debido a varios eventos adversos neuropsiquiátricos (ej. depresión, agresión, suicidios) valorados por la farmacovigilancia y relacionados con el uso del Montelukast (> 10% en niños[14]). La FDA emitió una comunicación en la cual requiere que el laboratorio coloque en su prospecto la llamada Advertencia de Caja Negra (Black Box Warning), que constituye el mayor nivel de peligrosidad de un fármaco. EPOS 2020 refiere que la evidencia de esa asociación es conflictiva[3], aunque de todas maneras y a la luz de expresado anteriormente, debemos sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios del uso antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con RSCcPN [6]. Como existe limitada información con evidencia de muy baja calidad, EPOS 2020 no recomienda el uso de ALTs en RSCcPN. La acción anti-inflamatoria de estos fármacos, es inferior a la de los CINs, por tal motivo, no se indica su utilización como monoterapia ni tampoco como agregado al CIN en el post-operatorio. Solo podrían constituir una opción de tratamiento en casos seleccionados como en los intolerantes o con respuesta negativa a los CINs [3,5]. Existe evidencia que relaciona un mejor resultado en el impacto de calidad de vida, en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por AINES (EREA).

> No se recomienda su uso como monoterapia ni asociado a CINs en el POP. Opción de tratamiento en casos seleccionados: Intolerancia o falta de respuesta a CINs. EPOS no recomienda su uso en RSCcPN por falta evidencia.

Descongestivos nasales Tópicos (DNT): Los DTs (ej. xylometazolina) disminuyen mediante la vasoconstricción el edema de mucosa, pero el su uso prolongado((>5-7 días) puede conducir a una Rinitis Medicamentosa con taquifilaxia, efecto rebote y con una mayor obstrucción nasal que al inicio del tratamiento. Con respecto a la eficacia existe muy limitada información y sin evidencia de alta calidad. En función de todo lo anterior se ha sugerido **no usar DNT como monoterapia para el tratamiento de la RSCcPN.** Solo en situaciones especiales de una grave congestión nasal donde el DNT podría adicionarse al CIN por corto plazo (< 1 semanas)[3,5].

Corticoides Sistémicos (CSs): pueden considerarse ante el fracaso terapéutico con el CINs, resultan accesibles y poseen efecto inmunomodulador aun a corto plazo. Su efecto es rápido y se traduce, en la reducción de la congestión nasal, en el tamaño de los pólipos nasales, en el impacto en la calidad de vida y permite una recuperación transitoria del olfato[1]. La recurrencia de los síntomas, se suele presentar rápidamente tras su cese [1]. No existe consenso en la dosis y la posología específica. La dosis máxima recomendada es de 50 mg/día de prednisona o equivalente por día [15]. No son convenientes más de 2 cursos cortos al año, inclusive asociado a CIN [3]. Su uso a dosis bajas y largo plazo y la administración de inyectables de depósitos resulta en efectos adversos acumulativos, por lo cual debe evitarse. Con su uso acumulativo aumenta del riesgo de osteoporosis, retinopatía, hipertensión arterial, supresión suprarrenal, reflujo gastro esofágico entre otros [1]. No deberían utilizarse en pacientes con contraindicaciones médicas formales [1].
La indicación de CIN es preferible a los CSs en pacientes con RSCcPN. En los pacientes con síntomas graves, que no logran control de la enfermedad a pesar de haber sido tratados con tratamiento farmacológico adecuado, existen y debemos tener en cuenta otras terapéuticas diferentes como: la cirugía endoscópica nasal primaria, la cirugía nasal de revisión, la terapia de desensibilización a la aspirina (ATAD: Aspirin Treatment After Desensitization) y el tratamiento con biológicos 1. Por otra parte, en estos casos la detección y el tratamiento oportuno de las patologías Tipo 2 asociadas, resulta indispensable a la hora de instaurar un tratamiento personalizado.

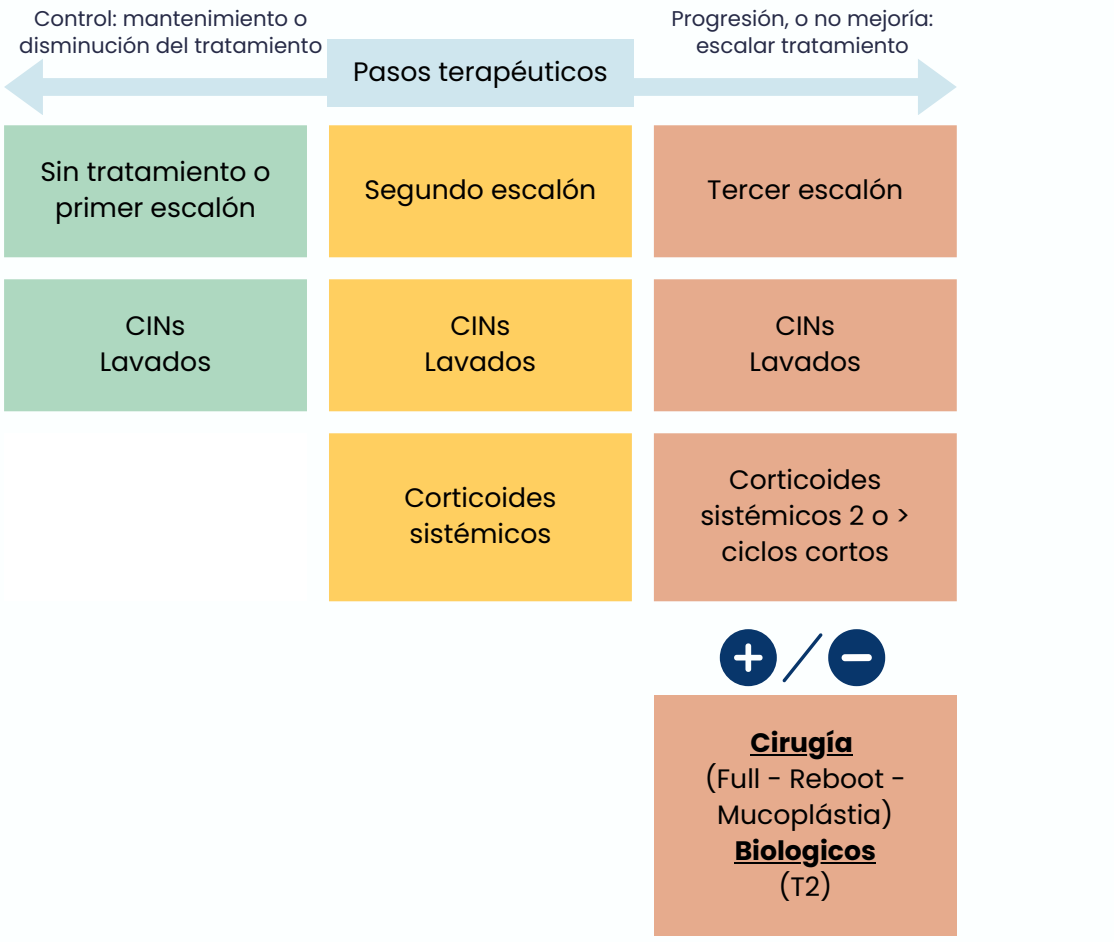
> Los corticoides sistémicos son de segunda línea de tratamiento tras el fracaso con CINS,.
> Los CS reducen: el edema, tamaño de los pólipos, mejoran la calidad de vida y la perdida del olfato.
> No existen dosis estandarizadas y se debe tener en cuenta sus efectos adversos. acumulativos. No debe excederse su indicación a más de 2 pulsos cortos/año.
> Si fracasan, se pasa al 3er escalón de tratamiento.

Terapia de desensibilización a la Aspirina seguida de la administración diaria de aspirina oral(ATAD): Consiste en la administración oral y escalonada de dosis crecientes de aspirina, para inducir tolerancia al fármaco y luego continuar con iguales dosis diarias. Debe considerarse, solo en casos excepcionales. Un 21% de los pacientes con RSCcPN presenta EREA[16], esta se relaciona con mayor severidad, menor respuesta al tratamiento farmacológico, recidivas más frecuentes y precoces en el postquirúrgico.
Cuando no existe control de los síntomas, la desensibilización con aspirina oral es una alternativa disponible[1]. En pacientes con RSCcPN severa y EREA se asocia con mejoría en los síntomas, reducción de los PNs y en la calidad de vida, según SNOT 22 luego de 1 año de seguimiento[1,4]. Su indicación está reservada, solo para pacientes con EREA. Se sugiere comenzar, luego de la cirugía rinosinusal (post operatorio inmediato) para prevenir recidivas y efectos adversos propios de la ATAD1,4. En paciente no operados, se demostró su utilidad para reducir la PN4. Su uso se asocia con reducción en la indicación de CSs y de cirugía1. Su accesibilidad es limitada y no está libre de efectos adversos. Existe riesgo de anafilaxia durante la desensibilización y de sangrado gastrointestinal o intracraneal durante el tratamiento1. No debe recomendarse en pacientes con asma severa (VEF1 <70%)1,4. La desensibilización debe realizarse bajo monitoreo hospitalario.

Su indicación está reservada solo para pacientes con EREA.
Se sugiere comenzar ATAD inmediatamente después de la cirugía en casos, donde presenta recidivas frecuentes post operatorias.
Está contraindicada en asma severo y puede presentar graves efectos adversos, debe realizarse siempre bajo monitoreo hospitalario.

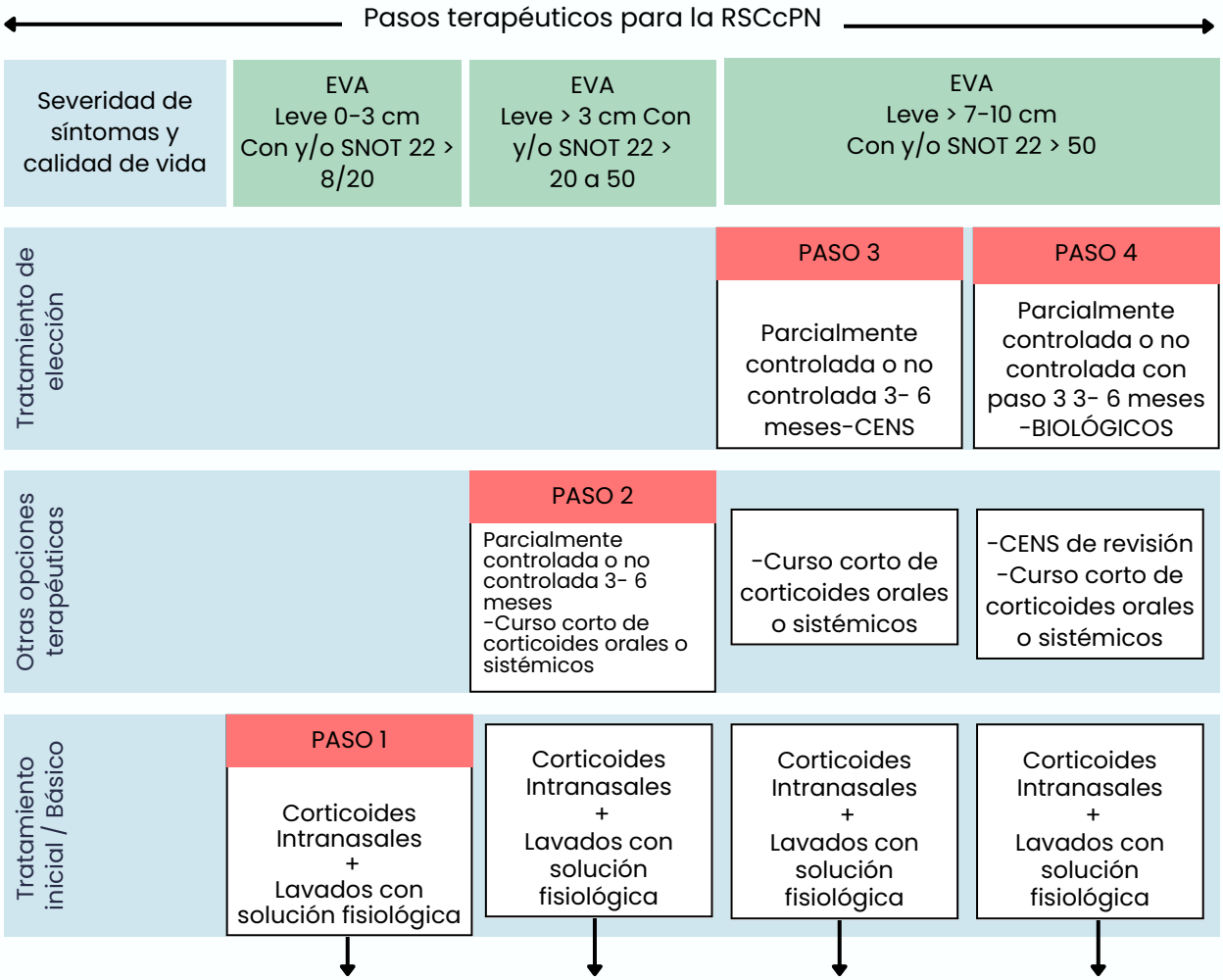
Tratamiento médico escalonado.
Como se comentó, el tratamiento se realiza en pasos y de acuerdo al nivel de afectación, de una manera ascendente, en caso de ser necesario.
Si se logra el control, no se indica una intensificación adicional del tratamiento para lograr la remisión, aunque puede ser necesario continuar con el tratamiento actual. Mientras que, si no hay remisión, o por el contrario hay progresión, está indicado continuar el seguimiento médico y aumentar o escalar el tratamiento. Figura 1.

Figura 1: esquema simplificado tratamiento



En la **figura 2**, se presentan los pasos terapéuticos para el tratamiento de la sinusitis crónica con pólipos según nivel de afectación. Cuadro extraído del consenso español para el manejo de sinusitis crónica con pólipos [17].

Figura 2: escalones del tratamiento desarrollado.



- Paciente: educación, aplicación adecuada de corticoides intranasales y participación en la toma de decisiones terapéuticas.
- Control de la eficacia y seguridad del tratamiento y adherencia a intervalos regulares.
- En caso de rinitis alérgica: evitar alérgenos, antihistamínicos, Azelastina + fluticasona,inmunoterapia con alérgenos.
- Tratar comorbilidades respiratorias/alérgicas (asma, EPOC, bronquiectasias).
- Si N-ERD: evite los AINE, considere el tratamiento con aspirina después de la desensibilización.

Cuadro extraído del consenso español para el manejo de sinusitis crónica con pólipos [17]

Conclusiones:

Tabla 1: Resumen del tratamiento médico.

Terapia	Acción	Evidencia	Recomendación	Relevancia
Corticoides Intranasales	Anti-inflamatoria	Muy alta (eficacia +seguridada largo plazo)	SI	1a. línea de tratamiento, Pre y postquirúrgico
Lavado Nasal Salino	Mecánica	Variable	SI	Adyuvante
Macrólidos	Anti-inflamatoria	Incierta	NO	Uso: Intolerancia/sin respuesta CINPosibles EAs cardíacos
Antileucotrienos	Anti-inflamatoria	Muy baja	NO	Uso: No existe evidencia para su indicación en RSC.Posible efecto beneficioso en EREA. Existen reportes de EAs neuropsiquiátricos.
Descongestivos	Vasoconstrictora	Muy baja	NO	Uso: adicionado al CIN ante grave obstrucción. Corto lapso (<2semanas) debido a EAs (RM)
Corticoides Sistémicos	Anti-inflamatoria	Baja	SI (uso excepcional)	Uso: adicionado al CIN en procesos NOControlados. Pulsos cortos (2 semanas-max 2 veces/año). EAs significativos
Desensibilización a la Aspirina	Inmuno-moduladora	Específica	SI	Solo en pacientes con EREA. Recomendado iniciar en POP inmediato.Monitoreo hospitalario indispensable.

CIN: Corticoide Intranasal. EAs: Efectos Adversos. RM: Rinitis Medicamentosa. RSCcPN: Rinosinusitis Crónica con Poliposis Nasal. EREA: Enfermedad Respiratoria Exacerbada por el Asma.

Bibliografía:

GUÍA RINO ARG 2024

CAPITULO 8

Tratamiento quirúrgico de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales

Autores:
Dr. Carlos Ruggeri
Dr. Miguel Moscovicz
Dr. Juan Curi
Dr. Patricio Thompson

Introducción:
La indicación quirúrgica en los pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos (RSCcPN), está determinada por los siguientes objetivos:

- Control de la sintomatología / confort del paciente
- Reducción del tejido inflamatorio existente en la mucosa nasosinusal
- Prevención o prolongación en la aparición de una recidiva
- Manejo de complicaciones derivadas de cuadros de reagudización

De esta manera, y en consenso con toda la literatura, la opción quirúrgica está indicada, exclusivamente, en pacientes con fracaso o control pobre de la enfermedad con tratamiento médico óptimo. De ninguna manera debe indicarse la cirugía rinosinusal, como tratamiento inicial del paciente con rinosinusitis crónica polipoidea, salvo en los casos de complicaciones agudas como se mencionó anteriormente.
Asimismo, surge una nueva dificultad a la hora de seleccionar al paciente con poliposis nasal (PN), que tenga indicación quirúrgica y es, poder definir qué paciente es refractario al tratamiento médico. Esto implica, poder determinar cual es el tratamiento médico adecuado y el fracaso al mismo es el que condiciona la indicación quirúrgica.

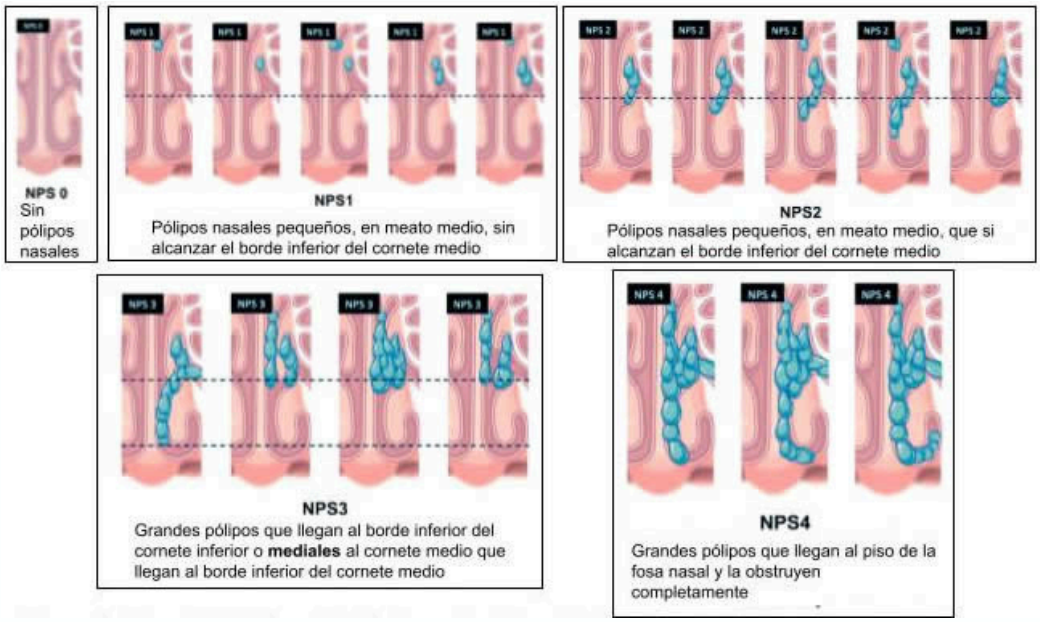
Los tratamientos médicos inadecuados o incompletos, van a aumentar de manera significativa los pacientes "refractarios" al mismo y, consecuentemente, el número de pacientes con indicación de cirugías.
Uno de los objetivos de esta guía, es poder definir y comunicar, el standard de tratamiento médico,siendo el fracaso al mismo el que va a determinar los pacientes que son electivos para cirugía y cuáles no

Manejo preoperatorio:
Todo paciente con RSCcPN con indicación de cirugía, debe contar con las siguientes evaluaciones que resultan indispensable para la planificación quirúrgica:

SNOT 22
Nos permiten identificar el grado de disconfort y el impacto negativo de la enfermedad sobre la
calidad de vida del paciente.
De esta manera, también ayuda a predecir el resultado, que podemos alcanzar con una cirugía correctamente aplicada y realizada. La inclusión del MCID (Diferencia Mínima Clínicamente Importante), en esta evaluación es crucial, ya que determina el cambio mínimo en la puntuación del SNOT-22 que se considera significativo para el paciente. Esto nos permite interpretar mejor los cambios en la calidad de vida del paciente y asegurar que las intervenciones quirúrgicas produzcan mejoras clínicamente relevantes.

Endoscopia Nasal
Nos da parámetros del compromiso nasal de la enfermedad, como así también una correlación con el cuadro clínico y colabora en la planificación inicial de la cirugía. (Ver figura 1)
TAC de los Senos paranasales sin contraste
La objetivación del compromiso nasal y sinusal (escala de Lund-Mackay), ver cap 3, siendo determinante para la planificación quirúrgica. Asimismo, la tomografía permite evaluar aspectos estructurales que pueden aumentar o disminuir la complejidad del procedimiento (variaciones anatómicas, desvío septal, alteraciones turbinales, e) como así también las posibilidades de complicaciones intraquirúrgicas.

Figura 1: Nuevo NPS (Nasal Polyps Score) publicado la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica.



Respecto a la medicación preoperatoria, todo paciente debe mantener su tratamiento médico(corticoides intranasales, solución salina nasal) de la RSCcPN hasta el momento de la cirugía, sobre todo el uso de corticoides intranasales [2]. De esta manera, disminuye la posibilidad de complicaciones agudas hasta la cirugía y colaboran en la no progresión de la enfermedad. A menor compromiso de la enfermedad, mayor posibilidad de éxito quirúrgico, menor riesgo de complicaciones intraoperatorias, menor agresión quirúrgica y tiempo quirúrgico.
En algunos casos se considera el uso de corticoides sistémicos (CS) en el perioperatorio por su efecto positivo en la disminución del tamaño de los pólipos y, por lo tanto, una disminución del sangrado y tiempo de cirugía. Cabe destacar, que el uso de CS tiene **un impacto negativo al momento de la evaluación anatomopatológica de los PN, ya que modifica drásticamente los patrones histológicos del proceso inflamatorio, de esta manera disminuye notoriamente el recuento de eosinófilos.**

Esto conduciría a un **subdiagnóstico** de los pacientes con **respuesta inflamatoria tipo 2** y dejarían de ser candidatos, erróneamente, a algún tipo de terapia médica que mejore el manejo y prevenga la recidiva de la enfermedad.
El microdebridador, es una alternativa, la cual nos posibilita el abordaje de pacientes con pólipos nasales grave, sin necesidad de uso de CS perioperatorios, disminuyendo el sangrado y tiempo operatorio.

Equipamiento para la CENS:
Cirugía potenciada:
El equipamiento utilizado, es el convencional para la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS).
Como se dijo anteriormente, el microdebridador puede ser empleado en la resección de los pólipos nasales, ofreciendo ventajas como menor sangrado, menor formación de sinequias, una mayor preservación de la mucosa y marcada disminución del acto operatorio.
La utilización del neuronavegador, puede resultar beneficiosa en casos de cirugía de revisión. Las directrices de la AAONHS recomienda su empleo en situaciones como:

- Cirugía de revisión de los senos paranasales.
- Anatomía sinusal distorsionada primaria, postoperatoria o de origen traumático.
- Poliposis sinonasal extensa.
- Patología que afecta los senos etmoidales , frontales y esfenoidales.
- Enfermedad que linda con la base del cráneo, la órbita, el nervio óptico o la arteria carótida.
- Rinorraquia o afecciones en las que hay un defecto en la base del cráneo.
- Neoplasias nasosinusales benignas y malignas.

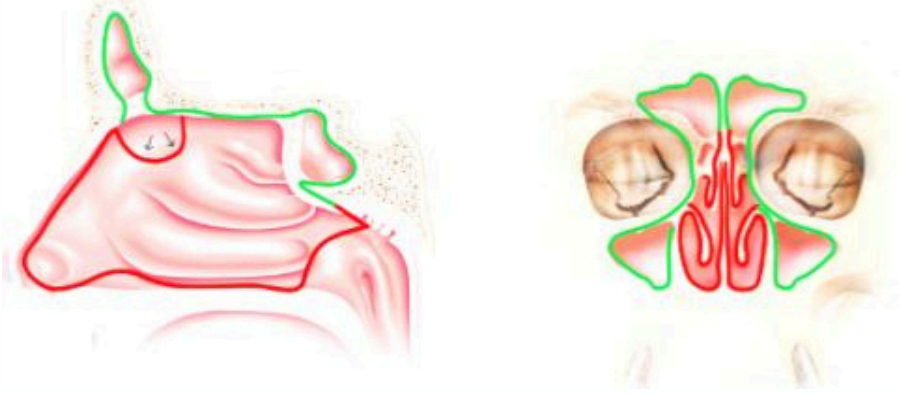
Es importante destacar que tanto el microdebridador como el neuronavegador no son **considerados imprescindibles** para llevar a cabo la cirugía de la PN, pero su utilización puede ser valiosa en determinados casos, brindando ventajas específicas que deben ser consideradas en el contexto clínico del paciente [3,4].

Filosofías Quirúrgicas:
Existen dos conceptos principales, que respaldan dos filosofías quirúrgicas distintas en el tratamiento de la RScPN: **técnicas que resecan los pólipos nasales y preservan la mucosa sinusal vs técnicas que resecan los pólipos nasales y extirpan la mucosa sinusal (Reboot)**.
En los últimos años, se ha acumulado evidencia que sustentaría que en los pacientes sometidos a cirugías que resecan la mucosa sinusal, se lograría un mayor tiempo libre de recurrencia de los pólipos nasales y una mejor calidad de vida sostenida [5,6]. (ver Figura 3).
En todos los casos de RSCcPN, el denominador común, independiente de la extensión de la enfermedad, es el compromiso del etmoides, generalmente en su totalidad. De esta manera se concluye que el objetivo principal de la cirugía de la RSCcPN, radica en la resección completa del etmoides con el agregado de la apertura de las restantes cavidades sinusales acorde a la extensión de la patología.
La técnica de resección de la mucosa nasosinusal, denominada "nasalización" por Jankowski7, consiste en realizar una disección y resección subperióstica de la mucosa. La cirugía comienza con una incisión mucosa a nivel de la apófisis frontal del maxilar,

seguida de una etmoidectomía radical, mega-antrostomía maxilar, drenaje frontal tipo DRAF-II, esfenoidotomia amplia y turbinectomía media. Esto incluye también, la resección de la mucosa del techo etmoidal y lámina papirácea, preservando la mucosa del seno maxilar, esfenoidal y frontal.

El objetivo de la cirugía de la RSCcPN, es la resección máxima de la mucosa respiratoria vestigial, preservando la mucosa de las hendiduras olfatorias y consecuentemente el cuidado de la función olfativa. De allí surge la discusión respecto a la conservación o resección del cornete medio (CM). El mismo es una estructura íntegramente etmoidal y conceptualmente su resección, contribuye a la completa eliminación de la mucosa etmoidal, pero su preservación favorece la integridad de la hendidura olfatoria. Por lo tanto, los hallazgos neuroquirúrgicos son los que van a ayudar a decidir la conservación o resección de este. En el cornete medio, con su mucosa íntegramente polipoidea, es recomendada su resección. Intentar remover su mucosa conduce a una mayor exposición ósea con aumento del riesgo de infecciones, una remoción mucosa del cornete también desestabiliza la estructura del mismo predisponiendo a una mayor movilidad y posibles bloqueos del meato medio por lateralización del mismo.

Figura 2: Las líneas verdes muestran las áreas mucosas extirpadas durante la cirugía de reboot;
Las líneas rojas muestran las áreas mucosas que se mantienen intactas.
(A) Vista coronal. Observe las partes intactas de los cornetes medios que se mantienen como proveedores importantes para el recrecimiento epitelial y puntos de referencia quirúrgicos.
(B) Vista sagital (las flechas negras apuntan al área septal que se elimina durante el procedimiento Draf III).
Tomado de Bachert C. et all Endoscopic Sinus Surgery for Type-2 CRS wNP: An Endotype-Based Retrospective Study. Laryngoscope. 2019 Jun;129(6):1286-1292. doi: 10.1002/lary.27815. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30663058.



En concordancia con lo expuesto, en los últimos años, surgió el concepto de utilizar técnicas quirúrgicas más agresivas de resección mucosa (nasalización o reboot), para tratar la RSCcPN originada en un endotipo inflamatorio tipo 2, mediado por inmunoglobulina E, que presenta mayor severidad y tasa de recurrencia que otros endotipos [8]. (ver Figura 2).

Técnicas quirúrgicas endonasales con asistencia de endoscopios: Existen dos enfoques principales para la CENS de la RSCcPN. La técnica central y la técnica centrípeta.

La **técnica central** implica una resección inicial de los pólipos nasales para lograr identificar las estructuras anatómicas, seguida del drenaje y apertura de los senos afectados. La cirugía puede comenzar con una uncinectomía anterógrada o retrógrada, seguida de una antrostomía maxilar en el meato medio, identificación del piso de la órbita, etmoidectomía anterior y posterior, esfenoidotomia y drenaje frontal[11]. También puede iniciarse preservando la bulla etmoidal, utilizando este límite anatómico posterior para identificar el receso frontal antes de proceder a la antrostomía maxilar medial y etmoidectomía.

La **técnica centrípeta**, descripta por el Dr. Alexandre Felippu[12], implica realizar una incisión con bisturí de Cottle o monopolar con punta Colorado por delante de la apófisis unciforme a nivel de la apófisis frontal del maxilar. Luego, mediante una cánula decoladora con aspiración, se realiza una disección submucosa para identificar la lámina papirácea y el receso frontal, desplazando el etmoides y los pólipos hacia el centro. La uncinectomía y antrostomía maxilar media se realizan durante la disección, y se procede a resecar en bloque toda la mucosa, las celdas etmoidales y los pólipos nasales. Quienes practican esta técnica argumentan que la lámina papirácea de la órbita proporciona un mejor reparo anatómico para realizar la etmoidectomía y acceder al receso frontal, en comparación con la técnica central.

La técnica centrípeta ofrecería mejores resultados, tanto en términos de mejoría clínica como en un mayor tiempo sin recurrencia de pólipos. Estos resultados pueden atribuirse posiblemente a la mayor resección de la mucosa que se realiza con esta técnica, volviendo así al concepto de la nasalización [13].
Asimismo, se considera que ambas técnicas son útiles, y se sugiere que los rinólogos estén familiarizados con ambas.

Situaciones especiales
Antrostomía maxilar: en general, la idea principal es hacer mega-antrostomías en el meato medio para que la medicación tópica (lavados con solución fisiológica y budesonide) penetren con mayor facilidad en el seno maxilar en el posoperatorio. Se insiste en la realización de la mega-antrostomía en meato medio, identificando el osmium natural y desde este conducir a una ampliación resecando las fontanelas. De esta manera, se asegura conservar la fisiología del movimiento mucociliar hacia el drenaje natural del seno.
Seno frontal: en cirugías primarias se debe realizar un drenaje frontal tipo Draf-I. En cambio, en cirugías de revisión con compromiso frontal, osteoneogénesis con bloqueo del ostium o mucoceles se debería considerar hacer un drenaje frontal tipo Draf-II o III. En fenotipos agresivos como EREA (RSCcPN, asma e intoerancia a los AINES) algunos estudios también informaron beneficios del drenaje tipo Draf III en cirugía primaria [14,15].
Esfenoides: ante presencia de patología esfenoidal, es recomendable realizar una esfenoidotomía amplia, mediante un abordaje paraseptal directo a nivel del ostium o transetmoidal, en continuidad con la etmoidectomía radical.
Cornete medio: Como se dijo anteriormente, si está sano es preferible preservarlo ya que conduce a una mayor preservación de la función olfativa y también porque, representa un importante reparo anatómico. Siempre hay que considerar que, el paciente con RSCcPN, muy posiblemente requiera de varias cirugías durante su

vida, y en cada re intervención, se va aumentando la complejidad quirúrgica, principalmente por los cambios anatómicos y ausencia de reparos. Si el cornete medio presenta una degeneración polipoidea importante, es aconsejable resecarlo y dentro de las posibilidades mantener algún remanente de su inserción.

En un estudio se informó mejoría de los síntomas y de la calidad de vida de los pacientes en los que se realizó una turbinectomía media, además de la cirugía funcional endoscópica [16].

Manejo postoperatorio
En vías de un mayor confort del paciente, se intenta no dejar taponamientos nasales, salvo que haya un sangrado difuso considerable que requiera de su utilización para el control del mismo. Al finalizar la cirugía se recomienda el uso de hemostáticos reabsorbibles (Spongostan®, Surgicel®, Surgiflo®). Una alternativa consiste en colocar, en el meato medio, una combinación de matriz hemostática sin trombina (Surgifló) con triamcinolona. Este producto proporciona un soporte para la adhesión plaquetaria, generando así un tapón de plaquetas, acelerando la formación del coágulo de fibrina. La triamcinolona tiene un efecto anti inflamatorio residual.
El beneficio agregado, de no realizar oclusión nasal, es que el paciente puede respirar por la nariz inmediatamente después de la cirugía, y se evitan las molestias asociadas al uso y extracción del taponaje (dolor, mal olor, sangrado al ser retirado, etc.).

Se indica, en todos los pacientes, el inicio temprano de los lavados nasales con solución salina y Budesonida (100ml =1mg). La fórmula indicada es de 40 gotas (2,5mg) diluidas en 250 ml de solución fisiológica. Deben realizarse irrigaciones nasales, de alto flujo y baja presión, dos veces al día en cada fosa nasal, a partir del tercer día postoperatorio.

Diversas investigaciones respaldan su beneficio y eficacia en la mejoría de los síntomas, score de pólipos y recurrencias [18,19,20].

Respecto al uso de corticoides orales, ya se mencionó que tratan de no indicarse en el preoperatorio y, consecuentemente, en el postoperatorio tampoco deben indicarse de rutina. En un estudio informaron mejor aspecto de la mucosa nasal a los 14 días pero sin ninguna diferencia en el score sintomático [21].

No se recomienda el uso de rutina de antibióticos postoperatorios. No existen beneficios claros del uso de antibióticos, tanto para la prevención de infecciones como para mejorías en cuanto a síntomas o score endoscópico [22].

Se sugiere un primer control postoperatorio dentro de los 7 días y luego un control por semana. El objetivo de los controles, además del seguimiento y evaluación del paciente, radica en la realización de toilettes nasales asistidas por endoscopía. Se realizan desbridamientos de materiales biológicos (coágulos, fibrina, costras, hemostáticos), solo si hay elementos que obstruyan mucho la fosa nasal y le generen disconfort. Los estudios no muestran mejoras estadísticamente significativas en el score SNOT 22 ni en la apariencia de las cavidades paranasales (Lund-Kennedy), entre cavidad nasal con desbridamiento versus no desbridamiento [23,24].

El seguimiento se realiza hasta que la mucosa nasal se normaliza. Tabla 1

Tabla 1: control post operatorio score endoscópico.
Se finalizan los controles cuando el score es 0, mucosa normal con cavidades nasales ventiladas

CARACTERÍSTICAS	SCORE
Pólipos nasales	0: no pólipos, 1: en meato medio, 2: más allá del meato medio
Rinorrea	0: ausente, 1: clara y acuosa, 2: espesa y purulenta
Edema	0: ausente, 1: leve, 2: severo
Cicatrices	0: ausentes, 1: leves, 2: severas
Costras	0: ausentes, 1: leves, 2: severas
LUND-KENNEDY: aspecto endoscópico nasal	

Recurrencias

Las recurrencias son de etiología multifactorial. Puede deberse a endotipos desfavorables, al estado inmunológico del paciente, a biofilms colonizados por *Pseudomona aaeruginosa* y *staphylococcus aureus*, que generan un peor pronóstico y mayor porcentaje de cirugías de revisión; a mala adherencia al tratamiento médico postoperatorio o a una técnica quirúrgica inadecuada o insuficiente (por ejemplo la lateralización del cornete medio, la fibrosis o cicatrización del meato medio, una resección incompleta de la apófisis unciforme o la persistencia de celdillas etmoidales con patología).

Están descriptas, altas tasas de cirugía de revisión en la RSCcPN (11%, 21% y 25% a los 3, 5 y 10 años respectivamente) [25].

Además, en una revisión sistemática de 34220 pacientes con seguimiento a 89 meses, se informaron mayores tasas de revisión en casos de rinosinusitis micótica alérgica (28,7%), asma (22,6%) y polipectomía previa (26%) [26].

Por otro lado, los biomarcadores y endotipos podrían predecir el riesgo de recurrencia. Se ha descrito que pacientes con RSCcPN con predominio de eosinofilia (tipo II) presentan mayor recurrencia [27,28].

En relación con la cirugía, en casos de recurrencia, se deben tener en cuenta las recomendaciones enunciadas en la figura 3

Figura 3: Recomendaciones en cirugías de recurrencia

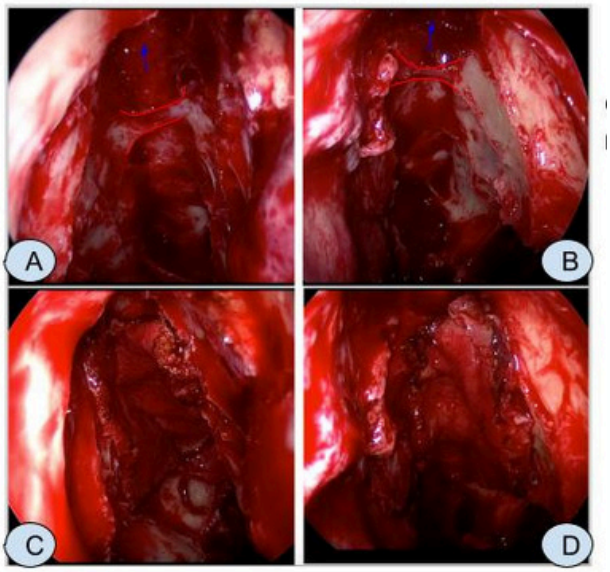
Recurrencias operatorias:

- Si faltan estructuras anatómicas de reparo, evaluar técnica centrípeta (usar órbita como reparo).
- Utilizar neuronavegador si está disponible
- Si hay osteogénesis en receso frontal evaluar DRAF II o III
- Realizar técnicas que resequen mucosa: Nasalización o Reboot

Nuevas Técnicas Quirúrgicas: En los últimos años, se han explorado nuevas técnicas quirúrgicas para abordar la poliposis nasal. Estas alternativas están especialmente dirigidas para casos recurrentes o de difícil manejo. A continuación, se describen algunas de estas técnicas:

1. **Dermoplastia (Injerto libre de piel):** En 2013, Anastasopoulos y colaboradores [29] describieron la colocación de un injerto libre de piel (dermoplastia), sobre el hueso del techo etmoidal y la lámina papirácea de la órbita, en pacientes con poliposis nasal recurrente. Previamente, se realiza fresado del hueso para eliminar septos óseos y resección la mucosa sinusal. Aunque se produjeron recurrencias en todos los pacientes, estas ocurrieron en zonas no injertadas, y los pacientes informaron mayor mejoría sintomática con respecto a cirugías previas.
2. **Mucoplastia (injerto libre de mucosa):** En 2019, Moreno Luna y colaboradores [30] describieron una modificación de la dermoplastia utilizando un injerto libre de mucosa del piso nasal (mucoplastia), sitio donde generalmente no se desarrolla la enfermedad polipoidea. Se realizó la mucoplastía en la fosa nasal izquierda y se mantuvo el lado derecho como control en 10 pacientes. Se observó una significativa reducción en el score SNOT 22 a los seis meses, con una mejor curación en la cavidad nasal de los pacientes con mucoplastia.
3. **Cirugía Reboot y Mucoplastia:** En 2022, en un estudio prospectivo, se comparó un grupo de pacientes tratados con cirugía reboot con otro grupo tratado con cirugía reboot y mucoplastia bilateral. Este último grupo mostró mejores resultados en términos de score endoscópico, radiológico y calidad de vida al año de la cirugía[31].
4. **Cirugía Personalizada:** Considerando el conocimiento actual sobre la base molecular de la inflamación en la RSCcPN, se sugiere que la mejor técnica quirúrgica, para pacientes con inflamación T2, no controlados con medicación, podría ser una cirugía personalizada, que implica la resección de la mucosa nasal (nasalización/reboot). La combinación de esta técnica con mucoplastia, podría mejorar el control de la enfermedad y reducir la recurrencia de pólipos nasales [32]. Creemos que faltan más estudios que soporten la indicación de estas cirugías en pacientes, con RSCcPN inflamación T2.

Figura 4: Imagen intraquirúrgica Reboot + Mucoplastia.



Cortesía del
Dr Ramon Moreno Luna

Rojo arteria etmoidal anterior, azul tracto de drenaje seno frontal
A y B reboot en fosa nasal derecha e izquierda respectivamente.
C y D Colocación injerto libre mucosa, nótese tracto de drenaje seno frontal libre

Cirugía y Medicación Biológica:

- **Uso de Medicaciones Biológicas:**

Las nuevas terapias biológicas, con monoclonales, se emplean para tratar pacientes con RSCcPN con inflamación T2, que no puede ser controlada con cirugía [33]. La relación costo-efectividad de estas medicaciones debe mejorarse [34,35].

- **Comparación entre Cirugía y Medicación Biológica:**

Diversos estudios, han demostrado mayor eficiencia en el control de síntomas y calidad de vida a favor de la CENS, frente a los tratamientos con medicaciones biológicas [36,37]. Grupos de expertos y guías clínicas continúan recomendando la cirugía antes del uso de medicaciones biológicas [38,39].

- **Resultados de Cirugía Previa y Medicación Biológica Posterior:**

Estudios clínicos indican mejores resultados en pacientes tratados con medicaciones biológicas después de CENS en comparación con aquellos tratados sólo con medicación biológica [40,41,42].

Bibliografía:

GUÍA RINO ARG 2024

CAPITULO 9

Tratamiento con biológicos para la sinusitis crónica con pólipos

Autores:
Dr. Claudio Parisi
Dr. Nazareno Riolfi
Dr. Ignacio Zabert
Dr. Eduardo Figueroa

Introducción

La rinosinusitis crónica con pólipos nasales (**RSCcPN**) representa un desafío terapéutico debido a su compleja patogénesis y su impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. En los últimos años, los tratamientos biológicos han emergido como una opción terapéutica prometedora, para aquellos pacientes que no responden adecuadamente a las terapias médico-quirúrgicas convencionales. Este capítulo, aborda específicamente el uso de agentes biológicos dirigidos contra diferentes mediadores inflamatorios implicados en la RSCcPN: dupilumab, omalizumab, y mepolizumab.

A pesar de estos avances, aún persisten incertidumbres en cuanto a la comparación de la eficacia entre estos agentes biológicos y la identificación de los pacientes más beneficiados por cada uno. La falta de estudios directos comparativos y la heterogeneidad en los diseños de los ensayos clínicos dificultan la elaboración de pautas claras para la selección del tratamiento biológico más adecuado.

Este capítulo, proporciona una visión general de los mecanismos de acción, la eficacia clínica y la seguridad de los biológicos disponibles para el tratamiento de la **RSCcPN**, así como recomendaciones prácticas para su uso en la práctica clínica, incluyendo criterios de selección de pacientes y monitoreo de la respuesta al tratamiento.

- **Anti IgE**

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal (mAb), murino humanizado IgG1, anti-IgE humana [1]. Este anticuerpo se une a la IgE libre en el dominio Cε3 [2]. Luego, mediante impedimento estérico, evita que la IgE interactúe con el receptor de alta afinidad (FcεRI) en la superficie celular, evitando la posterior activación y desgranulación de mastocitos y basófilos [3]. Su **función,** es **reducir la actividad de la IgE** y los **efectos posteriores** de la liberación de **citocinas** inflamatorias **mediada por IgE**. Se administra mediante inyección subcutánea cada 2 a 4 semanas, y la dosis se determina según el valor de la IgE sérica total y el peso corporal. En la **RSCcPN grave** se sugiere un mecanismo fisiopatológico relacionado con la producción local de IgE intranasal, que conduce a una cascada inflamatoria [4]. Además, se han identificado anticuerpos IgE específicos, en el tejido de los pólipos nasales independientemente de su presencia en el suero, lo que sugiere un efecto localizado [5].

- **Anti IL 5**

Mepolizumab es un mAb anti-IL-5 humanizado, que **inhibe selectivamente** la **inflamación eosinofílica**, mediante la **prevención** de la **unión** de la **IL-5 libre** a su receptor (IL-5Ra) en la **superficie de los eosinófilos** [11]. Este fármaco, se administra mediante inyección subcutánea cada 4 semanas a dosis de 100 mg , está aprobado para el tratamiento del asma eosinofílico grave y la **RSCcPN grave**. En dosis de 300 mg, está indicado, para pacientes con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA) y síndrome hipereosinofílico [12,13].

Anti IL4/13

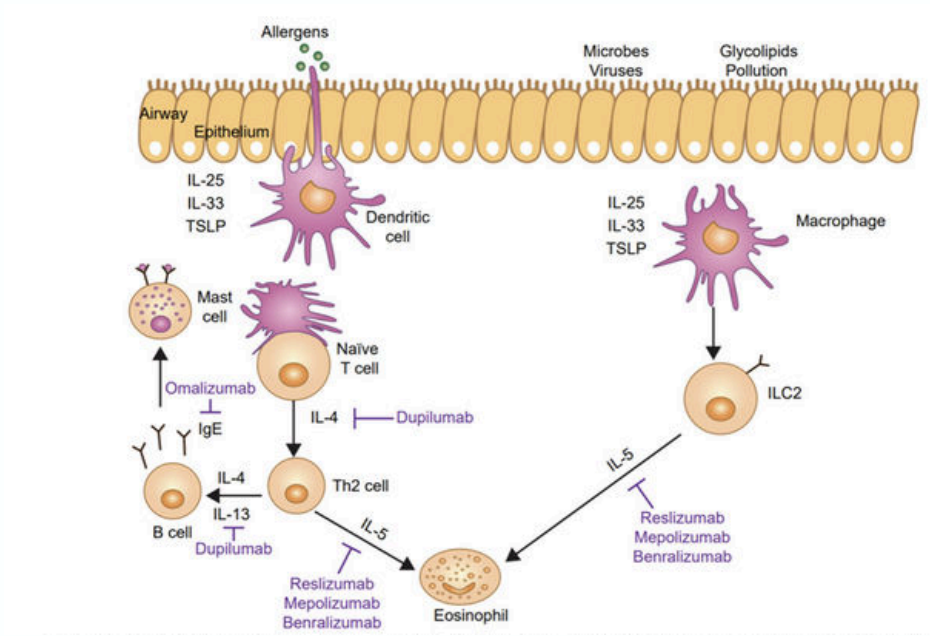
Dupilumab, es un anticuerpo monoclonal anti-IL-4 que **se une** a la cadena alfa común tanto para el **receptor de IL-4** como para el de la IL-13. IL-4 e **IL-13** desempeñan un papel central en la vía T2 y en última instancia, en la formación de pólipos nasales. Fue el primer biológico aprobado por la FDA para el tratamiento de RSCcPN. La misma fue para pacientes con RSCcPN grave, con o sin asma o EREA concomitante, refractarios a corticosteroides intranasales y que habían recibido corticosteroides sistémicos o habían tenido tratamiento quirúrgico en los dos años anteriores fueron aleatorizados al tratamiento con dupilumab subcutáneo 300 mg versus placebo [4]. Se administra mediante inyección subcutánea cada 2 semanas.

Ver tabla 1: Acción de los anticuerpos monoclonales actuales

Tabla 1: Biológicos aprobados en Argentina para el tratamiento de la RSCcPN
Modificado de C Morse J et al. [4]

Nombre Genérico	Blanco terapéutico	Aprobación	Dosis	Efectos adversos más frecuentes
Omalizumab	Anti IgE	Asma Alérgico, Urticaria crónica espontánea. RSCcPN	Subcutáneo cada 2 a 4 semanas Dosis calculada de acuerdo al peso y al valor de IgE total	• Sinusitis • Cefalea • Faringitis • Reacción en sitio de inyección • 0.2% riesgo de anafilaxia
Mepolizumab	Anti IL5	Asma eosinofílica, granulomatosis eosinofílica con poliangeítis y síndrome hipereosinofílico	100 mg Subcutáneo Cada 4 semanas	• Cefalea • Cansancio • Reacción en sitio de inyección
Dupilumab	Bloqueo de la cadena a del receptor IL4 /IL13	Asma Dermatitis atópica Esofagitis eosinofilica (USA) RSCcPN	300 mg SC cada 2 semanas	• Nasofaringitis • Cefalea • Reacción en sitio de inyección • Conjuntivitis • Artralgias • Hipereosinofilia

Figura 1: Targets moleculares de la terapia con biológicos: la figura muestra los objetivos terapéuticos de los biológicos aprobados en ensayos clínicos. IL interleuquina ILC2 células linfoides innatas Th2 célula T-helper 2, TSLP lipopoyetina estromal lipica



La heterogeneidad de los estudios existentes, junto con el hecho de que no hay ensayos comparativos publicados, son las principales razones de la falta de directrices y consensos para la selección del biológico adecuado en el tratamiento de la RSCcPN [17–24] por lo tanto los datos son obtenidos de revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de comparación indirecta [25].

La gran mayoría de las revisiones sistemáticas, demostraron que omalizumab, dupilumab y mepolizumab parecen ser efectivos para reducir la gravedad de los síntomas, la mejoría de la calidad de vida (SNOT-22) y la necesidad de medicación de rescate y/o cirugía versus placebo [8]. Solo una revisión sistemática [26] se centró en la evaluación comparativa de estos tres fármacos biológicos y mostró que dupilumab parecía ser el agente más beneficioso, en términos de mejora de los resultados primarios y secundarios evaluados y sobretodo en la mejoría de la pérdida del olfato. Tres estudios de comparación indirecta también demostraron la supremacía moderada de dupilumab entre los tres biológicos evaluados [27-29].

Aunque dupilumab, parece estar relacionado con un mayor efecto del tratamiento, ninguno de estos estudios proporciona una respuesta definitiva acerca de cuál es el más efectivo. Los estudios de comparación indirecta, pueden combinar datos de diferentes publicaciones y producir estimaciones confiables de los efectos del tratamiento, pero existe entre los estudios, una gran heterogeneidad en términos de criterios de inclusión, criterios de valoración, metodología y extracción de datos, lo que hace que la evaluación comparativa indirecta sea problemática. Se necesitan actualmente, ensayos directos que comparen los diferentes fármacos biológicos. Estos, deberán ser controlados, aleatorizados y multicéntricos con un número mayor de pacientes. Será fundamental además evaluar: la eficacia a largo plazo, la durabilidad y los efectos adversos de estos agentes, para establecer el papel real de estos fármacos, en pacientes que no responden a la práctica estándar de atención.

Indicación de biológicos en rinosinusitis crónica con Pólipos Nasales

Los Biológicos, deben considerarse como la última opción terapéutica para aquellos pacientes que no consiguen control de los síntomas a pesar de un tratamiento farmacológico y quirúrgico adecuado. En estos casos, representan una alternativa efectiva y segura [30]. El proceso de selección es fundamental y la evaluación del paciente debe ser integral. La indicación de un biológico para RSCcPN grave, debe considerarse solo después de haber definido el fenotipo y el endotipo inflamatorio más probable del paciente. Aquellos pacientes que no reúnan características de inflamación Tipo 2, no se consideran buenos candidatos para tratamiento con biológicos [31].

Los pacientes que no consiguen control de los síntomas, luego de haber realizado tratamiento farmacológico adecuado (corticoides intranasales a dosis máxima, ≥ 2 cursos cortos de corticoides sistémicos en el último año) y al menos una cirugía endoscópica nasosinusal, justifican la indicación de terapia sistémica con anticuerpos monoclonales [1].

La actualización en conjunto de EPOS y EUFOREA del año 2023, ha actualizado los criterios de indicación de Biológicos para PN Tipo 2. Estos incluyen: pacientes que hayan sido sometidos a cirugía endoscópica nasosinusal, (excluyendo a aquellos con contraindicación formal para cirugía) y que además, deben cumplir con al menos tres, de los siguientes cinco criterios: signos de inflamación de Tipo 2(eosinófilos en sangre y/o tejido nasosinusal, IgE total en suero), , impacto grave en la calidad de vida (SNOT 22 mayor o igual a 40 puntos), anosmia o deterioro importante del olfato, uso de uso de ≥2 ciclos cortos de corticoides sistémicos en el último año y presentar asma de Tipo 2 [33] concomitante y en tratamiento. Cada uno de los criterios tiene sus respectivos puntos de corte (Tabla 2).

Tabla 2: Puntos de cortes para los criterios de indicación de Biológicos para la RSCcPN. Modificado de: Rhinology 61: 3, 194 - 202, 2023. Doi.org/10.4193/Rhin22.489.

Indicación para Biológicos en RSCcPN	
Puntos de cortes propuestos para valorar los criterios de indicación:	
Evidencia de inflamación Tipo2	• Eosinófilos en tejido ≥ 10 Eos/CGA • Eosinófilos en sangre ≥ 150 cel/ml • Concentración total de IgE > 100 UI/ml
Necesidad de corticoides sistémicos	2 o más cursos por año o por un periodo mayor a 3 meses en dosis bajas.
Impacto significativo en calidad de vida	SNOT 22 ≥ 40 ptos.
Afección significativa del sentido del olfato	Anosmia o severidad en el score de medición seleccionado (p.ej. EVA ≥ 5/10 ptos.)

*Excepto contraindicación absoluta para cirugia.
Eos: eosinofilos, CGA: campo de gran aumento, UI: unidades internacionales, ptos: puntos, EVA: escala visual analógica.

No existe información suficiente para incluir el tipo de cirugía previa o la extensión de la disección realizada en la misma, a la hora de evaluar la indicación de un biológico [33].

Con respecto a la presencia de signos compatibles con inflamación Tipo 2, la presencia de biomarcadores de Tipo 2 como: asma de comienzo tardío, anatomía patológica que confirme la presencia de eosinófilos en el tejido y enfermedad exacerbada por aspirina/AINES son considerados fuertes indicadores de inflamación Tipo 2. Por otra parte,una eosinofilia en tejido nasosinusal ≥ 10 cel/CGA,una eosinofilia en sangre ≥ 150 cel/µLl , una concentración de inmunoglobulina E (IgE) en sangre ≥ 100 UI/ml, el diagnóstico de asma eosinofílica grave, la recidiva postquirúrgica y la necesidad de más de 2 ciclos cortos de corticoides sistémicos en el último año, son indicadores de posible inflamación Tipo 2 [34]. Con respecto a los corticoides sistémicos, una respuesta favorable (sobre todo en cuanto a la recuperación transitoria del olfato) luego de su administración, es también, un posible indicador de inflamación de Tipo 2. La presencia de biomarcadores de Tipo 2, se asocia a una mayor posibilidad de éxito en el uso de Biológicos [34].

La presencia de pólipos nasales en ambas fosas nasales, debe confirmarse por medio de la endoscopia nasal [31]. A pesar de que la mayoría de los pacientes, que iniciarían un tratamiento con biológicos, deberían presentan un score endoscópico de poliposis nasal (SPN) severo (SPN mayo o igual a 4 puntos), esta no es una condición indispensable para la indicación y no debe interpretarse como una característica aislada. En cambio, la RSCsPN difusa, si es una condición necesaria [33].

El impacto en la calidad de vida es otro criterio de indicación de biológicos. El SNOTT 22, no solo es una herramienta necesaria para justificar la indicación, sino que también, es muy importante para monitorizar la respuesta al tratamiento. Un SNOT 22 ≥ 40 puntos, representa un impacto severo. En cuanto al seguimiento, una mejoría ≥ 8.9 puntos en el score,(mínima mejoría clínicamente relevante) es considerado clínicamente significativo. Valores menores, representan una respuesta insuficiente.

La anosmia o disminución importante del sentido del olfato , es un criterio para la indicación de biológicos y también representa un marcador clínico de RSCcPN grave. Junto con la congestión nasal es el principal motivo de consulta [31]. La objetivación de la hiposmia, es central tanto a la hora de la indicación como a la hora de monitorearlos resultados. La escala visual analógica (EVA. 0-10)), es una herramienta de medición semi objetiva utilizable (0 olfato normal – 10 pérdida total), ante la inaccesibilidad de disponer de pruebas de olfato (también semi-objetivas).. La recuperación parcial o total del olfato luego de recibir corticoides sistémicos, en la mayoría de los casos, es un marcador clínico útil para identificar la inflamación de Tipo 2.

La contraindicación formal de cirugía (inicial o de revisión) en raras situaciones, y la contraindicación absoluta de corticoides sistémicos, son cuestiones inexistentes en los criterios de indicación, pero tiene un rol importante en la toma de decisiones. La preferencia del paciente y los aspectos relacionados con los costos del tratamiento también deben ser tenidos en cuenta [1,3] (Tabla 3).

Figura 3: Aspectos generales para la indicación de Biológicos para la RSCcPN. Modificado de: Allergy. 2023;00:1–11. Doi: 10.1111/all.15982.

Indicaciones y criterios	Contraindicaciones relativas
RSCCPN severa en pacientes previamente operados*. Deben reunir 3 o más de los siguientes 5 criterios: 1. Evidencia de inflamación Tipo 2 2. Necesidad de corticoides sistémicos o contraindicación a los mismos 3. Impacto significativo en calidad de vida (p.ej. SNOT 22) 4. Afección significativa del olfato (Anosmia o medición semi objetiva p.ej. EVA) 5. Diagnóstico de asma *Excepto contraindicación absoluta para cirugía. EVA: escala visual analogica	• Efectos adversos (artralgias, ojo seco, reacción inflamatoria en sitio de aplicación) • Hipersensibilidad ante anticuerpos monoclonales • Embarazo • Sindrome hiper eosinofilico • Infecciones parasitarias
	Resultados esperados
	A corto plazo: 6 meses A largo plazo: 12 meses Mejoría en las comorbilidades Tipo 2 relacionadas (si es que existen)
	Consideraciones necesarias
	• Alto costo y accesibilidad • Preferencia del paciente • Seguridad (los biológicos son considerados seguros y efectivos en pacientes debidamente seleccionados) • Auto administración (previo entrenamiento y supervisión profesional) • Reducción en el uso de corticoides sistémicos y cirugía rinosinusal

El monitoreo de la respuesta, debe realizarse inicialmente luego de los primeros seis meses de tratamiento y luego a los 12 meses. La respuesta, debe determinarse mediante la mejoría representada en base a 5 criterios: en el SPN (reducción de 1 punto o más), la mejoría en el impacto en calidad de vida (reducción del SNOT 22 mayor o igual a 8.9 puntos), la reducción en la necesidad de corticoides sistémicos, la recuperación parcial o total del sentido del olfato y la mejoría en el control de los síntomas del asma en los casos que el paciente lo padezca [32] (Figura 4).

Aquellos pacientes que no muestren mejoría en ninguno de los criterios (en el 1° o 2° control), deben abandonar el tratamiento con el biológico en curso y evaluar un cambio de estrategia (cambio de biológico o cirugía) [31]. La aparición de signos y síntomas emparentados con posibles efectos adversos (sequedad de ojos, artralgias, reacción inflamatoria en el sitio de aplicación) deben ser evaluados por el médico tratante y tenidos en cuenta a la hora de mantener o no el tratamiento en curso [31].
Actualmente existen estudios clínicos que tienen como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de biológicos en otras patologías nasosinusales de Tipo 2. La rinosinusitis fúngica alérgica es una de las patologías en estudio [33].

Figura 4: Aspectos generales para el control de respuestas en el tratamiento con Biológicos para RSCcPN. Modificado de: Rhinology 61: 3, 194 - 202, 2023. Doi.org/10.4193/Rhin22.489.

Evaluación de respuesta para el tratamiento con Biológicos en RSCcPN	
Evaluación de 5 criterios: 1. Reducción de los pólipos nasales (según SPN) 2. Reducción de la necesidad de corticoides sistémicos 3. Mejoría en la calidad de vida (SNOT 22) 4. Mejoría en el sentido del olfato	
Mejoría en 4-5 criterios	Excelente - buena respuesta
Mejoría en 1-3 criterios	Moderada - pobre respuesta
Mejoría en O criterios	Sin respuesta
1" control	6 meses
2" control	12 meses

SPN: score de poliposis nasal

El uso de Biológicos debe desestimarse cuando el paciente no presenta características de inflamación Tipo 2, cuando los pólipos nasales son unilaterales, cuando existe sospecha de otra enfermedad polipoidea de la nariz y de los senos paranasales, síndrome eosinofílico, infecciones parasitarias, cuando haya antecedentes de intolerancia a Biológicos y cuando no sea posible asegurar un adecuando seguimiento [6]. A pesar que no existen reportes de efectos teratogénicos vinculados al uso de biológicos, no se cuenta con evidencia científica suficiente, que avale su uso para el tratamiento de la RSCcPN en pacientes embarazadas,en cuyo caso se recomienda omalizumab por su alta seguridad conocida.
En caso de estar recibiendo biológicos y se desee planear la gestación la paciente debe abandonar el tratamiento previamente [31].

Conclusión

El tratamiento de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN), ha experimentado un avance significativo con la introducción de agentes biológicos, dirigidos contra mediadores inflamatorios específicos. Omalizumab, mepolizumab y dupilumab, han demostrado su eficacia en reducir la inflamación nasal, mejorar los síntomas incluyendo la pérdida del olfato (sobretodo en el caso del dupilumab) y la calidad de vida de los pacientes en ensayos clínicos controlados.

Sin embargo, la falta de estudios comparativos directos y la heterogeneidad en los diseños de los ensayos clínicos, dificultan la determinación del agente biológico más adecuado para cada paciente. Se necesitan más investigaciones para comprender mejor la eficacia relativa y la seguridad de estos tratamientos, así como para identificar biomarcadores que ayuden a seleccionar a los pacientes más beneficiados por cada biológico.

El monitoreo cuidadoso de la respuesta al tratamiento, es fundamental para optimizar los resultados y tomar decisiones terapéuticas informadas. Además, se requieren estudios adicionales, incluidos ensayos comparativos directos y estudios de vida real, para establecer el papel óptimo de los biológicos en el manejo a largo plazo de la RSCcPN y para desarrollar pautas claras de tratamiento basadas en la evidencia.

SEGÚN NUESTRO CONSENSO DE EXPERTOS:

- **Se sugiere considerar al tratamiento con biológicos, solo para pacientes seleccionados, con RSCcPN refractaria a tratamientos convencionales y con características de endotipo Th2.**

Bibliografía:

GUÍA RINO ARG 2024

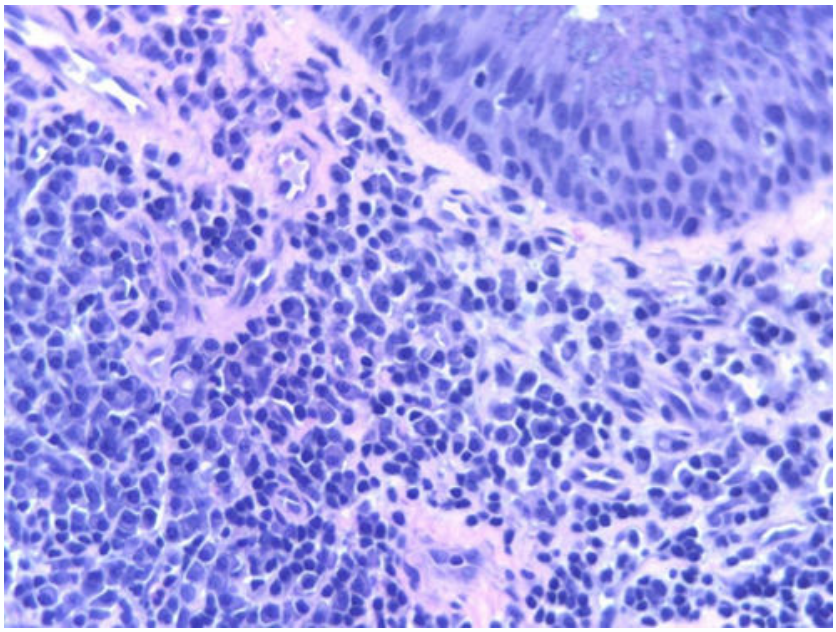
CAPITULO 10

Anatomía patológica: qué nos aporta en la endotipificación?

Autor:
Dr. Ricardo Sánchez Marull

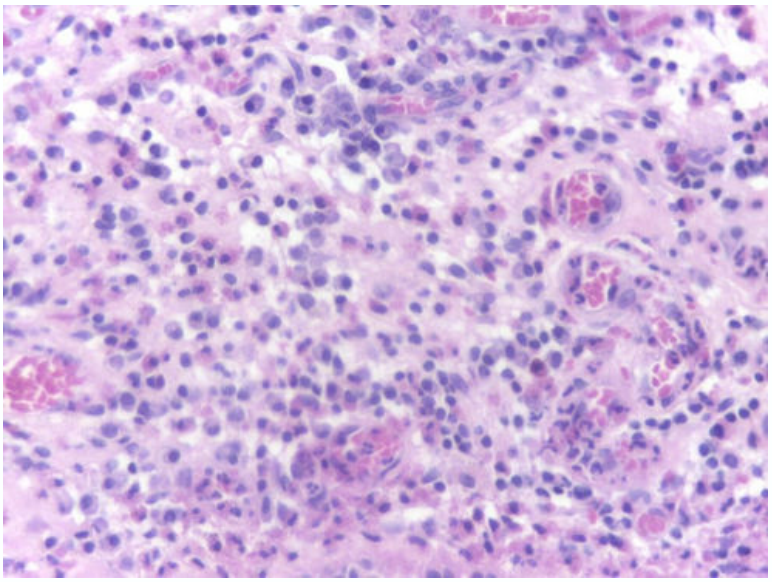
El estudio histopatológico de la respuesta inflamatoria y las células inflamatorias, obtenidos de la cavidad y senos paranasales, de pacientes con RSCcP, se ha mostrado prometedor para determinar la patogénesis y predecir el resultado clínico.
La cavidad nasal empieza esbozarse en la sexta semana en cambio, los senos paranasales surgen al cuarto mes del desarrollo y se terminan de hacerlo después del nacimiento.
La cavidad nasal y los senos están constituidos histológicamente por cavidades revestidas por mucosa tapizada con epitelio pseudoestratificado ciliado de tipo respiratorio. Subyacente a la misma se encuentra tejido conectivo laxo con abundante vascularización, observándose vasos más grandes a nivel de los cornetes y la presencia de glándulas seromucosas.
En las muestras obtenidas también es frecuente que venga tejido óseo con espacios inter trabeculares con tejido adiposo.
La rinosinusitis crónica primaria comprende aquella entidad causada por un trastorno primario rinosinusal, descartando aquellos procesos donde el compromiso es secundario a otras enfermedades como inmunodeficiencias, autoinmunes, genéticas, odontogénicas o neoplásicas.
Lo primero a considerar en la muestra recibida, que habitualmente se compone de múltiples fragmentos, es el grado de inflamación, que se valora de leve, moderada a severa de manera cuantitativa.
Lo segundo es valorar cualitativamente cómo se compone este infiltrado considerando el mismo de acuerdo al tipo de célula de la respuesta inflamatoria predominante. Así tenemos que puede ser linfocitico, linfoplasmocítico, eosinofílico, linfohistiocítico y neutrofílico. Este último mencionando si hay infiltrados focales o difusos.

Figura 1: Infiltrado predominantemente linfoplasmocitario



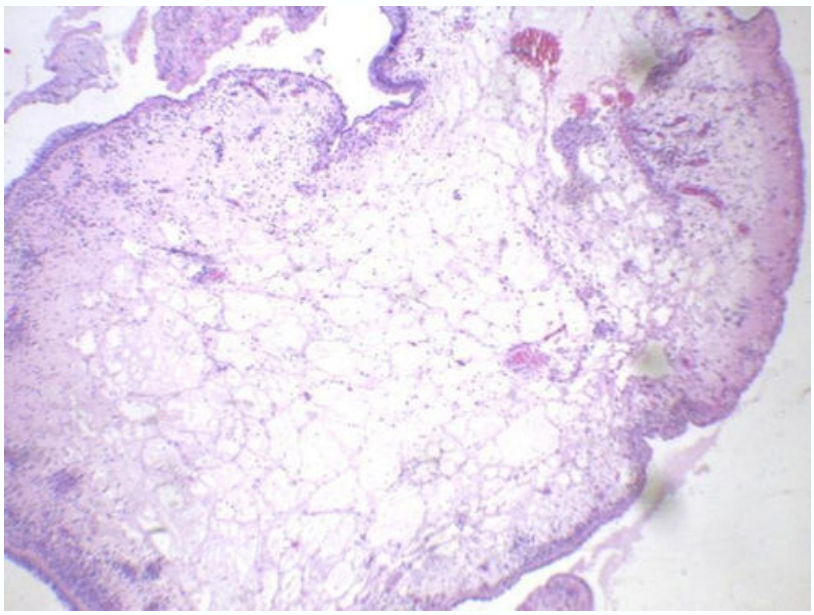
Con respecto a los eosinófilos se valora la cantidad por campo de gran aumento (40X) hasta 4, de 5 a 10 y más de 10. Cabe acotar que algunos prefieren detallar el conteo exacto por campo de gran aumento tanto de neutrófilos como de eosinófilos.

Figura 2: Infiltrado con más de 10 eosinófilos por campo



El siguiente rasgo morfológico es el edema, si este es leve (focal o perivascular) si es moderado (que produce una distorsión de la estructura mucosa) o si es severo, difuso, (que son aquellos cambios polipoides que uno ya los aprecia en la macroscopía, y se presentan como fragmentos blanquecinos translucidos, redondeados)

Figura 3: mucosa polipoide con extenso edema estromal



Se debe además valorar el engrosamiento de la membrana basal, que de existir, se informa como hasta 7,5 micras, de 7,5 a 15 y mayor de 15 micras.

Otros cambios morfológicos a tomar en cuenta son la presencia de ulceración de la mucosa y aquellos cambios que reflejan la cronicidad del proceso, como cambios hiperplásicos o papilares, metaplasia escamosa en el epitelio superficial y la presencia de fibrosis valorando el grado de la misma.
También se detalla en la mucina la presencia o ausencia de hongos, de cristales de Charcot Leyden y si hay acúmulos de eosinófilos.
La finalidad de toda esta exhaustiva descripción morfológica del cuadro inflamatorio de la rinosinusitis, sumada a la clínica y las imágenes, tiene por fin tener herramientas para la toma de la decisión que llevara a un tratamiento adecuado para cada paciente particular. (Ver puntos en figura 4)

Figura 4: 5 puntos a evaluar en la anatomía patológica

1. Puntos a evaluar, para determinar grado de inflación, de la muestra (leve,moderada o severa)
2. Valorar cualitativamente como se compone este infiltrado considerando el mismo de acuerdo al tipo de célula de la respuesta inflamatoria predominante. (**linfocitico, linfoplasmocítico, eosinofílico, linfohistiocítico y neutrofílico)**
3. Valorar el edema, si este **es leve**, focal o perivascular, si **es moderado**, que produce una distorsión de la estructura mucosa, o **si es severo**, difuso, que son aquellos cambios polipoides que uno ya los aprecia en la macroscopía
4. Valorar el engrosamiento de la membrana basal, que, de existir, se informa como hasta 7,5 micras, de 7,5 a 15 y mayor de 15 micras.
5. Ver además presencia o ausencia de hongos, de cristales de Charcot Leyden y si hay acúmulos de eosinófilos.

La RSC eosinófila (RSCe) requiere la cuantificación del número de eosinófilos, es decir, el número/campo de alta potencia (HPF), que varía en la literatura (8-12/hpf).

Conclusiones:
El trabajo en conjunto con el anatomopatólogo, es fundamental para llegar a un diagnóstico y estudio del tipo de inflamación y con ello un tratamiento adecuado del paciente.

SEGÚN NUESTRO CONSENSO DE EXPERTOS:

- **La anatomía patológica es una herramienta indispensable para el estudio del paciente con sinusitis crónica con pólipos**

Bibliografía:

GUÍA RINO ARG 2024

CAPITULO 11

Consideraciones especiales de las rinosinusitis crónicas en pediatría

Autores:
Dr. Hugo Rodríguez
Dra. Mariana Juchli

Introducción

La rinosinusitis crónica (RSC) es una patología frecuente en la población pediátrica. La prevalencia en la consulta se estima en 4-5% [1,2] si consideramos todos los subtipos, aunque faltan estudios epidemiológicos que determinen este valor con mayor precisión [1]. En cuanto a las RSC con polipos nasales(RSCcPN), la frecuencia se estima en un 0.1%. La mayoría de los casos publicados se refieren a pacientes con enfermedades subyacentes [2].

Además, muchos casos son sub diagnosticados por falta de consulta o bien sobre diagnosticados, especialmente por falta de utilización de criterios claros. Al igual que con otras patologías crónicas de la vía aérea superior en la infancia, se considera que la prevalencia de las RSC sin pólipos nasales, disminuye a partir de los 7-8 años y es baja en la adolescencia. Por el contrario, las RSCcPN se vuelven más frecuentes con la edad [1]. Las monosinusitis son mucho menos comunes que en la edad adulta.

La RSC puede comenzar como una infección de vías aéreas superiores de origen viral, pero hasta el 13% de estos pacientes puede tener síntomas que progresan a una enfermedad crónica. Varios factores de riesgo pueden predisponer a los pacientes al desarrollo de RSC. Se ha descubierto que los antecedentes familiares de RSC aumentan significativamente el riesgo de RSC en los niños [3].

El diagnóstico de RSC debe ser realizado después de analizar la historia clínica del paciente, apoyada en un completo examen endoscópico y signos tomográficos.

La RSC se define como la presentación de los síntomas nasosinusales durante, igual o mayor a≥ 3 meses.

Estos síntomas pueden incluir, aunque no están limitados a:

- Obstrucción nasal, (con sus consecuencias: respiración bucal, halitosis, respiración fuerte, ronquido, mala calidad del sueño)
- Rinorrea purulenta
- Rinorrea posterior
- Tos crónica
- Puede asociarse dolor facial

Además de estos síntomas locorregionales, puede haber síntomas generales: fiebre, irritación faríngea con eritema, irritación laríngea o traqueal causante de dolor faríngeo, disfonía, tos, o sensación de oídos tapados. Los trastornos del olfato, raramente son manifestados por los niños y se observan poco en la exploración, salvo en caso de CRS con pólipos nasales moderada-grave [1].

La objetivación, mediante endoscopia nasal de: pólipos nasales, secreciones mucopurulentas en el meato medio o edema de la región del meato medio, o bien, de anomalías en la tomografía computarizada (TC) de senos paranasales o en el complejo ostiomeatal completan el diagnóstico [1].

Los factores que podrían contribuir a no llegar a un diagnóstico preciso consisten en **falsos positivos** debido a la dificultad en diferenciar clínicamente la RSC de la **hipertrofia adenoidea**, **adenoiditis y rinitis alérgica**, por evaluación incompleta (no se realiza endoscopia y/o tomografía) o por falta de anamnesis oportuna [5].
Además de una disposición genética familiar, diferentes enfermedades genéticas y factores de riesgo sistémicono genéticos, pueden incluir en su patogénesis. Estos son trastornos de inmunodeficiencia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, rinitis alérgica y asma [6].

Clasificación:
Las RSC se dividen inicialmente con un criterio fenotípico, que orienta al tratamiento, en RSC con o sin pólipos nasales. **Ver tabla 1**

Tabla 1

Clasificación de la RSC con pólipos en Pediatría

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

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

Además, en ambos casos, se debe establecer un diagnóstico diferencial con las RSC que se desarrollan en pacientes que padecen fibrosis quística (FQ), inmunodeficiencias, disquinesia ciliar primaria (DCP) / Sme. De Kartagener o intolerancia a la aspirina/AINES (muy rara en la infancia).
Las sinusitis odontogénicas y las sinusitis de las enfermedades sistémicas, como la sarcoidosis, la granulomatosis con poliangeítis (GPA, antes Sindrome de Wegener), la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA, antes Sindrome de Churg-Strauss), son excepcionales en la infancia [1].

Por otra parte, en pediatría se ha avanzado poco en el desarrollo de biomarcadores, para determinar los distintos endotipos, sobre los cuales, podrán plantearse terapias dirigidas (terapia biológica), intentando mejorar la eficacia de los nuevos tratamientos [1].
La sospecha clínica de RSCcPN , aparece cuando la obstrucción nasal es persistente, se asocia con hiposmia y una mala respuesta a los tratamientos médicos. La RSCcPN puede ser uni o bilaterales.
En pacientes pediátricos, el diagnóstico diferencial incluye a los defectos congénitos de la línea media, gliomas, meningoencefaloceles, tumores benignos como el neurofibroma, craneofaringioma y nasofibroangioma juvenil. Los tumores malignos son menos frecuentes [2].

Los conocimientos actuales hacen especial **énfasis** en el desarrollo de la **RSCcPN** en la edad **pediátrica** asociada a enfermedades sistémicas predisponentes como son la **FQ** o **mucovisidosis**, la **DCP**, las **inmunodeficiencias** y la **vasculitis** asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (**ANCA**).

> La FQ sigue siendo la principal causa de RSC con PN en niños, motivo por el cual debe ser siempre descartada.
> La DCP, se presenta a menudo asociada a patología nasosinusal crónica.
> Ambas pueden desarrollar un compromiso pulmonar grave, con desarrollo de bronquiectasias y disminución de la función pulmonar.

Sin embargo, los pacientes con FQ, DCP e Inmunodeficiencias representan menos del 20% de la población de pacientes con RSC [2].
La inflamación alérgica, es un factor importante relacionado con la morbilidad de las RSC con PN. La prevalencia de sensibilización a alérgenos del ambiente es elevada. A pesar de esto, la literatura no es concluyente en relación con la contribución en el desarrollo y tratamiento de las RSCcPN en la infancia. Recientemente, se han descripto casos pediátricos de enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina/AINES [2]. Cabe mencionar que, en nuestro medio, el uso de aspirina en la población pediátrica se encuentra reservado a patologías específicas y probablemente sea la causa de su baja prevalencia. **Ver Tabla 2.**

> La RSC grave y con respuesta mínima también puede ser una manifestación de enfermedades granulomatosas, incluida la GPA, EGPA o la sarcoidosis [2].

Tabla 2: Enfermedades sistémicas predisponentes en la infancia, para el desarrollo de RSCcP.

FQ o Muco-viscidosis	La búsqueda de las mutaciones del gen CFTR, se plantea de forma sistemática en las RSCcPN infantiles [6,7] La prevalencia de RSC con PN es cercana al 100% en los pacientes con FQ, se asocia a mal progreso peso y alteraciones gastrointestinales. **TC nasosinusal:** presenta expansión de senos paranasales (pseudo mucocele maxilar), e hipodesarrollo de senos frontales y esfenoidales sin evidencia de erosión ósea. **Colonización y reagudizaciones:** P. aeruginosa y el S. aureus [5].
DCP	**Compromiso ORL desde la infancia:** rinitis con congestión nasal crónica en casi el 100% de los pacientes, de los cuales ≥70% están afectados por RSC [11]. La RSCcPN afecta entre el 15-33%, especialmente en la adolescencia [5,11] y se asocia a bronquiectasias. **Compromiso sistémico:** situs inversus, denominado síndrome de Kartagener, situs ambiguo (12%), infertilidad masculina (50%). • Es crucial el tratamiento eficaz del RSC desde la infancia para retrasar la enfermedad pulmonar. • **Reagudizaciones bacterianas** deben tratarse prontamente con antibioterapia dirigida a cubrir los gérmenes más frecuentes (H. influenzae, S. pneumonie, S. aureus, P. aeruginosa y E. coli) y se recomiendan cultivos de esputo y moco cada 3 meses.
ERGE	La evidencia reciente sugiere que la ERGE no desempeña un papel causal en la RSC. Sin embargo, hay evidencia de un reflejo esofágico-nasal, particularmente en lo que respecta a la secreción de moco y los síntomas de goteo postnasal. Por lo tanto, se esperaría que la presencia de ERGE empeorara las puntuaciones de los síntomas nasales [13]. Una opinión reciente de expertos indicó que el tratamiento de rutina de la ERGE como parte del tratamiento del RSC no es necesario y que, si el tratamiento es necesario, será para la ERGE y no para la rinosinusitis [11,13].
Rinitis alérgica	La rinitis alérgica es común en pacientes pediátricos; sin embargo, la relación entre la rinitis alérgica y el SRC no es clara, no hay evidencia de que la rinitis alérgica esté causalmente relacionada con el RSC [14].
Asma	Los estudios de investigación han indicado que el asma y el RSC demuestran una relación bidireccional en los niños [15]: Los síntomas del asma, pueden aumentar el riesgo de desarrollar RSC y exacerbar los síntomas preexistentes de RSC [15] y los pacientes con RSC y asma comórbida tienden a tener peores resultados en asma y RSC [14,15].
Trastornos de inmunidad	Los pacientes pediátricos con RSC que son resistentes al tratamiento o experimentan exacerbaciones frecuentes también someterse a pruebas para detectar inmunodeficiencias [18]. Predisponen a infecciones sinusales persistentes y al posterior desarrollo de RSC [16], incluyen inmunodeficiencia común variable, deficiencia de subclases de Ig, deficiencia selectiva de IgA, deficiencia de anticuerpos específicos y el síndrome de hiperinmunoglobulina M ligado al cromosoma X. La terapia con inmunoglobulinas intravenosas es una opción de tratamiento eficaz [19].

Tratamiento

El tratamiento médico es la primera línea terapéutica de la RSC. Los medicamentos más comunes son los antibióticos, los corticosteroides intranasales y la irrigación nasal con solución salina.

- Antibióticos orales

La evidencia que respalda el uso de antibióticos es limitada y se encuentran pocos estudios bien diseñados en la literatura a pesar de su uso generalizado en el tratamiento de la RSC pediátrica.

Debido a la evidencia limitada en RSC pediátrica, la elección y duración de los antibióticos empíricos se derivan del tratamiento de la rinosinusitis aguda pediátrica.

Cuando se utilizan antibióticos orales, se recomiendan dosis altas de amoxicilina o amoxicilina-ácido clavulánico como tratamientos de primera línea [12]. Las cefalosporinas (segunda o tercera generación) o macrólidos se pueden utilizar como tratamientos de segunda línea para pacientes con alergia a la penicilina [12]. Sin embargo, ante la creciente preocupación por las bacterias productoras de betalactamasas, las directrices de la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (Infectious Disease Society of America) recomiendan amoxicilina-clavulánico, 45 mg/kg por día divididos cada 12 h. En casos de alergia a la penicilina se puede utilizar una cefalosporina de tercera generación y clindamicina (20-40 mg/kg al día divididos cada 6-8 h) o levofloxacina [20]. Si se utilizan fluoroquinolonas, se debe discutir el riesgo de artropatía con el paciente y su familia. Se desconoce la duración óptima del tratamiento con antibióticos.

> El consenso de la Academia Estadounidense de Otorrinolaringología recomendó un ciclo de 20 días de un antibiótico apropiado para el tratamiento de la RSC pediátrica, el cual puede ser dirigido por cultivo [8]. Sin embargo, tanto el Documento de Posición Europeo sobre Rinosinusitis y Pólipos Nasales (EPOS) [11] como el Consenso Internacional sobre Alergia y Rinología [12] no apoyaron el uso de antibióticos orales o intravenosos para el tratamiento del RSC pediátrica de rutina debido a la falta de evidencia de su efectividad.

No se ha encontrado que los antibióticos parenterales contribuyan a una resolución duradera de los síntomas en pacientes pediátricos con rinosinusitis y, por lo tanto, deben reservarse para rinosinusitis complicada [21].

Los tratamientos complementarios al tratamiento con antibióticos suelen consistir en aerosoles nasales tópicos de solución salina, corticoides intranasales (CINs) y corticoides sistémicos (CS).

En distintos estudios se ha demostrado que los **lavados salinos nasales,** son eficaces para mejorar la eliminación del moco, la actividad del latido ciliar y la eliminación de alérgenos y otros mediadores. Sin embargo, la investigación sobre su adherencia y cumplimiento es limitada y contradictoria.

Los **CINs**, como fluticasona y mometasona son seguros y eficaces, como tratamientos de primera línea o complementarios para la RSCcPN y RSCsPN en niños [12].

Cursos cortos de **CS** han demostrado que los corticosteroides son eficaces en el tratamiento de trastornos inflamatorios de los senos paranasales; sin embargo, la posibilidad de efectos secundarios graves debería limitar el uso de corticosteroides sistémicos sólo a pacientes resistentes al tratamiento conservador [22].

Tratamiento quirúrgico

Adenoidectomía

> La adenoidectomía se ha propuesto como abordaje quirúrgico de primera línea, después del tratamiento médico conservador tradicional en niños con síntomas de RSC. Se ha reportado un alivio sintomático en hasta al 80% de los casos, principalmente en pacientes con síntomas obstructivos, siendo particularmente efectiva en los más pequeños [23,24].

Se demostró que el tejido adenoideo es un reservorio bacteriano que contiene bacterias idénticas a las bacterias etiopatogénicas de la rinosinusitis pediátrica [25]. Pueden además actuar como reservorio de biofilms resistentes, responsables de exacerbaciones agudas recurrentes y enfermedades recalcitrantes en niños con infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores, incluida la rinosinusitis. Se documentó por microscopía electrónica, que los biofilms estaban presentes en casi todas las muestras adenoideas tomadas de niños sometidos a adenoidectomía por RSC y estaba ausente en aquellas muestras extraídas de niños con Apneas Obstructivas del Sueño (AOS) sin antecedentes de infecciones recurrentes [26], lo que sugiere la importancia del desbridamiento quirúrgico de cualquier foco infeccioso adenoideo primario sostenido por biopelículas en niños con RSC.

Sin embargo, existen variaciones en las tasas de éxito informadas después de la adenoidectomía sola, lo que puede estar relacionado con diferencias en el abordaje quirúrgico y las medidas de resultado recopiladas [23]. Debido a la tasa media de éxito de la adenoidectomía sola en determinadas poblaciones, se ha recomendado el lavado de los senos paranasales en el momento de la adenoidectomía y la obtención de cultivo, en el mismo tiempo, para guiar el tratamiento antibiótico. Se han encontrado tasas de éxito de hasta el 88% para la adenoidectomía con lavado de senos nasales [22] y debe ofrecerse antes de la cirugía endoscópica, especialmente en niños más pequeños, sin factores predisponentes subyacentes o enfermedades crónicas. El procedimiento parece ser más efectivo en niños menores de 6 años y en niños no asmáticos. En cuanto a las técnicas quirúrgicas, no se han realizado estudios comparativos sobre diferentes modalidades quirúrgicas por lo que no es posible proclamar la superioridad de ninguna modalidad de tratamiento [23].

> Debido a la relativa eficacia y los bajos riesgos involucrados, la declaración de consenso de EPOS y la Academia Estadounidense de Otorrinolaringología—Cirugía de Cabeza y Cuello (AAO-HNS) recomiendan la adenoidectomía como el tratamiento quirúrgico de primera línea en la RSC pediátrica [20].

Cirugía funcional endoscópica de los senos nasales

La cirugía es una opción después del fracaso del tratamiento médico adecuado, aunque el alcance apropiado de la cirugía es controvertido [12]. En la actualidad, la Cirugía Sinusal Endoscópica Funcional (FESS), se considera una de las opciones quirúrgicas para niños seleccionados que cumplen con criterios estrictos para RSC según el documento de posición europeo sobre rinosinusitis y pólipos nasales(EPOS) y el consenso internacional sobre alergia y rinología y la Academia Estadounidense de Otorrinolaringología [11,12,27]. Muchos estudios han demostrado la eficacia de FESS para mejorar los síntomas nasosinusales, la calidad de vida y los hallazgos endoscópicos en niños con RSC recalcitrante [28]. Ha habidomás preocupaciones con respecto al éxito y la seguridad de la cirugía endoscópica rinosinusal en niños que en adultos. Su uso en la población pediátrica está menos estandarizado y la mayoría de los cirujanos otorrinolaringólogos son reticentes a aplicarlo en niños. Usualmente está limitada a la antrostomía maxilar y etmoidectomía anterior siendo una cirugía segura en niños [16]. Las principales preocupaciones están relacionadas con el supuesto deterioro del crecimiento medio facial después de la cirugía, sugerido por estudios en animales. Sin embargo, algunos estudios prospectivos no lograron encontrar un efecto significativo de FESS sobre el crecimiento medio facial en humanos [29,30]. Los niños que recibieron una cirugía endoscópica de los senos nasales, tuvieron mayores mejoras en la obstrucción nasal y la rinorrea en comparación con el tratamiento médico. Sin embargo, persiste la controversia sobre las indicaciones quirúrgicas [23]. Algunos autores han sugerido que todos los niños con RSC sin un defecto del sistema inmunológico y que no respondieron tanto al tratamiento médico máximo como a la adenoidectomía deberían ser candidatos para FESS [16]. Otros han indicado que se debe proponer FESS en niños con anomalías estructurales documentadas (como desviaciones septaleso espolones, deterioro de la permeabilidad de la unidad ostiomeatal y pólipos nasales)que no responden al tratamiento médico máximo [23].

Los niños que se sometieron a cirugía por RSC no parecen tener RSC en la edad adulta. Sin embargo, los pacientes continúan teniendo rinitis alérgica activa que puede afectar su calidad de vida [31]. Además, se informó que los niños con asma y los menores de seis años tendrían un mayor riesgo de cirugía de revisión, lo que sugiere que sería mejor un enfoque más conservador. Siempre debe ser realizado por cirujanos experimentados, dado el riesgo bien conocido de complicaciones graves y la mayor complejidad técnica de este abordaje en pediatría, cuando el tratamiento farmacológico realizado, es ineficaz [11,32].

Sinuplastia con catéter con balón (SCB)

La dilatación del ostium del seno con balón (SCB), se utiliza cada vez más para RSC, sin embargo, falta evidencia de alto nivel que respalde su eficacia. Fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en 2005 (33-34). La SCB es una alternativa menos invasiva a la cirugía (FESS) para tratar la RSC y su u**so está creciendo en EE. UU. (35).**

Uso de Anticuerpos Monoclonales en Pediatría

Actualmente, omalizumab, dupilumab y mepolizumab son tratamientos aprobados por la FDA para adultos pero no para niños ni adolescentes.. En la actualidad, solo hay un ensayo clínico activo para el uso compasivo de Dupilumab en la población pediátrica. Anteriormente, el estudio Liberty RSCcPN (NCT04678856) incluía a adolescentes mayores de 12 años en sus criterios de inclusión. Sin embargo, posteriormente revisó sus criterios de elegibilidad, para incluir únicamente a adultos a partir del 30 de mayo de 2023.

Ver Tabla 3

Tabla 3: Protocolos actuales donde se estudia el uso de monoclonales, en pacientes pediátricos con RSCcPN.

Biológico	Número de estudio	Título	Año	Edad	Condición o enfermedad	Descripción
Dupilumab	NCT04776694	Indicación	2021	niños y adultos	Pediátricos y adolescentes con poliposis nasal, asma, esofagitis eosinofílica,penfigoid e ampollar.	Uso compasivo, en pacientes individualizados, bajo solicitud, para el estudio de nuevas aplicaciones de la droga.

Rahavi-Ezabadi, S., Zhou, S., Lee, S. E., et al. (2024). Biologic Therapy in Pediatric Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review. Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 00(00), 1-10.

La terapia biológica, se ha convertido en una parte crítica del manejo de la RSCcPN en la población adulta. En la población pediátrica, ha demostrado eficacia en una amplia gama de condiciones atópicas. Actualmente, hay una escasez de estudios que evalúen la utilización de terapias biológicas en la CRS pediátrica. Esto señala una necesidad clínica no satisfecha que tiene un potencial sustancial para mejorar el estándar de atención actual para esta compleja enfermedad crónica.

Conclusión

La rinosinusitis pediátrica es una enfermedad común en los niños. El desarrollo de la RSC en niños es multifactorial y los adenoides desempeñan un papel más importante en comparación con la RSC en adultos. La terapia médica sigue siendo la primera línea en el tratamiento de la RSC pediátrica no complicada, estado la intervención quirúrgica reservada para casos no bien controlados con medicación. La evidencia sobre las opciones de tratamiento en la RSC pediátrica continúa siendo inferior a la de la RSC en adultos. Realizar el diagnóstico de RSC versus adenoiditis crónica es de suma importancia para el tratamiento quirúrgico.

Bibliografía:

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AA: asma alérgica.
AAS: ácido acetilsalicílico.
ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2.
ACQ: Asthma Control Questionnaire.
ACT: Asthma Control Test.
AH1: antihistamínicos.
AINE: antiinflamatorios no esteroideos.
ANCA: anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos.
AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire.
ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma.
CdV: calidad de vida.
CGA: campo de gran aumento.
CENS: cirugía endoscópica nasosinusal.
COVID-19: enfermedad por coronavirus de 2019.
CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.
DCP: discinesia ciliar primaria.
DO: disfunción olfatoria.
EACC: enfermedad atópica del compartimento central.
EICVA: enfermedades inflamatorias crónicas de las vías respiratorias.
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
EPOS: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps.
EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions.
EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina/AINE.
EUFOREA: European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases.
EVA: escala visual analógica.
FcεR: receptor de IgE Fc-épsilon.
FcεR1: receptor de IgE Fc-épsilon 1.
FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico.
FQ: fibrosis quística.
GEPA: granulomatosis eosinofílica con poliangitis.
GINA: Global Initiative for Asthma.
GPA: granulomatosis con poliangitis.
HUV: health utility values.
ICER: incremental cost-effectiveness ratio.
IFN: interferón.
IgE: inmunoglobina E.
IL: interleucina.
ILC (innate lymphoid cells): células linfoides innatas.
ILC1 (innate lymphoid cells type 1): células linfoides innatas de tipo 1.

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ILC2 (innate lymphoid cells type 2): células linfoides innatas de tipo 2.
ITA: inmunoterapia con alérgenos.
JESREC: Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis.
MASK: Mobile Airways Sentinel Network.
MCID: diferencia mínima clínicamente relevante.
NOSE: Nasal Obstruction Symptom Evaluation.
QOD-NS: Questionnaire of Olfactory Disorders-Negative Statements.
QUALY: quality-adjusted life year.
PGD2: prostaglandina D2.
PNIF (peak nasal inspiratory flow): flujo inspiratorio nasal máximo.
PROM (patient-reported outcome-measures): evaluación de los resultados comunicados por el paciente.
RA: rinitis alérgica.
RNA: rinitis no alérgica.
RM: resonancia magnética.
RGE: reflujo gastroesofágico.
RS: rinosinusitis.
RSA: rinosinusitis aguda.
RSC: rinosinusitis crónica.
RSCcPN: rinosinusitis crónica pólipos nasales.
RSCsPN: rinosinusitis crónica sin pólipos nasales.
RSF: rinosinusitis fúngica.
RSFA: rinosinusitis fúngica alérgica.
RSC-e: rinosinusitis eosinofílica.
RSC no-e: rinosinusitis no eosinofílica.
SA: Staphylococcus aureus.
SE IgE: IgE específica anti enterotoxina de Staphylococcus aureus.
SF-36: 36-Item Short Form Health Survey.
SNOT-22: Sino-Nasal Outcome Test 22.
TC: tomografía computarizada.
Th: T helper.
TJ (tight junction): unión estrecha.
TMPRSS2: proteasa transmembrana de serina 2.
TPBA: test de provocación bronquial con alérgenos.
TPN: tamaño de los pólipos nasales.
TPNA: test de provocación nasal con alérgenos.
TPDA: tratamiento posdesensibilización con AINE.
TSLP (thymic stromal lymphopoietin): linfopoyetina estromal tímica.
UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test.
VRU: vía respiratoria única.