

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LA RINOSINUSITIS CRÓNICA EN ADULTOS

TRABAJO FINAL DE GRADO
MEDICINA

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN
UNIVERSITAT JAUME I
CURSO 2020/21

Marina Arnalte Téllez

Tutora: Catalina Riera Sala

Última actualización abril 2021

Autora:

- Marina Arnalte Téllez. Estudiante de 6º curso de Medicina de la Universitat Jaume I (UJI)

Tutora:

- Catalina Riera Sala. Médica adjunta del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón. Profesora asociada de la UJI.

*A mi tutora, Catalina Riera,
por el tiempo dedicado, su cercanía y su orientación durante este Trabajo de Fin de Grado.*

*A mis padres y mi hermano,
por la paciencia y apoyo incondicional durante todos estos años.*

*A mis amigas,
por amenizar las largas horas de estudio.*

*A mis abuelos,
por su exagerado reconocimiento a mis pequeños logros.*

TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LA RINOSINUSITIS CRÓNICA EN ADULTOS

ALUMNO/A: MARINA ARNALTE TÉLLEZ

DNI: 18457029N

PROFESOR/A TUTOR/A: CATALINA RIERA SALA



Fdo (Tutor/a): Catalina Riera Sala

RESUMEN

La rinosinusitis crónica (RSC) tiene una prevalencia del 11% en la población y supone un importante factor agravante para la salud de los afectados debido a su difícil control. Su limitado estudio etiológico y fisiopatológico hace que el correcto abordaje terapéutico todavía suponga hoy día, un reto. Sin embargo, la minuciosa caracterización de los pacientes puede ayudar a la elección óptima de los tratamientos, dando lugar a mejores resultados en el manejo de la patología. El actual Trabajo de Fin de Grado tiene como principal objetivo la elaboración de un protocolo terapéutico para la RSC dirigido a los servicios de Otorrinolaringología, Alergología y Farmacia del Hospital General Universitario de Castellón. Para llegar a ello se realizó una búsqueda bibliográfica con el fin de obtener la mejor evidencia disponible de los tratamientos actuales y posteriormente, generar las recomendaciones en base a las referencias estudiadas. Con ello se pretende determinar el correcto manejo de los pacientes para alcanzar así, mejoras en su calidad de vida.

Palabras clave: “Rinosinusitis crónica”, “Protocolo terapéutico”, “Pólipos”, “Tratamiento”.

ABSTRACT

Chronic rhinosinusitis (CRS) has an 11% prevalence in society and entails an important aggravating health factor for the patients due to its difficult control. Its limited etiological and psychopathological study makes the correct therapeutic approach to its control still a challenge. Nevertheless, the thorough characterization of the patients can help the optimal choice of the treatments improving results in the pathology management. The present Degree Final Project has as major goal to elaborate a treatment protocol for CRS addressed to Otorhinolaryngology, Allergology and Pharmacy services of the General University Hospital of Castellón. To achieve this, a bibliographic research was carried out to get the best evidence available of the current treatments and later generate the recommendations based on the references obtained. This is intended to determine the management of this patients to achieve important improvements in their quality of life.

Key words: "Chronic rhinosinusitis", "Treatment protocol", "Polyps", "Treatment".

EXTENDED SUMMARY

Chronic rhinosinusitis in adult patients is a serious problem of health with a prevalence of 11% in the general population. Despite a correct treatment a lot of patients do not achieve complete remission, experiencing numerous relapses during their illness. Due to the great variety of the available treatments, this protocol aims to standardize their management based on the best evidence available.

» **Objectives:**

The main objective of this work is to write an updated protocol for the correct management of adult patients with chronic rhinosinusitis. This algorithm is addressed to the Castellón Health Department, mainly to the Otorhinolaryngology (ENT) service of the General University Hospital of Castellón and other services such as Allergology and Pharmacy.

» **Methods/elaboration process:**

In October 2020 the project began with a meeting with the tutor in which objectives and goals to be achieved were established. Later, telematic meetings were held to decide the optimal approach and thus initiate the bibliographic research.

On the one hand, scientific societies and journals were consulted, thus obtaining clinical practice guidelines. On the other hand, the main databases were reviewed to obtain the best available evidence, restricting the results to systematic reviews, meta-analyzes and clinical trials. Medical books were examined for the basic study of the pathology. All the results were read and critically analyzed, selecting those that offered adequate scientific evidence. With this information, the present protocol was developed, indicating the degrees of recommendation for each treatment. The entire writing and format were supervised by telematic contact with the tutor due to the current epidemiological situation.

» **Results/conclusions:**

Based on the highest level of evidence, the conclusions reached in the protocol are exposed below:

- Chronic rhinosinusitis is a very prevalent disease in our society with an important impact on the quality of life.
- Despite its correct treatment, remission data are low.
- Due to the non-specificity of its symptoms, a need for a thorough differential diagnosis arises.

- The new classification divides the pathology in primary or secondary, diffuse or localized.
- In primary chronic rhinosinusitis, endotypic knowledge of the patient allows a better therapeutic approach.
- The diagnosis is based on the clinical and imaging techniques, endoscopy and/or CT without contrast.
- Loss of smell is considered the guiding symptom for the diagnosis and follow-up of patients.
- To measure severity, scales such as the VAS or the SNOT-22 are used.
- Treatment should be initiated in stages, according to the severity measured by the VAS scale.
- Antibiotics are recommended in patients without polyps (type 1 inflammation) obtaining clinical improvement after 3 months.
- Intranasal glucocorticoids are the mainstay of the treatment by reducing symptoms and improving quality of life.
- There is no superiority between the different intranasal glucocorticoids.
- The side effects of intranasal glucocorticoids are less than if they are administered orally.
- Intranasal glucocorticoids are recommended after endoscopic surgery by improving the disease and reducing recurrences.
- Oral glucocorticoids can be used in short cycles (2 or 3 weeks) in selected patients.
- Nasal saline irrigation must be carried out with isotonic solutions or Ringer lactate to achieve improvement of symptoms.
- In the early postoperative period the use of saline irrigation with Ringer lactate improves the results obtained.
- Antihistamines may be beneficial in patients with allergic rhinitis and acute rhinosinusitis.
- Biological treatments are indicated in those patients in which usual treatment fails.
- Patients who can benefit from biological treatments must fulfill some inclusion criteria based in their symptoms and pathophysiology.
- There are well-described criteria that evaluate the response to biological treatments.
- Omalizumab decreases severity in those patients with polyps and concomitant severe asthma or AERD, or with recurrence after surgery and elevated IgE levels.
- Mepolizumab improves the pathology in patients with concomitant severe asthma and AERD.
- Dupilumab is the only monoclonal antibody approved for the treatment of chronic rhinosinusitis.

- Treatment with dupilumab gives an improvement of the disease with a high level of evidence.
- Endoscopic surgery has to be considered in patients in which medical treatment fails.
- The preoperative period has to include a mandatory CT and treatment with intranasal glucocorticoids and broad-spectrum antibiotics.
- The improvement obtained with surgery is greater in patients with polyps, early performed and in patients with high severity.
- Correct treatment and postoperative follow-up reduce the need for revision surgery, being necessary in less than 20% of patients.

PRESENTACIÓN DEL PROTOCOLO AL SERVICIO

El difícil control y tratamiento de los pacientes adultos con rinosinusitis crónica convierte la patología en un motivo frecuente en las consultas de otorrinolaringología y atención primaria. El correcto diagnóstico y abordaje, incluyendo el estudio de sus características fisiopatológicas, resulta en una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes.

Dada la gran heterogeneidad en su tratamiento y manejo, se ha decidido realizar un protocolo asistencial a partir de una bibliografía actualizada como Trabajo de Fin de Grado para estandarizar dichos aspectos con estrategias comunes. Todas las recomendaciones han sido ideadas y adaptadas para su implantación en el Departamento de Salud de Castellón.

Así pues, el equipo implicado en la redacción del siguiente protocolo ha considerado conveniente presentar este Trabajo de Fin de Grado al servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón para su implantación e inclusión en el inventario de sus protocolos.

Marina Arnalte Téllez,
Catalina Riera Sala

Tabla de contenido

INTRODUCCIÓN	12
CONCEPTO	12
EPIDEMIOLOGÍA.....	12
FACTORES ASOCIADOS.....	13
FISIOPATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN	16
DIAGNÓSTICO	19
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	21
GRAVEDAD	23
COMPLICACIONES	24
TRATAMIENTO	25
OBJETIVOS	26
GENERALES	26
ESPECÍFICOS.....	26
PROCESO DE ELABORACIÓN	27
PREGUNTAS CLÍNICAS	27
BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	27
<i>Guías de práctica clínica</i>	28
<i>Revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos</i>	28
<i>Libros de consulta</i>	31
FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES.....	31
VALIDACIÓN	31
CONFLICTO DE INTERESES.....	31
TRATAMIENTOS EN LA RINOSINUSITIS CRÓNICA	32
ANTIBIOTERAPIA PROLONGADA	32
GLUCOCORTICOIDES INTRANASALES	32
GLUCOCORTICOIDES ORALES.....	34
LAVADOS SALINOS	34
ANTIISTAMÍNICOS	35
TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS.....	36
CIRUGÍA.....	41
PROTOCOLO	45
ANEXOS	51
DECLARACIÓN DE INTERESES	56
BIBLIOGRAFÍA	57

INTRODUCCIÓN

La rinosinusitis es una enfermedad inflamatoria muy prevalente en nuestra población con un gran impacto socioeconómico negativo. Su interrelación con diferentes enfermedades y sus respectivas fisiopatologías hace que su estudio y tratamiento mejore significativamente la calidad de vida de los pacientes.

CONCEPTO

La rinosinusitis en adultos se define por ^[3, 7]:

- » Inflamación del epitelio nasal y de los senos paranasales, determinada por la presencia de dos o más síntomas, uno de ellos obstrucción o secreción nasal (anterior o posterior), asociado o no a dolor/presión facial y/o reducción o pérdida de olfato.

y

- » Endoscopia, en la que encontraremos signos como pólipos nasales y/o secreción mucopurulenta procedente del meato medio y/o edema/obstrucción en el meato medio; y/o
- » TC en la que podremos observar cambios en la mucosa dentro del complejo osteomeatal y/o senos.

En el caso de los niños sustituiremos la pérdida de olfato por tos.

La rinosinusitis aguda (RSA) en adultos se define por la aparición repentina de los síntomas referidos con una duración de menos de 12 semanas. En caso de presentar más de 4 episodios al año con completa resolución de los síntomas entre periodos hablaríamos de RSA recurrente ^[7].

En la rinosinusitis crónica (RSC) los criterios previamente mencionados deben estar presentes durante más de 12 semanas. Además, se deben incluir los síntomas que puedan ser producidos por cualquier proceso alérgico ^[3].

En caso de encontrarnos con una rinosinusitis con síntomas persistentes a pesar del tratamiento apropiado (corticoides intranasales, cirugía adecuada y hasta dos ciclos cortos de antibiótico o corticoides sistémicos), debe ser clasificada como rinosinusitis difícil de tratar ^[1].

EPIDEMIOLOGÍA

La rinosinusitis crónica tiene una prevalencia del 11% en la población general, con una edad media de 50,4 años ^[2, 15]. Es importante destacar que estos datos disminuyen si se utilizan técnicas de imagen como el TC o la endoscopia nasal en comparación a la medición únicamente

de los síntomas ^[1]. En cuanto a las diferencias según el sexo, las mujeres tienen mayor tendencia a presentar RSA, pero no se observan diferencias en la RSC. Los síntomas son más frecuentes también en éstas, y tienden a disminuir con la edad, a excepción de la pérdida de olfato que suele persistir ^[15].

Sus principales comorbilidades son los pólipos nasales, asma y rinitis alérgica, con una prevalencia de 13,3% ^[2], 25% ^[10] y 35% ^[2, 10] respectivamente. Los pólipos son más frecuentes en hombres, mayores de 60 años, fumadores y asmáticos; en cambio, la rinitis alérgica predomina en jóvenes ^[15].

Los datos de las exacerbaciones varían en función de la cohorte estudiada, temporada y características del episodio. Éstas son más frecuentes en los meses de invierno y en los pacientes con RSC de larga evolución (un 25% de los pacientes presentan al menos una exacerbación al año) ^[1].

A pesar de todo lo expuesto, todavía es necesaria la realización de estudios para obtener una descripción más amplia de la epidemiología en nuestra sociedad.

FACTORES ASOCIADOS

» TABACO

La RSC es más común en fumadores que en no fumadores y por ello se ha postulado el tabaco como un factor importante asociado a la patología ^[15]. No obstante, algunos estudios estiman que el hábito tabáquico es menos común en pacientes con RSC con poliposis que en la población general. El tabaco produce un efecto tóxico en la mucosa, y se ha visto que tanto los fumadores activos como los pasivos tienen alterada la flora nasofaríngea, lo que provoca la colonización de especies patógenas productoras de la enfermedad ^[1].

» ALERGIA

La alergia, por otra parte, también se comporta como un factor agravante de la RSC y en algunos endotipos, como la rinosinusitis fúngica alérgica (RSFA) o enfermedades atópicas, juega un papel determinante ^[9, 10]. Además, la RSC tiende a empeorar en temporada alta de alérgenos ^[3].

» INMUNODEFICIENCIA

La presencia de inmunodeficiencias (ID) supone una peor respuesta al tratamiento de la RSC, y para que éste mejore se debe optimizar primero el estado basal inmunitario. Es por ello por lo que se debe realizar una búsqueda de inmunodeficiencias en aquellos pacientes resistentes a

los tratamientos estándar o con recurrencia rápida de los síntomas tras su suspensión y asociación con infecciones del tracto respiratorio inferior (neumonías, especialmente las recurrentes, o bronquiectasias) ^[4, 12].

Las ID más frecuentes son la inmunodeficiencia variable común y la deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA) ^[19].

En aquellos pacientes en los que se sospecha una inmunodeficiencia humoral se recomienda la medición de inmunoglobulinas séricas. Si el estudio resulta normal se debe remitir para el análisis inmunológico, siendo el mejor método para confirmarlo, la medición de los títulos de anticuerpos en respuesta a antígenos de una vacuna ^[12].

Cabe destacar que la prevalencia de inmunodeficiencias secundarias se encuentra en aumento debido a las comorbilidades y tratamientos a los que se someten los pacientes.

» ENFERMEDAD DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS INFERIORES

Con mucha frecuencia los pacientes con RSC presentan asociado asma, EPOC o bronquiectasias ^[9]. Respecto al asma, el tratamiento quirúrgico de la RSC por vía endoscópica da como resultado una mejoría en los parámetros espirométricos, control, episodios agudos y número de hospitalizaciones, además de reducir el uso de corticoides orales e inhalados ^[3, 9, 10].

Existe un grupo de pacientes con RSC con pólipos y asma que desarrollan síntomas del tracto respiratorio superior o inferior tras la ingesta de AINES, siendo catalogados como enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA). A pesar de que se desconoce la prevalencia exacta, se estima que un 10% de los pacientes con pólipos nasales y un 9% con RSC padecen la enfermedad, lo que condiciona peores resultados en el tratamiento de estos pacientes ^[3]. El diagnóstico suele establecerse con los signos y síntomas, pero se confirma con la prueba de provocación con aspirina ^[9].

» FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística es una enfermedad causada por la mutación del gen CFTR que codifica para un canal de cloro, lo que supone la generación de secreciones más espesas respecto a la población general ^[17]. En estos pacientes es imprescindible el control de las infecciones rinológicas al ser, en muchas ocasiones, las causantes de infecciones en vías respiratorias inferiores que pueden deteriorar mucho el estado del paciente ^[1].

A pesar de que no hay tratamiento curativo, el enfoque sintomático ha mejorado enormemente la calidad de vida rinológica de los pacientes. La cirugía de senos se recomienda en pacientes sin infección pulmonar crónica o trasplante de pulmón, evitando así la colonización de bacterias gramnegativas desde los mismos. En caso de encontrarse colonizados precozmente, se deben administrar ATB tópicos nasales ya que así se consigue mejorar los resultados de la cirugía endoscópica ^[13].

» DISCINESIA CILIAR PRIMARIA (DCP)

Esta condición se asocia a la RSC con pólipos en un 15-30%, es más frecuente en niños y predispone a infecciones bacterianas. El diagnóstico se puede realizar mediante el análisis de los cilios, pero en algunos casos pueden ser normales a pesar de padecer la mutación. Un NO exhalado disminuido (< 77nl/min) también puede detectar la patología. El tratamiento se basa en macrólidos prolongados, siendo necesaria la cirugía cuando éste falla ^[9, 13].

» RINOSINUSITIS FÚNGICA

La presentación clínica de la colonización fúngica viene determinada por el estado inmunológico del huésped ^[11].

En caso de encontrarnos con un paciente inmunocompetente, la forma de presentación más frecuente es la bola fúngica, siendo su tratamiento quirúrgico ^[11].

En individuos inmunodeprimidos, sobre todo diabéticos y hematológicos, se muestra como rinosinusitis fúngica invasiva, en la que las hifas pueden ser vistas a través de la mucosa junto con invasión vascular u otros patrones infiltrativos ^[18]. Los causantes más frecuentes son las especies *Zigomicetos* y *Aspergillus* ^[11]. El tratamiento debe ser inmediato y combina el desbridamiento quirúrgico con la anfotericina B intravenosa. A pesar del correcto tratamiento esta entidad tiene una tasa de mortalidad muy elevada ^[1].

Por último, en individuos con hipersensibilidad inmunológica, la infección se presenta como rinosinusitis fúngica alérgica, siendo su base fisiopatológica una reacción de hipersensibilidad tipo I ^[18]. Para establecer el diagnóstico se deben cumplir los siguientes criterios mayores:

- Poliposis nasal.
- Hongos en la tinción.
- Mucina eosinofílica sin invasión de hongos en el tejido sinusal.
- Reacción de hipersensibilidad tipo I a los hongos.
- Hallazgos radiológicos con diferentes densidades en tejidos blandos en la TC y afectación de los senos unilateral o anatómicamente discreta.

Los criterios menores incluyen erosión ósea, cristales de Charcot-Leyden, enfermedad unilateral, eosinofilia periférica, cultivo fúngico positivo y ausencia de inmunodeficiencia o diabetes ^[1].

Característicamente, en la TC se observa opacificación unilateral o bilateral de los senos con áreas de hiperatenuación representando mucina alérgica y erosión ósea ^[18].

El tratamiento consiste en cirugía junto con medicación, como corticoides inhalados, orales e inmunoterapia que pueden mejorar el curso de la enfermedad y disminuir las recurrencias ^[11, 18]. Además, en estos pacientes se observa una mayor prevalencia en la colonización de *Staphylococcus Aureus*, existiendo una correlación entre los niveles de IgE y superantígeno de dicha bacteria ^[1].

» VASCULITIS

Debido a que las vasculitis ANCA suelen afectar al tracto respiratorio superior, sus síntomas se pueden confundir con formas de RSC ^[14].

La poliangeítis granulomatosa (GPA) ocasiona frecuentemente síntomas nasales durante su evolución, por lo que se recomienda la búsqueda de Ac-ANCA y proteinasa-3 (PR3) en todo paciente con costras y sangrados nasales ^[4].

La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) se debe considerar en aquellos pacientes con pólipos nasales severos que no responden al tratamiento convencional ^[9, 14].

La sarcoidosis también debe ser contemplada al tratarse de una enfermedad inflamatoria multisistémica ^[4, 14].

FISIOPATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

La RSC es una patología de etiología multifactorial con una gran interacción entre el huésped y el ambiente, siendo la variabilidad de estos dos factores la que condiciona sus características. Existen una gran cantidad de genes que se ven implicados en la fisiopatología, siendo mayor en aquellos individuos con haplotipo HLA-DQA1*0201-DQB1*0201. Además, se ha observado que diferentes genes pueden producir un mismo fenotipo ^[1, 9].

Actualmente se enfoca la investigación en aquellos que producen una disfunción en la barrera epitelial, promoviendo su penetración y pudiendo estar más afectados por los cambios epigenéticos ^[3]. Sin embargo, la genética no permite la predicción de la enfermedad o el resultado del tratamiento, por lo que su estudio se restringe a casos extremos ^[16, 17].

Aunque se ha visto que existe un componente hereditario, los factores ambientales siguen siendo una pieza fundamental en el desarrollo de los mecanismos inflamatorios que caracterizan

la enfermedad. Su predominancia en la edad adulta hace que la duración, intensidad y orden de exposición a dichos agentes, incluyendo factores estocásticos, se consideren elementos clave en la patogénesis. Entre ellos los hongos, biofilms del *S. Aureus* y la disbiosis microbiana juegan un papel fundamental [3, 9, 16].

La poliposis nasal se caracteriza por la hipersecreción mucosa e hiperviscosidad debida a la alteración de la expresión de mucina. Ambas dificultan el aclaramiento mucociliar y permeabilidad del complejo osteomeatal, fundamentales para mantener la función de los senos paranasales. Esta situación produce inflamación y remodelado de la mucosa, lo que lleva a la cronificación del proceso [3, 9].

Cuando la barrera mucosa es penetrada se desencadena una respuesta inmune que, en el caso de no ser resuelta, da lugar a la rinosinusitis crónica. A pesar de la gran interacción entre los diferentes mecanismos inflamatorios, se producen patrones que permiten clasificar los endotipos según el tipo de reacción producida. Estos mecanismos fisiopatológicos pueden variar en tiempo y lugar anatómico en un mismo paciente [1]. La reacción tipo 1 se inicia en presencia de patógenos intracelulares como los virus, siendo la citoquina principal el IFN γ , quien acabará activando a los neutrófilos para la destrucción de la barrera epitelial [3, 9].

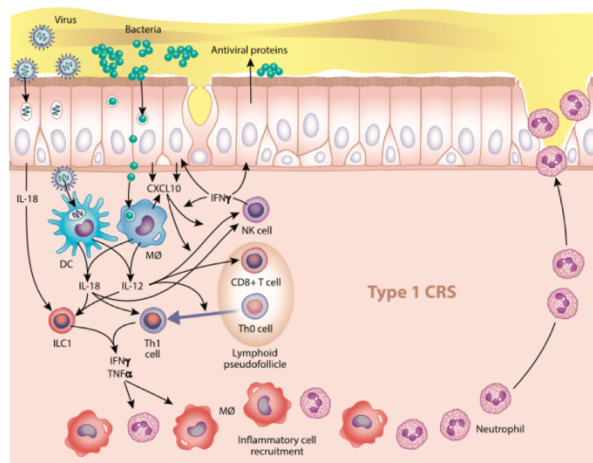


Figura 1 Esquema de la respuesta inmune tipo 1 en RSC. La cascada tiene inicio con la activación de las células dendríticas e ILC1, teniendo su fin en la puesta en marcha de los neutrófilos destruyendo la barrera epitelial. A pesar de la formación de fibrina, los pólipos son mucho menos frecuentes [1].

En el caso de la inflamación tipo 2, desencadenada por parásitos, las citoquinas predominantes son IL-4, IL-5 e IL-13 [9]. Por último, la tipo 3 ocasionada en respuesta a bacterias extracelulares y hongos incluye IL-17A e IL-22 [1]. La segunda es la más recurrente y resistente al tratamiento

debido a la mayor remodelación epitelial que se produce. Sin embargo, en la mayoría de los casos se genera un patrón mixto.

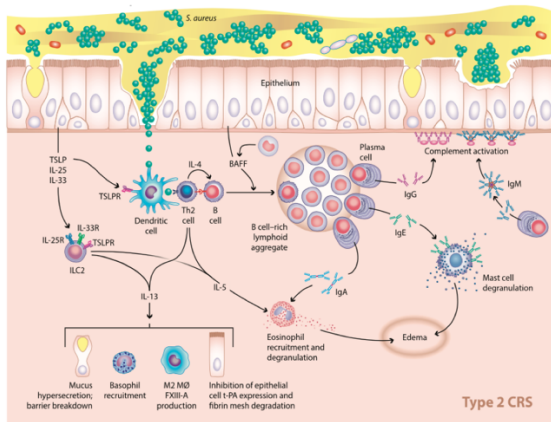


Figura 2 Esquema de la respuesta inmune tipo 2 en RSC. La cascada tiene inicio con la activación de las células dendríticas e ILC2. La producción de IL-13 e inhibición de t-PA da como resultado la formación de una malla de fibrina, que será el sustrato para la formación polipoidea. La mayor remodelación que se produce en la respuesta tipo 2 es la responsable del fracaso de tratamiento que se da en estos pacientes [1].

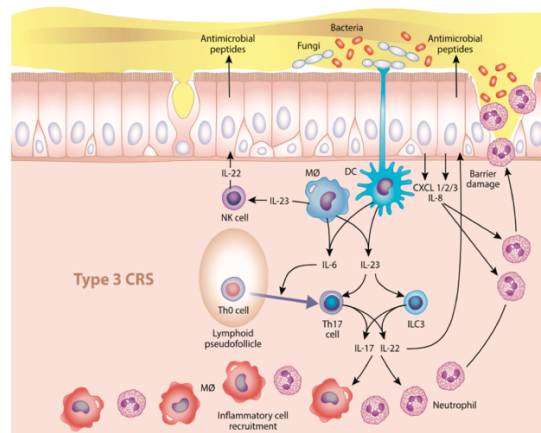


Figura 3 Esquema de la respuesta inmune tipo 3 en RSC. En este tipo de inflamación las células ILC3 y linfocitos Th17 son esenciales. El grado de remodelación tisular es variable, estando producido por los neutrófilos principalmente. La formación de pólipos es mucho menos frecuente que en el tipo 2 [1].

El remodelado epitelial se produce tras esta inflamación, incluyendo fibrosis, edema polipoideo, depósito de fibrina y fallo de la barrera epitelial, lo que a su vez, provoca mayor inflamación y se mantiene así, un mecanismo de retroalimentación positiva. Es entonces cuando se hace patente el fenotipo que caracteriza a cada paciente [9, 17]. El conocimiento de las vías alteradas permite hacer tratamientos dirigidos a cada caso [5, 6].

Tradicionalmente la RSC se clasificaba según la presencia o ausencia de pólipos, teniendo que ser éstos bilaterales y endoscópicamente visibles mediante la endoscopia en el meato medio [19].

La EPOS 2020, sin embargo, propone clasificar la patología según los siguientes esquemas [1]:

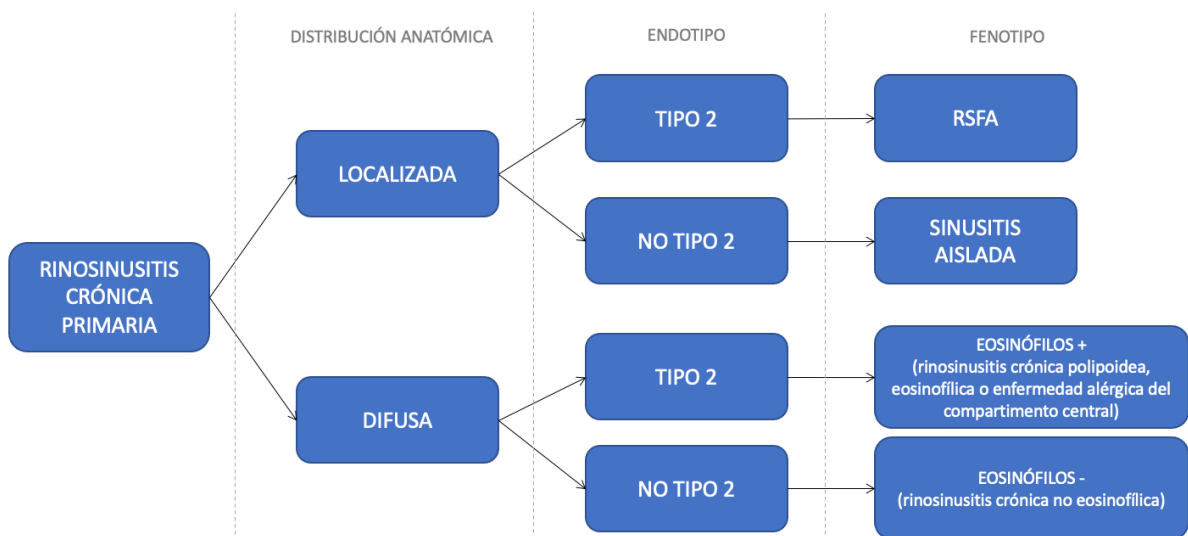


Figura 4 Clasificación rinosinusitis crónica primaria [1].

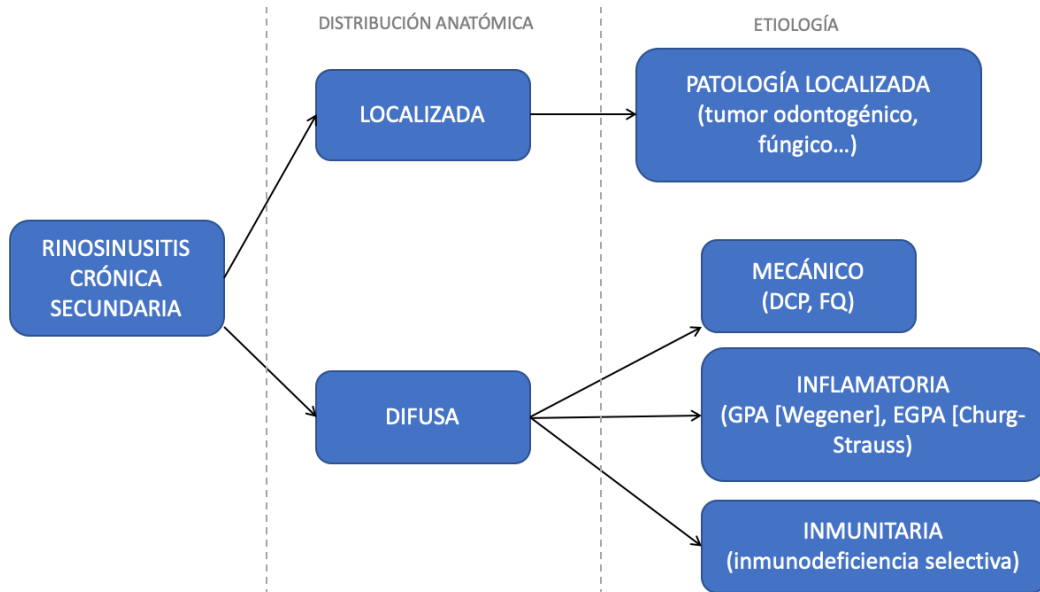


Figura 5 Clasificación rinosinusitis crónica secundaria ^[1].

La RSC primaria es aquella que no está producida por una enfermedad subyacente, al contrario de lo que ocurre en la secundaria. Ambas se dividen en localizada o difusa según la distribución anatómica, afectando la localizada a una única área (por ejemplo, el seno maxilar) y la difusa a la totalidad de la mucosa. Tanto la localizada como la difusa primaria se subdividen a su vez en función del endotipo, en tipo 2 o no tipo 2.

TIPO 2	NO TIPO 2
<ul style="list-style-type: none"> Principal síntoma: pérdida de olfato u obstrucción/bloqueo EREA y/o asma Atopia Endoscopia: pólipos, mucina eosinófila Laboratorio: ↑ IgE y eosinofilia 	<ul style="list-style-type: none"> Principal síntoma: secreción nasal o dolor facial Menos asma Menos atopia Endoscopia: purulenta Laboratorio: N IgE y no eosinofilia

Figura 6 Clasificación de los endotipos de la RSC primaria ^[1]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la RSC se realiza mediante la definición mencionada en el apartado “concepto”, con la clínica y pruebas radiológicas, endoscopia y/o TC.

Respecto a los cuatro síntomas cardinales, el más frecuente es la obstrucción nasal (81-95%), seguido de dolor/presión facial (70-85%), secreción nasal (51-83%) y pérdida de olfato (61-69%) [4, 15].

Para la completa valoración de las fosas nasales se debe realizar una **endoscopia nasal**, ya que con la rinoscopia sólo se visualiza el tercio anterior de las cavidades. Se recomienda llevar a cabo la técnica con el endoscopio rígido porque con el flexible la calidad de las imágenes suele disminuir. En ella se puede observar la presencia de mucosa inflamada, edema, secreción mucopurulenta o pólipos [4, 20]. Los hallazgos obtenidos en la endoscopia se relacionan con los de la TC [4, 9, 17]. La escala para evaluar el tamaño de los pólipos según su tamaño y extensión es la propuesta por Lindholt (*Anexo 3*) [9].

En relación con el resto de las técnicas de imagen, la radiografía simple no se recomienda por su escasa precisión, siendo la **TC sin contraste** el estudio de elección para el diagnóstico de rinosinusitis crónica [4]. Este estudio se debe indicar en pacientes que cumplen los criterios clínicos, tras el fallo del tratamiento médico en pacientes con síntomas continuos y endoscopia normal, y previamente a una cirugía. Su realización temprana, además, resulta más coste-efectiva. Nuevas técnicas como el TC multidetector, hacen que disminuya la radiación a la que se expone el paciente [3, 9, 17].

Para cuantificar los hallazgos obtenidos en la TC se utiliza el sistema Lund-Mackay (LMS) (*Anexo 4*), basándose en el grado de opacificación de los senos maxilar, etmoides, frontal y esfenoidal (siendo 0 nada, 1 parcial y 2 totalmente opacificado) y complejo osteomeatal (0 o 2) dando un máximo de 24 puntos o 12 por cada lado. Un $LMS \leq 2$ tiene un alto valor predictivo negativo, mientras que un valor de ≥ 5 tiene un valor predictivo positivo excelente. El grado obtenido de neoosteogénesis tiene implicaciones pronósticas. En cambio, la extensión de la enfermedad no se ve relacionada con éste, pero sí con los resultados en la calidad de vida postquirúrgica [8, 9].

Más de un 40% de los pacientes que presentan síntomas pueden tener una TC y endoscopia normales, siendo la pérdida de olfato el único que se correlaciona con el resultado de imagen [1]. Sin embargo, el grado de inflamación sí se asocia con los hallazgos radiológicos [9]. Cabe mencionar que la TC y la endoscopia son herramientas muy útiles para detectar anomalías anatómicas de cara a una posible cirugía, ambas de carácter obligatorio [3, 17].

La pérdida de **olfato** tiene una presentación clínica muy heterogénea, y el aumento de su pérdida y su menor fluctuación conllevan una mayor gravedad de la RSC (según la evaluación realizada con las pruebas de imagen). Es por ello por lo que se considera el síntoma guía para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes ^[17]. Las alteraciones obtenidas en los test cuantitativos respaldan, además, la valoración subjetiva de hiposmia realizada con la Escala Visual Analógica (EVA) (*Anexo 5*). Entre los test objetivos como el UPSIT, *Sniffin' Sticks* o BAST-24, el más utilizado es este último al ofrecer una elevada exactitud en el estudio de alteraciones del olfato ^[9].

Como ya se ha comentado, el abordaje de la pérdida de olfato también debe incluir la realización de una endoscopia rígida para determinar las causas. Si el nivel subjetivo no se corresponde con los hallazgos endoscópicos se debe descartar un tumor nasosinusal o de base de cráneo, siendo necesaria la realización de una resonancia magnética ^[17].

La **resonancia magnética** (RNM) también muestra buena correlación con el TC, estando indicada en caso de no mejoría a pesar de un correcto tratamiento o ante la sospecha de complicaciones, neoplasias o rinosinusitis fúngica invasiva, o estudio de extensión de la pérdida de olfato ^[20]. Debe plantearse como primera prueba para el diagnóstico diferencial de tumores de partes blandas, pudiéndose combinar con una biopsia incisional guiada por endoscopia para obtener una mayor especificidad y sensibilidad ^[17].

Existen otras técnicas como test de alergias, flujo de aire nasal, biopsias, analíticas, estudios microbiológicos, prueba de aclaramiento mucociliar, medición del NO nasal, test del sudor o espirometría, que serían de utilidad para realizar el diagnóstico de las entidades que se encuentran entre los factores asociados ^[9].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En primer lugar, se deben tener en cuenta la rinosinusitis alérgica y no alérgica cuya sintomatología puede confundirse con la de la RSC. No obstante, la TC y endoscopia no muestran los cambios inflamatorios propios de esta última entidad como la obstrucción del complejo osteomeatal ^[17].

En segundo lugar, respecto a la pérdida de olfato, la causa más frecuente en el contexto otorrinolaringológico es la RSC. La RSC con pólipos se asocia más gravemente y con mayor frecuencia a esta condición. Este síntoma dentro de dicha patología se caracteriza por la

fluctuación, disociación entre la olfacción ortonasal y retronasal y remisión con corticosteroides [9, 20].

En tercer lugar, debemos tener en cuenta el dolor facial, que se presenta con mayor intensidad en pacientes con RSC sin pólipos. Suele asociarse a otros síntomas, por lo que su aparición aislada no se debe tratar quirúrgicamente como primera opción. Se recomienda la endoscopia nasal cuando el dolor es el síntoma principal por tener un alto valor predictivo negativo. Las cefaleas primarias pueden asociar síntomas rinológicos, pero presentan característicamente mayores puntuaciones en el área dolorosa que en la rinológica [17].

En cuarto lugar, ante una exacerbación, debemos considerar algunas patologías cíclicas que cursan con síntomas rinológicos, como la migraña, ya que se pueden confundir con exacerbaciones agudas. En estas situaciones se debe tener en cuenta la historia del paciente para poder discriminar correctamente [17].

Por último, en caso de encontrarse formaciones polipoideas en una fosa nasal, siempre se debe descartar la posibilidad de un proceso neoplásico teniendo en cuenta los datos clínicos y anatomopatológicos. Las pruebas de imagen deben preceder a la biopsia en caso de poliposis unilateral alta o con aspecto vascular. Entre las posibles lesiones se encuentran [9,17]:

- » **Pólipo antrocoanal o de Killian:** se presenta en jóvenes como una masa blanda gelatinosa originada en el seno maxilar que crece hacia la coana. Para su diagnóstico es necesaria la endoscopia nasal y el TC, y su tratamiento se realiza con cirugía endoscópica.
- » **Pólipos esfenococales y etmoidococales:** originados en la pared del seno esfenoidal y etmoidal migran a través del ostium hacia la coana.
- » **Variantes anatómicas como la neumatización del cornete medio o concha bullosa:** se diferencia por la consistencia ósea en la palpación de la lesión y la imagen característica del TC.
- » **Infecciones crónicas nasosinusales** como la tuberculosis.
- » **Procesos neoplásicos en la infancia:**
 - Rabdomyosarcoma: son los sarcomas más frecuentes en los niños y suelen tener afectación ocular. Su tratamiento se basa en quimioterapia y radioterapia.
 - Nasoangiofibroma: es una lesión benigna con comportamiento agresivo local que se presenta en varones niños/adolescentes con epistaxis y una masa vascular multilobulada en el cavum confirmada por TC/RNM.

- Encefalocele/meningocele: aumentan con la maniobra de Valsalva y pueden ser pulsátiles. En la RNM sagital se puede observar un trayecto fistuloso.
 - Quiste dermoide: es un tumor benigno de crecimiento lento que en la RM muestra un aspecto similar a la grasa o a líquido en función de su predominio dermoide o epidermoide.
 - Hemangioma: puede ser capilar o cavernoso y no siempre tiene contenido vascular.
- » **Procesos neoplásicos en los adultos:**
- Papiloma invertido: aparece en varones mayores de 40 años como una masa en la pared lateral nasal friable y vascularizada con un aspecto más papilar que los pólipos. A pesar de ser un tumor benigno puede tener características malignas en las técnicas de imagen.
 - Estesioneuroblastoma olfatorio: es un tumor raro de características polipoideas en el techo de la fosa nasal que cursa con dolor, anosmia, epistaxis y/o adenopatías cervicales. En la RNM se observan imágenes quísticas en el borde intracraneal.
 - Condrosarcoma: suele presentarse en la línea media y en el TC muestra imágenes con calcificaciones centrales, curvilíneas e irregulares muy características.
 - Cordoma: más frecuente entre los 30 y 50 años. Sus síntomas principales son cefalea, alteraciones visuales, dolor facial, hipoacusia, acúfenos y vértigo. Se origina en la nasofaringe y crece hacia la base del cráneo, tronco cerebral y estructuras neurovasculares.
 - Linfoma: aparece como una masa necrótica gris amarillenta en el septum o en línea media del paladar.
 - Teratoma: está formado por diferentes tejidos, incluso ectópicos para las cavidades nasales.
 - Melanoma: se muestra a modo de masa polipoidea benigna o con invasión a estructuras benignas en pacientes entre 50 y 80 años. A pesar de no ser patognomónico, en la RNM presenta característicamente una señal intensa en T1 sin contraste y capta muy bien el gadolinio por el hecho de estar muy vascularizado.

GRAVEDAD

La evaluación de la gravedad resulta de gran importancia por sus posteriores implicaciones pronósticas y terapéuticas.

En primer lugar, se puede determinar de manera subjetiva mediante la escala visual analógica (EVA) preguntando al paciente cuánta incomodidad le produce la patología. Los resultados son

medidos de 0 a 10, siendo 0 el mínimo y 10 el máximo. Una puntuación mayor de 5 supone una gran afectación de la calidad de vida de los pacientes ^[9].

- Leve: EVA 0-3 (bien controlados)
- Moderada: EVA > 3-7 (parcialmente controlados)
- Grave: EVA > 7-10 (no controlados)

En segundo lugar, existen cuestionarios de calidad de vida objetivos para evaluar la patología, siendo el SNOT-22 (sino-nasal outcome test) el único validado para la rinosinusitis (*Anexo 6*). Se trata de un cuestionario que consta de 22 ítems, específico de la enfermedad, que mide la calidad de vida de los pacientes con RSC evaluando síntomas nasales, paranasales, psicológicos y relacionados con el sueño. El grado de EVA se correlaciona con el SNOT-22 ^[7,9].

COMPLICACIONES

- » **Mucocele:** se trata de una lesión quística originada por la obstrucción del drenaje de un seno paranasal que da lugar a la retención de exudado en su interior. Suelen ser unilaterales y de crecimiento lento. La mayoría de ellos se localizan en la región frontoetmoidal (86%), presentando síntomas orbitarios como exoftalmos o diplopía. El diagnóstico se confirma con una TC que muestra una lesión de paredes lisas que llena un seno expandido con adelgazamiento óseo, pudiendo recurrir a la RNM si existen dudas. El tratamiento se basa en la marsupialización que es el procedimiento quirúrgico para el drenaje de un quiste ^[18,19].
- » **Osteítis:** se considera una parte del proceso fisiopatológico más que una complicación. Suele aparecer en las paredes de los senos maxilar y etmoidal, siendo más problemática clínicamente la zona frontal y esfenoidal. La gravedad de la osteítis se relaciona con la extensión de la enfermedad, la duración de los síntomas y la cirugía previa pero no con el dolor facial ^[17-19].
- » **Erosión ósea:** es el proceso inverso a la osteítis que se observa en las formas más agresivas de RSC con poliposis nasal. Aparece con mayor frecuencia en la zona etmoidal pudiendo llegar a comprometer el contenido orbitario y el sistema nasolacrimal dando clínica de epífora ^[19].
- » **Metaplasia ósea:** aparece más frecuentemente en la cavidad nasal pudiendo llegar a producir un enorme efecto masa de aspecto benigno en la TC. Para distinguirlo de un proceso neoplásico se puede llegar a requerir abordaje quirúrgico ^[19].

- » **Neuropatía óptica:** es una complicación rara y con presentaciones muy heterogéneas. Suele aparecer en RSC con afectación esfenoidal o etmoidal posterior. La mejoría óptica se puede prevenir con una descompresión de emergencia en aquellos pacientes en los que la pérdida visual es parcial, sin embargo, aquellos que ya presentan ceguera la recuperación es rara ^[19].

TRATAMIENTO

El tratamiento de la RSC se debe hacer de forma escalonada, basándose en la gravedad de la enfermedad cuya medición se realiza con la EVA ^[7].

El tratamiento médico de la rinosinusitis crónica incluye la utilización de glucocorticoides inhalados (GCIN) como beclometasona, mometasona, fluticasona, budesonida y triamcinolona. Éstos deben ser pautados de forma continua, prolongada y a dosis altas para conseguir una mayor eficacia, sin existir superioridad entre los principios activos ^[3, 4, 9, 17].

Asociados a éstos se pueden administrar glucocorticoides orales de corta duración (prednisona, metilprednisolona o deflazacort) durante 2-4 semanas para reducir la congestión nasal y el tamaño de los pólipos en los pacientes sin adecuado control ^[3, 4, 9, 17].

Otras opciones dentro del abordaje médico incluyen la utilización de antileucotrienos como montelukast (sobretudo en alérgicos y EREA) y antibióticos, como la claritromicina en caso de pacientes no alérgicos ^[3, 9].

La cirugía se recomienda cuando el tratamiento médico no consigue el adecuado control de la enfermedad, siendo necesarios posteriormente GCIN para la prevención de las recidivas ^[3, 4].

En los pacientes que presentan un mal control de la enfermedad, se puede recurrir a tratamientos con anticuerpos monoclonales, como omalizumab (anti-IgE), mepolizumab, reslizumab (anti-IL5) y dupilumab (anti-IL4-R α), en función de sus características fisiopatológicas ^[3, 17].

La mejoría viene definida por un descenso en un escalón de gravedad, en caso de moderada o grave, y de la puntuación EVA en la RSC leve ^[7].

El presente protocolo tiene como población diana el Departamento de salud del Hospital General Universitario de Castellón y como usuarios objetivo aquellos pacientes adultos con rinosinusitis crónica cuyo centro de referencia sea dicho hospital.

OBJETIVOS

GENERALES

- Redactar un protocolo de tratamiento de la rinosinusitis crónica del adulto para el Departamento de Salud de Castellón con el fin de estandarizar su manejo en los diferentes niveles asistenciales.
- Facilitar el correcto abordaje de los pacientes en atención primaria.
- Lograr la correcta derivación de aquellos pacientes que necesiten tratamiento especializado desde los centros de atención primaria.

ESPECÍFICOS

- Establecer la definición de rinosinusitis crónica del adulto para su correcta diferenciación con otras entidades (rinosinusitis aguda, infantil y difícil de tratar).
- Ofrecer una visión general de su fisiopatología y comorbilidades para posteriormente comprender su actual clasificación.
- Determinar los criterios de indicación de pruebas complementarias para el correcto diagnóstico de la entidad y sus complicaciones.
- Realizar una revisión de los distintos tratamientos actuales y su indicación en los diferentes supuestos clínicos.
- Concretar el seguimiento de los pacientes para la evaluación de su patología.

PROCESO DE ELABORACIÓN

PREGUNTAS CLÍNICAS

Previamente a la realización del presente protocolo, nos planteamos las siguientes preguntas clínicas.

Preguntas referentes a la bibliografía

- ¿Existen guías de práctica clínica, así como protocolos asistenciales sobre el abordaje terapéutico de la rinosinusitis crónica? ¿Están dichas publicaciones actualizadas y basadas en la mejor evidencia disponible? ¿Son aplicables a nuestra población diana?
- ¿Existen revisiones sistemáticas y revisiones de síntesis sobre el manejo de la rinosinusitis crónica? ¿Están dichas publicaciones actualizadas y basadas en la mejor evidencia disponible? ¿Son aplicables a nuestra población diana?

Preguntas referentes al protocolo

- ¿Cómo se debe diagnosticar a un paciente de rinosinusitis crónica y qué pruebas complementarias se deben llevar a cabo?
- ¿De qué herramientas disponemos para medir la gravedad de la patología?
- ¿Cómo se debe iniciar el tratamiento de los pacientes y cuál debe ser el método de escalada terapéutica?
- ¿Existe evidencia sobre los tratamientos médicos más utilizados? Y en ese caso, ¿Tienen todos la misma eficacia para el control de la patología?
- ¿El endotipo/fenotipo de los pacientes tiene influencia sobre la elección del tratamiento?
- ¿Cuándo y en qué condiciones se debe iniciar el régimen de terapia biológica? ¿Existe evidencia sobre su utilización en la rinosinusitis crónica?
- ¿En qué momento está indicada la realización de cirugía endoscópica? Y cuando lo está, ¿Qué tratamientos médicos pueden optimizar sus resultados?

Posteriormente a la formulación de las preguntas expuestas, se decidió realizar una búsqueda bibliográfica para fundamentar las respuestas.

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para la elaboración de este protocolo se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica intensiva que comenzó en octubre de 2020. Se realizó una revisión en las principales bases de datos seleccionando los estudios más aptos para la realización de nuestro protocolo.

Por un lado, los criterios de inclusión comunes a toda búsqueda fueron idioma del documento inglés o español, publicación en los últimos 5 años y diseño de guía de práctica clínica, revisión sistemática, metaanálisis o ensayo clínico. Por otro, se excluyeron aquellos artículos que no reunían las características previamente mencionadas y que no abordaban la cuestión del tratamiento ni hacían referencia a nuestra población a estudio.

Guías de práctica clínica

En primer lugar, se consultaron algunas guías de práctica clínica como el “Documento de Consenso sobre la Poliposis Nasal” de la SEAIC-SEORL, el proyecto POLINA ^[9] y la guía GEMA ^[7]. Además, se realizaron búsquedas en sociedades científicas como la Sociedad de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) y la Sociedad Española de Otorrinolaringología (SEORL).

Seguidamente, se realizaron búsquedas en los principales buscadores:

- Guía salud: no se encontró ningún resultado con el término “rinosinusitis”.
- International Guideline Library (GIN): sólo apareció un resultado con la fórmula “chronic rhinosinusitis”, no considerado válido para el trabajo.
- NICE: se realizó una búsqueda simple con “rhinosinusitis” y se obtuvieron 3 resultados, los cuales no resultaban útiles para el protocolo.
- PubMed: se inició la búsqueda con los términos MeSH “(“Chronic Disease”[Mesh]) AND “Rhinitis/therapy”[Mesh]) AND “Sinusitis/therapy”[Mesh]) AND “Nasal Polyps/therapy”[Mesh]” encontrándose un único resultado ^[1], el cual ha supuesto la base para la realización de nuestro protocolo.

Revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos

Por un lado, se realizó una búsqueda sobre los aspectos generales de la patología. Ésta se llevó a cabo en PubMed con las palabras clave (“Chronic Disease”[Mesh]) AND “Rhinitis/diagnosis”[Mesh]) AND “Sinusitis/diagnosis”[Mesh]) AND “Nasal Polyps/diagnosis”[Mesh] encontrándose dos revisiones aptas para el trabajo ^[3, 4]. Por otro lado, se consultó la web de la SEORL para obtener más información sobre la patología en el territorio nacional ^[2]. Por último, se incluyeron varias revisiones sistemáticas útiles para el protocolo derivadas de estas búsquedas, así como artículos relacionados y bibliografía asociada a los hallazgos ^[10-20].

» **ANTIBIÓTICOS**

Para la investigación se disponía en las bases de datos de un gran número de artículos sobre el fármaco.

- Epistemonikos: se realizó una búsqueda simple con los términos “antibiotics in chronic rinosinusitis” de la que se obtuvo una revisión sistemática ^[23].
- Cochrane: se aplicaron los términos MeSH (((("Chronic Disease"[Mesh]) AND "Rhinitis/drug therapy"[Mesh]) AND "Sinusitis/drug therapy"[Mesh])) AND "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] para la búsqueda, seleccionando un único resultado ^[22].

» **GCIN**

- Cochrane: se emplearon los términos MeSH (((("Chronic Disease"[Mesh]) AND "Rhinitis/drug therapy"[Mesh]) AND "Sinusitis/drug therapy"[Mesh]) AND "Steroids"[Mesh]. De los resultados obtenidos se seleccionaron dos revisiones sistemáticas ^[24, 25].
- Pubmed: Por un lado, se realizó la búsqueda con la fórmula (((("Chronic Disease"[Mesh]) AND ("Rhinitis/drug therapy"[Mesh] OR "Rhinitis/surgery"[Mesh])) AND ("Sinusitis/drug therapy"[Mesh] OR "Sinusitis/surgery"[Mesh])) AND "Treatment Outcome"[Mesh]) AND "Adrenal Cortex Hormones/therapeutic use"[Mesh]. De entre todos los resultados obtenidos se optó por un determinado ensayo clínico ^[26]. Por otro lado, se emplearon los términos (((("Chronic Disease"[Mesh])) AND "Rhinitis/drug therapy"[Mesh]) AND "Sinusitis/drug therapy"[Mesh]) AND "Nasal Polyps/drug therapy"[Mesh]) AND "Drug Implants/therapeutic use"[Mesh] encontrándose un único ensayo clínico que cumplía los criterios de inclusión previamente descritos ^[30].

» **GCO**

- Cochrane: se inició la investigación con los términos MeSH (((("Chronic Disease"[Mesh]) AND "Rhinitis"[Mesh]) AND "Sinusitis"[Mesh]) AND "Nasal Polyps"[Mesh]) AND "Steroids"[Mesh]) AND "Administration, Oral"[Mesh]. De ella se extrajeron dos revisiones sistemáticas útiles para el protocolo ^[31, 32].
- Pubmed: se realizó una búsqueda con las palabras clave (((("Chronic Disease"[Mesh]) AND "Rhinitis/therapy"[Mesh]) AND "Sinusitis/therapy"[Mesh]) AND ("Nasal Polyps/surgery"[Mesh] OR "Nasal Polyps/therapy"[Mesh])) AND "Steroids/administration and dosage"[Mesh]) AND "Administration, Oral"[Mesh]. De ella se obtuvieron 3 resultados, dos de ellos ya conocidos de la base de datos previa, que fueron válidos para el estudio del fármaco ^[31, 32, 33].

» **LAVADOS SALINOS**

- Cochrane: se emplearon las palabras claves “((((("Chronic Disease"[Mesh]) AND "Rhinitis"[Mesh]) AND "Sinusitis"[Mesh]) AND "Nasal Polyps"[Mesh]) AND "Sodium Chloride"[Mesh]) AND "Administration, Intranasal"[Mesh]”. Entre las encontradas se seleccionó una revisión sistemática apropiada para este protocolo ^[27].
- PubMed: se realizó la búsqueda (((("Chronic Disease"[Mesh]) AND "Rhinitis"[Mesh]) AND "Sinusitis"[Mesh]) AND "Saline Solution"[Mesh]) AND "Administration, Intranasal"[Mesh] de la que se seleccionó una revisión ^[28]. De los artículos relacionados, se eligió un ensayo clínico centrado en un aspecto más concreto del fármaco ^[29].

» **ANTIISTAMÍNICOS**

- Pubmed: se obtuvo un resultado con los términos “(("Rhinitis, Allergic/drug therapy"[Mesh]) AND "Sinusitis/drug therapy"[Mesh]) AND "Histamine Antagonists/therapeutic use"[Mesh]” ^[34].

» **TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS**

En primer lugar, se consultó el consenso llevado a cabo por la asociación EUFOREA ^[5]. Seguidamente se revisaron las principales bases de datos:

- Cochrane Library: con la fórmula (((("Chronic Disease"[Mesh]) AND "Rhinitis"[Mesh]) AND "Sinusitis"[Mesh]) AND "Nasal Polyps"[Mesh]) AND "Biological Products/therapeutic use"[Mesh] se encontró una revisión sistemática ^[36].
- Epistemonikos: bajo la búsqueda simple “monoclonal antibodies drug therapy” se seleccionó una revisión sistemática ^[6].
- PubMed: se introdujeron los términos “((((("Chronic Disease"[Mesh]) AND "Rhinitis"[Mesh]) AND "Sinusitis"[Mesh]) AND "Nasal Polyps"[Mesh]) AND "Antibodies, Monoclonal, Humanized/therapeutic use"[Mesh]” de los que se obtuvieron cinco artículos que resultaban útiles ^[35, 37, 39-41]. Además, se empleó uno de los artículos relacionados que se proponían ^[38].

» **CIRUGÍA**

- Epistemonikos: se realizó una búsqueda simple con los términos “surgery on chronic rhinosinusitis”. De ella se obtuvieron tres revisiones sistemáticas ^[42-44].

Libros de consulta

Para asentar las bases de la cirugía endoscópica de la patología nasosinusal se consultó el libro “Avances, límites y retos de la cirugía endoscópica nasosinusal” del Dr. Darío Morais, 2012 ^[8]. Finalmente, se revisó el Curso de Poliposis Nasal realizado en 2015 por parte de la SEORL.

FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Las recomendaciones realizadas en el protocolo se han formulado en base a la lectura sistemática de la bibliografía encontrada, fundamentalmente del Consenso EPOS 2020 sobre rinosinusitis y pólipos nasales, puesto que sintetiza toda la información sobre el tema a tratar. Para ello, se han empleado el programa de lectura crítica CASPe para las revisiones sistemáticas y la evaluación AGREE para las guías de práctica clínica.

Las recomendaciones detalladas en el protocolo han sido expuestas según la mejor evidencia disponible y tienen como objetivo ser una herramienta útil para la toma de decisiones en el manejo de los pacientes con rinosinusitis crónica. Para su redacción se ha seguido la jerarquización propuesta por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia (CEBM) de Oxford (*Anexo 7*) ^[21].

VALIDACIÓN

El presente protocolo será expuesto y revisado en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón. Asimismo, se presentará a los Servicios de Alergología y Farmacia del mismo hospital antes de su puesta en marcha.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe financiación externa. Los autores declaran no existir conflicto de intereses en la elaboración de las recomendaciones del protocolo.

TRATAMIENTOS EN LA RINOSINUSITIS CRÓNICA

ANTIBIOTERAPIA PROLONGADA

Se considera una pauta de antibioterapia prolongada aquella que se mantiene más de cuatro semanas. El tiempo necesario para obtener un efecto significativo se ha establecido en 6-8 semanas, apareciendo una mejoría a partir de los 3 meses que se prolonga hasta 12 meses ^[22].

La evidencia disponible muestra que la utilización de macrólidos a largo plazo en pacientes con RSC mejora los parámetros endoscópicos y de imagen en la TC ^[23]. Sin embargo, el nivel de evidencia para su empleo es bajo dado que los estudios actuales presentan una gran heterogeneidad en cuanto a dosis y duración del tratamiento (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación C*) ^[22, 23]. Por otra parte, se han estudiado una serie de condiciones en las que sí existe mejoría con su prescripción, demostrándose una efectividad superior con la claritromicina sobre la eritromicina. Los resultados son más patentes en pacientes sin pólipos -debido a sus características fisiopatológicas-, con la administración de dosis media de antibiótico y una duración de la pauta de al menos 24 semanas.

Se consideran predictores de buena respuesta aquellos pacientes con inflamación tipo 1 que presentan las siguientes características ^[1]:

- Bajos niveles de eosinofilia.
- Bajos niveles de IgE.
- Ausencia de respuesta a corticoides.
- Ausencia de remodelado.
- Ausencia de asma concomitante, síntomas cutáneos u oculares.

La mayoría de los efectos adversos comunicados fueron despreciables excepto un posible mayor riesgo de infarto a corto plazo ^[22]. Este último se encuentra respaldado por la evidencia observacional previa, pero los datos no se muestran estadísticamente significativos, por lo que se podría deber a un sesgo de selección de los pacientes. La limitada dimensión de los estudios hace necesaria una mayor investigación de los efectos secundarios a largo plazo.

GLUCOCORTICOIDES INTRANASALES

Los glucocorticoides suponen un pilar básico en el tratamiento de la rinosinusitis crónica de los adultos y así lo respalda la evidencia científica.

Su administración reduce los síntomas, sobre todo la obstrucción nasal y la rinorrea con un nivel de evidencia moderado (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación B*)^[25]. Los pacientes con pólipos se pueden beneficiar con su uso al disminuir la inflamación y posterior remodelación de la mucosa junto con el tamaño de los pólipos. En cuanto a la mejoría en la calidad de vida existe poca literatura y ésta muestra un nivel de evidencia muy bajo (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación D*)^[25]. A pesar de ello, producen una mejoría de los síntomas nasales y de la calidad de vida, siendo más patentes los resultados clínicos que los obtenidos en la puntuación SNOT-22^[1].

No existen evidencias para sugerir la utilización de un glucocorticoide u otro^[24]. En lo referente a la dosis, los artículos expresan que las dosis altas presentan una eficacia similar a las bajas (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación C*)^[24], no obstante, sí dan lugar a una mayor aparición de efectos secundarios (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación B*)^[24].

La utilización de glucocorticoides intranasales ofrece mayor beneficio que los orales al presentar menos efectos adversos, particularmente en la interacción con el eje hipotálamo-hipofisario. En concreto, la eficacia con la utilización de nebulizadores al aumentar la dosis administrada es superior a la obtenida con inhaladores, al proporcionar una distribución más amplia del fármaco y mayor volumen de suministro intranasal (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación C*)^[25].

Este tratamiento es el único que ha mostrado mejorías en los resultados endoscópicos si se aplica en el periodo preoperatorio (*nivel de evidencia 1a grado de recomendación A*)^[1].

Tras la realización de la cirugía, la prescripción de glucocorticoides resulta beneficiosa para prevenir la recurrencia de los pólipos, obteniéndose mejores resultados con la irrigación nasal que con los aerosoles^[26]. Además, la utilización de implantes sinusales durante 3 meses de furoato de mometasona es útil en aquellos pacientes con poliposis recurrente al optimizar los parámetros de la enfermedad y disminuir la necesidad de nuevas intervenciones^[30].

La mayoría de los efectos secundarios notificados son de gravedad leve a moderada^[1]. El principal es la epistaxis con un nivel de evidencia alto (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación A*)^[24, 25]. Muchos pacientes la toleran adecuadamente y la continuación del tratamiento es segura, aunque puede llegar a repercutir en su adherencia^[24]. La irritación local puede ser otro de los efectos adversos, pero presenta un nivel de evidencia bajo (*nivel de*

evidencia 1a, grado de recomendación C) [25]. Por último, su efecto no modifica la presión intraocular ni la opacidad del cristalino [1].

GLUCOCORTICOIDES ORALES

En el tratamiento médico, el uso de glucocorticoides orales a corto plazo -durante 2 o 3 semanas- resulta beneficioso para la calidad de vida y el grado de severidad de los síntomas (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación C*) [32]. Sin embargo, con su uso a largo plazo -6 meses- éstos se mantienen estables sin presentar cambios significativos [32]. Asimismo, su empleo junto con antibióticos o GCIN muestra una mejoría en la sintomatología y tamaño de los pólipos (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación C o D*) [31].

Con el empleo de ciclos cortos pueden aparecer efectos secundarios como un aumento del insomnio o alteraciones gastrointestinales siendo dudosa la alteración del estado anímico (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación C*) [32]. A nivel sistémico los glucocorticoides orales pueden disminuir los niveles de cortisol sérico y aumentar la incidencia de efectos secundarios generales [9].

En el preoperatorio, su administración consigue mejorías disminuyendo el tiempo de intervención y la pérdida de sangre. Por contra, en el postoperatorio los pacientes con RSC con pólipos no obtienen mayores puntuaciones en la EVA y SNOT-22 a corto plazo con su utilización (*nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A*) [33]. A pesar de ello, sí se observan cambios favorables en los parámetros endoscópicos de pacientes con RSC primaria difusa tipo 2 a los 3 meses tras la cirugía [33]. La dosis y duración óptimas todavía no han sido establecidas y son necesarios más estudios.

LAVADOS SALINOS

Los lavados salinos juegan un papel importante en el tratamiento médico de los pacientes con RSC.

La utilización de soluciones hipertónicas mejora el aclaramiento mucociliar y los síntomas de obstrucción nasal, rinorrea, tos y cefalea en comparación a las soluciones isotónicas [28]. La aparición de efectos secundarios es excepcional, aunque, con la utilización de soluciones hipertónicas algunos pacientes refieren un aumento de la irritación nasal [28]. Es por ello por lo que se recomiendan las soluciones isotónicas o Ringer lactato [1].

Respecto al modo y frecuencia de administración son necesarios más estudios que evidencien y cuantifiquen su beneficio ^[28] al no existir hasta el momento, datos suficientes que avalen que la utilización de gran volumen resulta más eficaz que un aerosol nasal ^[1].

Tras la cirugía endoscópica, la utilización de lavados salinos con un gran volumen, baja presión y gravedad-dependiente mejora los síntomas, principalmente disminuye la rinorrea posterior. En este sentido, se prefiere la utilización de Ringer lactato a los sueros isotónicos e hipertónicos ^[29].

Además, la adición de hialuronato sódico hace que se optimicen los resultados endoscópicos y se acelere la recuperación de la mucosa nasal por una cicatrización más rápida de las heridas y una disminución en la formación de costras. Con ello se consigue un alivio significativo de los síntomas cuantificados mediante el SNOT-22 y la EVA. El empleo conjunto de xilitol colabora también en la obtención de mejores puntuaciones en el SNOT-22 y la EVA ^[1].

Todos los beneficios previamente mencionados se obtienen con la administración de los lavados salinos en el postoperatorio temprano, especialmente en los primeros 3 meses (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación C*) ^[27].

ANTIISTAMÍNICOS

La literatura actual no permite establecer recomendaciones sólidas acerca del uso de antihistamínicos en pacientes con RSC. Por un lado, la existencia de estudios que evalúan su utilización es muy limitada. Por otro, los artículos que consideran la atopía como factor de riesgo para el desarrollo de la RSC son contradictorios.

Dado que los antihistamínicos de primera generación no son efectivos en el tratamiento de la rinosinusitis, los de segunda generación deben ser los de elección por su poder antiinflamatorio y ausencia de efectos secundarios ^[34].

Con el empleo de antihistamínicos no se obtiene una mejoría de los síntomas a excepción de la obstrucción nasal. Su utilización, sin embargo, puede mostrarse beneficiosa en pacientes con rinitis alérgica y rinosinusitis aguda (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación D*) ^[34]. Por último, los antihistamínicos no tienen repercusión sobre el tamaño del pólipo nasal ^[1].

TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

Los tratamientos biológicos están dirigidos a aquellos pacientes en los que fracasen los regímenes habituales. El mecanismo de acción de estas terapias implica la inhibición de múltiples componentes de la cascada inflamatoria, iniciada por el bloqueo de una única diana ^[5, 6].

Los estudios revelan que su empleo reduce el tamaño de los pólipos, pero todavía no se dispone de datos sólidos sobre su efectividad a la hora de prevenir o disminuir la necesidad quirúrgica. Además, las investigaciones disponibles tienen una evidencia limitada dado que constan de un pequeño tamaño muestral, diferencias en la metodología y fallos en el análisis de los biomarcadores, lo que puede conllevar a la aparición de sesgos ^[5, 6].

La selección de los pacientes candidatos al tratamiento con Ac monoclonales, y exclusión de aquellos poco respondedores, da como resultado un aumento en el beneficio obtenido ^[6].

Por un lado, los criterios de inclusión para su empleo son:

Presencia de pólipos bilaterales en pacientes que han sido intervenidos con cirugía endoscópica o en aquellos que su realización haya estado contraindicada

+ 3 de los siguientes criterios:

Evidencia de inflamación tipo 2	Presencia de ≥ 10 eosinófilos/cga; o ≥ 250 eosinófilos en sangre; o IgE total ≥ 100
Necesidad o contraindicación de corticosteroides sistémicos	≥ 2 ciclos por año; o curso prolongado (> 3 meses) a dosis bajas
Gran deterioro de la calidad de vida	SNOT-22 ≥ 40
Pérdida significativa de olfato	Anosmia en test del olfato (la puntuación depende del test empleado)
Diagnóstico comórbido de asma	Asma que requiere de GC inhalados regularmente

Figura 7 Criterios de inclusión para el empleo de tratamientos biológicos ^[1]

Desafortunadamente, estos criterios son muy amplios y poco específicos al no incluir la diversidad presente en las vías inflamatorias, por lo que las terapias dirigidas actualmente, presentan limitaciones ^[6].

Por otro lado, se han establecido los siguientes criterios de exclusión ^[5]:

- RSC sin pólipos y sin inflamación de tipo 2.
- Fibrosis quística.
- Poliposis unilateral.
- Mucoceles.
- Contraindicaciones para la utilización de biológicos, por ejemplo, pacientes con inmunodeficiencias.
- Factores relacionados con los pacientes, por ejemplo, pacientes malos cumplidores.

Por último, para definir la respuesta a las terapias biológicas se deben tener en cuenta las siguientes directrices ^[5]:

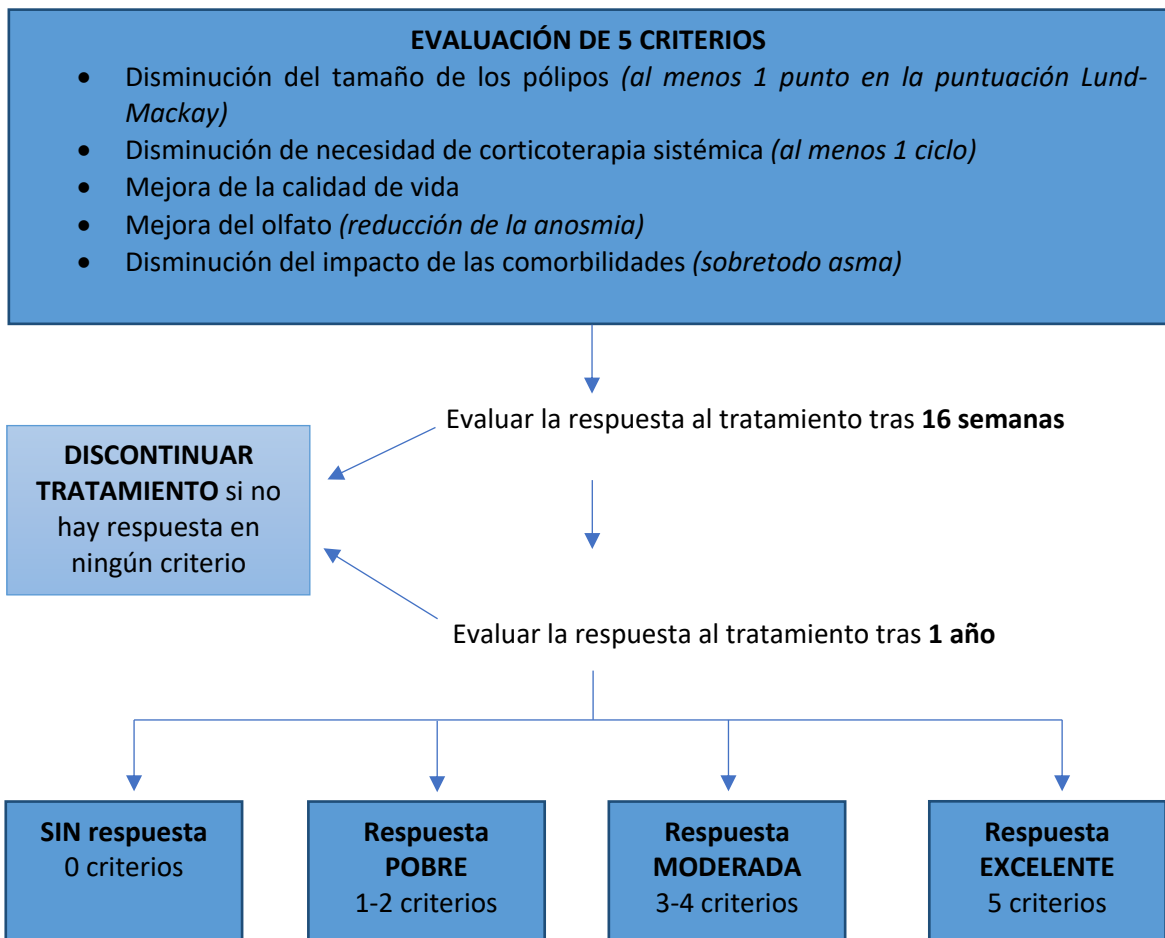


Figura 8 Criterios de respuesta terapéutica a los tratamientos biológicos ^[5].

El alto coste de estos fármacos debe ser considerado a la hora de seleccionarlos como tratamiento en los pacientes con RSC con pólipos, con la dificultad asociada de no existir estudios que evalúen el coste-efectividad de los Ac monoclonales en esta patología ^[37].

En conclusión, para obtener el máximo beneficio, la selección de pacientes candidatos para este tipo de tratamientos debe realizarse de forma muy estricta a través de la medición de los biomarcadores. El empleo de dupilumab puede resultar más ventajoso al dirigirse a dos citosinas implicadas en la inflamación tipo 2 al mismo tiempo.

En el futuro se estudiarán otros biomarcadores, como la periostina, cuyos niveles se han visto correlacionados con la respuesta a antiinflamatorios para la RSC con pólipos nasales ^[37].

Omalizumab

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal que tiene efecto antiinflamatorio e inductor de la apoptosis de los eosinófilos al disminuir la IgE (inmunoglobulina E) libre mediante su unión con la región Fc de la IgE ^[6, 35]. Su acción antiinflamatoria se consigue mediante la reducción de IL-13, IL-33, IL-25 y TSLP (linfopoyetina estromal tímica) ^[6].

Los estudios realizados con este tratamiento presentan un muy bajo grado de evidencia, que no permite justificar recomendaciones firmes. Asimismo, las investigaciones no reflejan claras mejorías en el tamaño de los pólipos, calidad de vida y síntomas nasales (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación D*) ^[35, 36]. Sin embargo, esta terapia sí reduce la severidad de los pólipos en pacientes con RSC con asma severa concomitante, siendo una buena opción para esta patología ^[37-39].

Los pacientes con EREA presentan mayores concentraciones de IgE en los tejidos, por lo que este fármaco cobra gran importancia en el tratamiento del asma y la poliposis nasosinusal ^[39].

Pueden aparecer efectos adversos, siendo los más frecuentes el resfriado común (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación B*) ^[35] y las reacciones anafilácticas ^[37, 38]. Además, también presentan un riesgo aumentado de malignización (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación C*) ^[37, 38].

En cuanto a la patología a estudio, el omalizumab puede ser una alternativa para los pacientes con RSC con pólipos y asma concomitante o pacientes con recurrencia de pólipos tras la cirugía

con niveles elevados de IgE. A pesar de sus buenos resultados no se pueden establecer conclusiones definitivas para determinar la efectividad de la terapia anti-IgE en estos pacientes porque no existen estudios sobre el coste-efectividad ni sobre su seguridad ^[37].

Mepolizumab

El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo la actividad de la IL-5 mediante el bloqueo de su unión con el eosinófilo, reduciendo así su producción y supervivencia. Su acción consigue una disminución en el número de eosinófilos en la mucosa bronquial de pacientes asmáticos y de las células progenitoras de eosinófilos en la mucosa nasal. En cuanto a la degranulación de los eosinófilos, los estudios no muestran resultados esclarecedores. Por último, este fármaco no tiene acción sobre los linfocitos T, neutrófilos, mastocitos, basófilos y macrófagos ^[6].

La disminución de la eosinofilia y su inflamación asociada hace que el tamaño de los pólipos nasales disminuya, especialmente en pacientes con asma concomitante ^[38].

Una revisión sistemática muestra que el mepolizumab puede mejorar la calidad de vida general y más concretamente de la enfermedad con un nivel bajo de evidencia (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación C*) ^[36]. En cuanto a la mejoría de los pólipos nasales, reducción de la necesidad de cirugía tras su administración y diferencia en la severidad del resto de la sintomatología, la evidencia es muy baja (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación D*) ^[36, 39], por lo que no se pueden extraer conclusiones sólidas. En los pacientes con EREA, este fármaco mejora la puntuación obtenida en el SNOT-22 y la congestión nasal ^[39].

Respecto a los efectos secundarios, los más frecuentes son la hipersensibilidad y la anafilaxia ^[38] sin existir un riesgo aumentado de nasofaringitis ^[36]. Por otra parte, el riesgo de aparición de efectos adversos graves presenta un muy bajo nivel de evidencia (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación D*) ^[36] y muy raramente, pueden aparecer enfermedades oportunistas como herpes zóster o infecciones por helmintos ^[38].

Por último, en comparación con el omalizumab los estudios no ofrecen datos de superioridad ya que éstos se han realizado de forma individualizada con cada fármaco ^[37].

Dupilumab

Dupilumab es el único Ac monoclonal que ha sido aprobado para el tratamiento de la RSC. Su modo de acción es bloquear el dominio extracelular de IL-4R α , al que se unen IL-4 e IL-13. Sin embargo, solo disminuye la concentración de esta última ^[6]. Además, también disminuye la secreción nasal de eotaxina-4, proteína catiónica eosinófila e IgE total. Todo ello da como resultado la restauración del sistema inmune, disminución de la inflamación tipo 2 y la concentración de citosinas inflamatorias de la mucosa nasosinusal, permitiendo la restauración de la mucosa ^[6].

Los estudios existentes, con un nivel de evidencia alto, muestran una mejoría en la severidad de la sintomatología de la enfermedad (disminución de la puntuación SNOT-22) y de los hallazgos en la TC (determinado con Lund-Mackay) (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación A*) ^[6, 36, 38-41]. Más concretamente, el beneficio sobre la opacificación de los senos se obtiene tras 16 semanas de tratamiento ^[41] y su efecto es similar al obtenido con la cirugía seguida de 6 meses de GCIN cuantificado con la disminución del SNOT-22 ^[40].

Por otro lado, con una evidencia moderada, su uso mejora la severidad de los síntomas (medido con la escala EVA), disminuye la necesidad de cirugía (actual o futura) y aumenta la calidad de vida general (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación B*) ^[6, 36, 38-41].

Su administración en los pacientes con EREA difícil de tratar mejora significativamente la sintomatología respiratoria, tanto de vías altas como bajas ^[39].

El restablecimiento del sentido del olfato o gusto se consigue con la disminución de la opacificación de los senos, lo que sugiere que se encuentran asociadas (*nivel de evidencia 1b, grado de recomendación B/C*) ^[41]. Estos síntomas afectan muy negativamente a los pacientes, por lo que su recuperación supone una mejoría en la calidad de vida llegando a aumentar la productividad y vitalidad ^[40].

Por último, la aparición de efectos adversos es limitada, sin encontrarse diferencias en el riesgo de nasofaringitis, epistaxis, cefalea o irritación de la zona de inyección ^[36]. A pesar de ello, se ha observado una mayor incidencia de conjuntivitis en pacientes con dermatitis atópica sin mostrarse en aquellos asmáticos o con RSC con pólipos ^[1].

CIRUGÍA

El tratamiento quirúrgico está indicado en aquellos pacientes en los que fracasa el tratamiento médico adecuado ^[8, 44] aunque no existen unos criterios bien definidos para establecer el momento exacto ^[1].

La decisión de operar sólo se debe tomar en pacientes sintomáticos, con excepción de aquellos que presentan complicaciones. Las recomendaciones para su realización son ^[1]:

- RSC con pólipos no complicada con una puntuación Lund-Mackay ≥ 1 habiendo administrado previamente tratamiento con GCIN durante 8 semanas y GCO en ciclo corto con una puntuación del SNOT-22 posterior ≥ 20 .
- RSC sin pólipos no complicada con una puntuación Lund-Mackay ≥ 1 habiendo administrado previamente tratamiento con GCIN durante 8 semanas junto con un ciclo corto de ATB sistémico o ATB sistémico prolongado a dosis bajas, con una puntuación posterior del SNOT-22 ≥ 20 .

Estos criterios suponen el umbral mínimo para someterse a cirugía, sin ser un criterio obligatorio.

Las guías de práctica clínica proponen la utilización de GCIN y lavados salinos en primer lugar como tratamiento postoperatorio debido al alto nivel de evidencia (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación A*) de los estudios ^[1].

Es importante el control del sangrado, coagulopatías y enfermedades sistémicas mediante GCIN y ATB de amplio espectro durante 7 días previos a la intervención ^[8]. También es necesaria la realización de una TC para la valoración espacial y anatómica. Para la identificación de situaciones de alto riesgo puede resultar útil el acrónimo CLOSE:

- C** de *Cribiform Plate* (lámina cribiforme). Se debe valorar la profundidad y asimetría para descartar alteraciones en la base anterior del cráneo.
- L** Lámina papirácea. Debe ser examinada para descartar protrusión de la grasa orbitaria hacia el etmoides o seno maxilar.
- O** Onodi. Se trata de una celda a nivel etmoidal posterior que puede contactar con el nervio óptico y arteria carótida interna, exponiéndolas a lesión en los procedimientos quirúrgicos.

- S | *Sphenoid and Skull base* (esfenoides y base de cráneo). Debe examinarse en busca de dehiscencia del hueso que recubre el nervio óptico y la arteria carótida.
- E | (anterior) *Ethmoidal artery*. Se debe evaluar la posición de la arteria etmoidea anterior y posterior en relación con la base del cráneo.

Figura 9 Acrónimo CLOSE en la valoración preoperatoria ^[8].

La técnica más empleada es la resección de los pólipos, seguida de una etmoidectomía anterior y posterior y una antrostomía maxilar con unciformectomía ^[8]. Una cirugía endoscópica extensa (que incluye apertura de los senos frontal y esfenoidal) presenta menos recurrencias a largo plazo, siendo los resultados más visibles a los 5 años ^[1]. La técnica anestésica recomendada es la TIVA (anestesia total intravenosa) y la posición del paciente en anti-Trendelenberg para disminuir la pérdida sanguínea (*nivel de evidencia 1a, grado de recomendación B*) ^[1, 8].

La cirugía mejora la puntuación obtenida en el cuestionario SNOT-22 y sobretodo la calidad de vida en los 6 meses posteriores a la intervención, siendo mayor su efecto en pacientes con pólipos, si se realiza de forma temprana y en pacientes con elevada gravedad (SNOT-22 > 20) ^[42]. La mejoría del olfato se observa en la mitad de los pacientes, y la recuperación completa en un tercio de ellos ^[42].

El tratamiento postquirúrgico recomendado son los lavados salinos y los glucocorticoides intranasales pudiendo recurrir también a la administración oral si fuera necesaria. Se disminuyen así los síntomas y las puntuaciones endoscópicas postcirugía. Además, la adición de sustancias como Ringer lactato o anfotericina B a los lavados puede resultar positiva, si bien sus beneficios son similares a los de las soluciones isotónicas exclusivamente ^[43].

La epistaxis y la formación excesiva de costras pueden presentarse desde los primeros días del postoperatorio, mientras que la lateralización del cornete medio, infección o formación de sinequias tienden a aparecer en las semanas posteriores. El desbridamiento y limpieza de las costras, lavados con solución salina y el tratamiento tópico nasal con corticoides a largo plazo puede evitar las complicaciones y la aparición de recurrencias a largo plazo ^[8].

Por último, la cirugía de revisión ocurre en < 20% de los pacientes ^[8], siendo mayor en aquellos con EREA, RSFA, asma e historia quirúrgica nasal previa ^[1]. Su seguimiento y control permite disminuir la indicación de dichas operaciones.

A modo de resumen se detallan los tratamientos con su nivel de evidencia y recomendaciones en la siguiente tabla:

TRATAMIENTO	NIVEL DE EVIDENCIA	RECOMENDACIONES
ANTIBIOTERAPIA PROLONGADA	1a (-)	Su uso mejora los resultados endoscópicos y de imagen (TC) con limitado nivel de evidencia.
GLUCOCORTICOIDES INTRANASALES	1a	Suponen la base del tratamiento al disminuir los síntomas y gravedad, siendo mayor el efecto en pacientes con pólipos nasales. Tras la cirugía su utilización disminuye la recurrencia. Sus efectos secundarios son bien tolerados.
GLUCOCORTICOIDES ORALES	1a	La utilización de pautas cortas en combinación con el tratamiento médico mejora la gravedad en aquellos pacientes con inadecuado control de su patología. Su mayor inconveniente son los efectos secundarios sistémicos que produce.
LAVADOS SALINOS	1a	Su uso disminuye la sintomatología, más concretamente las soluciones isotónicas o Ringer lactato, con pocos efectos secundarios.
ANTIISTAMÍNICOS	1b	No se pueden establecer recomendaciones sólidas sobre su uso.
ANTI-IgE (Omalizumab)	1b	Su modo de acción lo convierte en un fármaco beneficioso para pacientes con asma grave concomitante.

ANTI-IL5 (Mepolizumab)	1b	A pesar de que los estudios no permiten extraer conclusiones sólidas sobre su uso, puede disminuir los síntomas, gravedad y necesidad de cirugía de la RSC. Resulta más beneficioso en pacientes con asma concomitante.
ANTI-IL4/IL13 (IL-4 receptor α) (Dupilumab)	1a	Es el único anticuerpo monoclonal aprobado para la rinosinusitis crónica. Su uso resulta beneficioso en la mejoría de la sintomatología y hallazgos de imagen de los pacientes.
CIRUGÍA	1a	Se recomienda cuando ha fracasado el tratamiento médico, siendo el estado basal del paciente el que determina la magnitud de los efectos obtenidos.

PROTOCOLO

En primer lugar, en **ATENCIÓN PRIMARIA** se establecerá el diagnóstico de rinosinusitis crónica ante todo paciente que cumpla los criterios diagnósticos clínicos de rinosinusitis crónica (dos o más síntomas, uno de ellos obstrucción o secreción nasal (anterior o posterior), asociado o no a dolor/presión facial y/o reducción o pérdida de olfato).

A este nivel se debe hacer un seguimiento del paciente para comprobar el buen control de la patología. El tratamiento disponible incluye los lavados salinos y GCIN junto con la instrucción en las técnicas de uso. En estos pacientes se deben evitar los antibióticos y abordar las comorbilidades y los factores tratables. La evaluación de la respuesta se debe hacer a las 6-12 semanas. En caso de presentar mejora, se realizará un seguimiento. En el supuesto contrario, se remitirá a atención especializada para una valoración más exhaustiva.

Además, se deben tener en cuenta los síntomas de alarma, detallados en la *figura 11*, cuya aparición hace necesaria la remisión inmediata de los pacientes a atención especializada.

En un paciente derivado al servicio de otorrinolaringología (**ATENCIÓN ESPECIALIZADA**), inicialmente se deben abordar los factores tratables y comorbilidades. Para ello es importante elaborar una buena historia clínica y exploración física otorrinolaringológica completa antes de realizar la endoscopia nasal. Con ésta podremos caracterizar la patología según la distribución anatómica en localizada, difusa o iniciar el despistaje de otras entidades.

Por una parte, la endoscopia nasal puede revelar una **RSC localizada**, que debe validarse con un TC. Éste será de carácter urgente si existe sospecha de tumor. Con los resultados de dicha prueba se puede confirmar el diagnóstico de RSC localizada, en cuyo caso se consideraría el abordaje quirúrgico. En caso contrario, habría que complementar el estudio, por ejemplo, con una biopsia en caso de sospecha de malignidad o reconsiderar otras patologías, revisando de nuevo la historia clínica del paciente.

Por otra, ante una **RSC difusa** se debe descartar primeramente una RSC secundaria, en la que encontraríamos sangrados/costras, dolor severo, pérdida de tejido o afectación de otros órganos. Como exámenes complementarios para determinar la causa se pueden realizar serologías, TC, derivación a otros especialistas o considerar la toma de biopsias para filiar la causa del cuadro.

En caso contrario se clasificaría como RSC primaria, iniciando el tratamiento médico con corticoides nasales y lavados salinos, y contemplando la administración de corticoides orales si fuera preciso. Todo ello constituye la terapia médica apropiada (TMA). Tras 6-12 semanas se evalúa al paciente y si presenta mejoría, se continúa el mismo tratamiento. Por el contrario, de no evidenciarse dicha mejoría clínica, deben indicarse otros estudios como TC, pruebas cutáneas alérgicas (*skin-prick test*), pruebas de laboratorio y reconsiderar los factores tratables. En función de los resultados obtenidos se etiqueta al paciente según el endotipo tipo 2 o no tipo 2.

En el primer supuesto (*tipo 2*), el abordaje se basa en la optimización del tratamiento médico pudiendo añadir o no corticoides orales o plantear cirugía endoscópica. A las 6-12 semanas se vuelve a reevaluar el estado del paciente. Si el paciente presenta mejoría, se vuelve a instaurar la TMA. En caso contrario, se podría considerar el tratamiento con biológicos, terapia de desensibilización de la aspirina en pacientes con EREA, disminución progresiva de corticoides orales o cirugía de revisión.

En los pacientes con inflamación tipo 2 que cumplan el perfil de paciente joven, con atopia, asma, procedente de un clima cálido y húmedo con un *skin-prick test* positivo para hongos, se debe descartar la rinosinusitis fúngica alérgica, cuyo manejo se especifica en la *figura 11*.

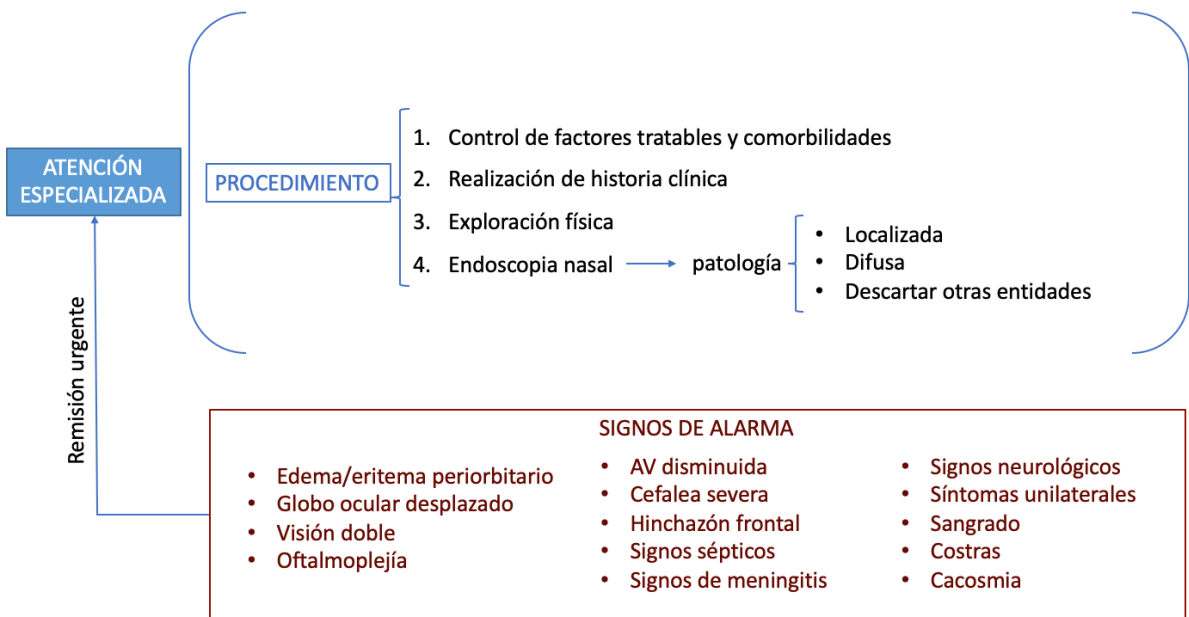
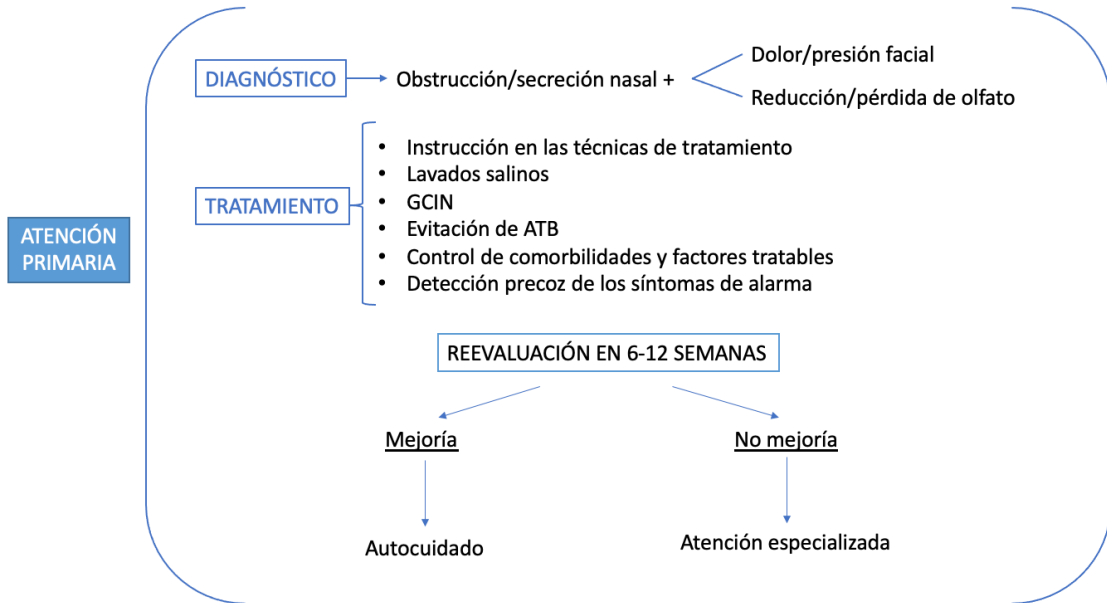
Por otro lado, en la *no tipo 2* el tratamiento consiste en la optimización del tratamiento médico con la posibilidad de valorar la adición de un antibiótico de pauta prolongada o cirugía endoscópica. Si tras 6-12 semanas la mejoría no es significativa se valoraría la prescripción de lavados salinos más especializados, pauta de antibióticos prolongados o cirugía de revisión. Si transcurrido ese periodo se obtienen resultados beneficiosos, se instauraría la TMA. Como investigaciones adicionales se puede replantear en estos pacientes la existencia de RSC difusa secundaria causada por entidades como la vasculitis o alteraciones en la inmunidad.

Para evaluar el grado de control de los pacientes se utilizan los siguientes criterios:

	CONTROLADA <i>(todos los criterios)</i>	PARCIALMENTE CONTROLADA <i>(al menos 1 síntoma presente)</i>	NO CONTROLADA <i>(≥ 3 síntomas)</i>
Obstrucción nasal	No presente ¹	Presente la mayoría de los días de la semana ²	Presente la mayoría de los días de la semana ²
Rinorrea anterior / posterior	Poca y mucosa ¹	Mucopurulenta la mayoría de los días de la semana ²	Mucopurulenta la mayoría de los días de la semana ²
Dolor/presión facial	No presente ¹	Presente la mayoría de los días de la semana ²	Presente la mayoría de los días de la semana ²
Olfato	Normal o levemente disminuido ¹	Dañado ²	Dañado ²
Alteraciones del sueño o fatiga	No presente ¹	Presente ²	Presente ²
Rinoscopia (si está disponible)	Mucosa sana o casi sana	Mucosa dañada ³	Mucosa dañada ³
Tratamiento de rescate (en los últimos 6 meses)	No necesario	Necesidad de 1 dosis de rescate	Los síntomas persisten a pesar del tratamiento de rescate

Figura 10 Criterios para la evaluación del control de la patología ^[1].

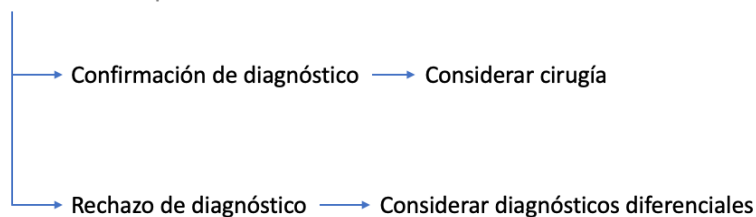
¹ EVA ≤ 5; ² EVA ≥ 5; ³ Mostrando pólipos, secreción mucopurulenta o mucosa inflamada



1. LOCALIZADA

Realización TC

*Urgente si existe sospecha de tumor



2. DIFUSA

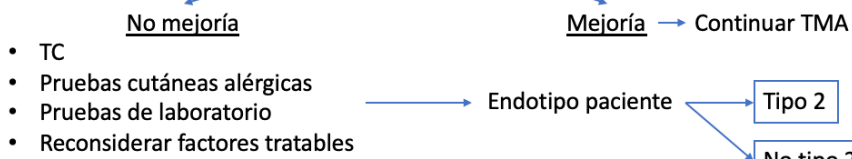
2.a. SECUNDARIA

- Sangrado/costras
- Dolor severo
- Pérdida de tejido
- Afectación de otros órganos

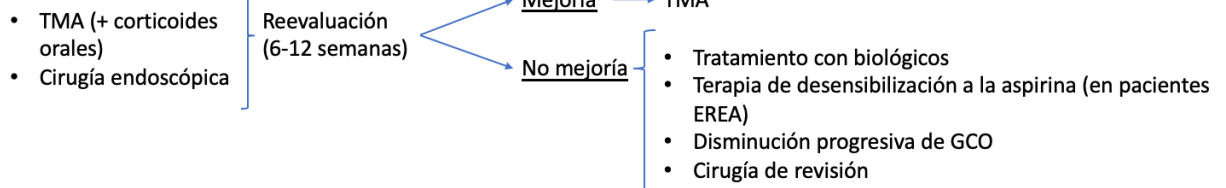
2.b. PRIMARIA

- TMA
- Corticoides nasales (+ orales)
 - Lavados salinos

REEVALUACIÓN EN 6-12 SEMANAS



TIPO 2

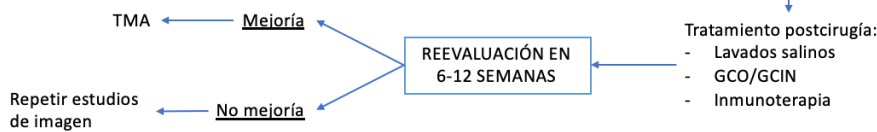


- Paciente:
- Joven
 - Atopia
 - Asma
 - Clima cálido y húmedo
 - Skin-prick + para hongos

- Descartar RS fúngica alérgica
- RNM de senos con contraste
 - GCO preoperatorios

Cirugía endoscópica de senos

- Cirugía amplia
- Cultivo de hongos
- Estudios histopatológicos



NO TIPO 2

- TMA +
 - Valoración de ATB de pauta prolongada
 - Cirugía endoscópica

REEVALUACIÓN EN 6-12 SEMANAS

Mejoría

TMA

No mejoría

- Lavados salinos especializados
- ATB de pauta prolongada
- Cirugía de revisión

REEVALUACIÓN EN 6-12 SEMANAS

Mejoría

TMA

No mejoría

- Reconsiderar RSC difusa secundaria:
- Vasculitis
 - Alteración de la inmunidad

Figura 11 Esquema del manejo de los pacientes con RSC.

ANEXOS

ANEXO 1. ABREVIATURAS

- Ac-ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
- AERD: aspirin-exacerbated respiratory disease
- AINES: antiinflamatorios no esteroideos
- ATB: antibiótico
- BAST-24: Barcelona Smell test 24
- CEBM: centro de medicina basada en la evidencia
- CGA: campo de gran aumento
- CRS: Chronic rinosinusitis
- CT: computed tomography
- DCP: Discinesia ciliar primaria
- EGPA: granulomatosis eosinofílica con poliangéitis
- ENT: ear-nose-throat
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- EPOS: European Position paper on Rhinosinusitis and Nasal polyps
- EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina
- EUFOREA: European Forum for Research and Education in Allergy and Airway diseases
- EVA: escala visual analógica
- FQ: fibrosis quística
- GCIN: glucocorticoides intranasales
- GCO: glucocorticoides orales
- GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma
- GIN: Guidelines International Network
- GPA: poliangéitis granulomatosa
- ID: inmunodeficiencia
- IgA: inmunoglobulina A
- IgE: inmunoglobulina E
- IL-13: interleukina 13
- IL-17A: interleukina 17A
- IL-22: interleukina 22
- IL-25: interleukina 25
- IL-33: interleukina 33
- IL-4: interleukina 4
- IL-4R α : interleukina 4R α
- IL-5: interleukina 5
- ILC1: célula linfoide innata 1
- ILC2: célula linfoide innata 2
- ILC3: célula linfoide innata 3
- INF γ : interferón γ
- LMS: Lund-Mackay score
- NICE: National Institute for Health and Care Excellence
- NO: óxido nítrico
- PR3: proteinasa 3
- RNM: resonancia magnética
- RSA: rinosinusitis aguda
- RSC: rinosinusitis crónica
- RSFA: rinosinusitis fúngica alérgica
- SEAIC: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica
- SEORL: Sociedad Española de Otorrinolaringología
- SNOT-22: Sino-Nasal Outcome Test 22
- T-PA: activador tisular del plasminógeno
- TC: tomografía computarizada

- TIVA: anestesia total intravenosa
- TMA: terapia médica apropiada
- TSLP: thymic stromal lymphopietin (linfopoyetina estromal tímica)
- UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test

ANEXO 2

a. Proceso de implantación

El protocolo será presentado en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón. Para su puesta en marcha también se requiere la colaboración de los servicios de Alergología y Farmacia de dicho hospital para estructurar cada una de las intervenciones. Una vez formulado, se expondrá ante la Comisión de Calidad del Hospital para solicitar su aprobación y pasar a formar parte de la base de datos de dicha entidad.

b. Proceso de monitoreo y evaluación

Los tiempos de monitorización se exponen en el protocolo y tienen como fin el buen control de la patología de los pacientes y éxito del mismo.

Los datos que se deben analizar son:

- Grado de obstrucción nasal
- Grado de rinorrea anterior/posterior
- Grado de dolor/presión facial
- Olfato
- Alteraciones del sueño o fatiga
- Endoscopia
- Necesidad de tratamiento de rescate

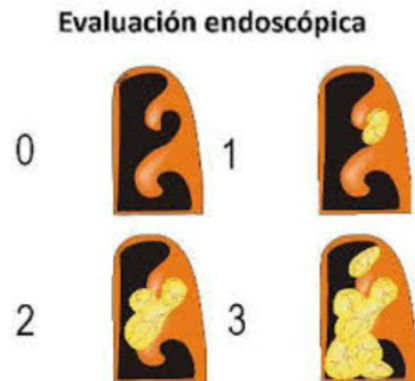
c. Proceso de actualización del protocolo

El protocolo vigente deberá ser reexaminado en un periodo de dos años por una comisión de médicos del servicio de Otorrinolaringología con el fin de realizar una nueva búsqueda bibliográfica para comprobar la existencia de recomendaciones actualizadas de los tratamientos propuestos. En caso de encontrarse, se reemplazarán en base a la mejor evidencia disponible.

Tras dicha revisión, será el equipo quien establecerá una nueva fecha de revisión del protocolo.

ANEXO 3. ESCALA LINDHOLT ^[9]

0	Ausencia de pólipos.
1	Poliposis leve: pólipos de tamaño pequeño que no llegan al lomo del cornete inferior.
2	Poliposis moderada: pólipos de tamaño medio que están entre el borde más craneal y caudal del cornete inferior.
3	Poliposis masiva: pólipos que gran tamaño que rebasan el borde inferior del cornete inferior.


ANEXO 4. ESCALA LUND-MACKAY ^[9]

ESTRUCTURA AFECTADA	IZQUIERDA	DERECHA
<i>Seno maxilar</i>	0/1/2	0/1/2
<i>Laberinto etmoidal anterior</i>	0/1/2	0/1/2
<i>Laberinto etmoidal posterior</i>	0/1/2	0/1/2
<i>Seno esfenoideas</i>	0/1/2	0/1/2
<i>Seno frontal</i>	0/1/2	0/1/2
<i>Complejo ostiomeatal</i>	0/2	0/2
TOTAL	De 0 a 12	De 0 a 12

0 = sin opacidad; 1 = opacidad parcial; 2 = opacidad completa

ANEXO 5. ESCALA EVA

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
LEVE			MODERADO				GRAVE			

ANEXO 6. CUESTIONARIO SNOT-22

NOMBRE:

FECHA

A continuación, encontrará una lista de síntomas y consecuencias sociales y emocionales en relación a su trastorno nasal. Nos gustaría saber más sobre estos problemas y le agradeceríamos

respondiera a las siguientes preguntas en la medida de su capacidad. No hay respuestas correctas o incorrectas, y solo usted puede proporcionarnos esta información. Por favor califique sus problemas en base a como han sido durante las últimas dos semanas. Gracias por su colaboración.

Teniendo en cuenta la gravedad y la frecuencia con que usted experimenta el problema, por favor califique cada uno de los puntos a continuación marcando con un círculo el número que se corresponde con la "gravedad/severidad" de su problema:

	Ningún problema	Problema muy leve	Problema leve	Problema moderado	Problema grave/severo	El problema ha llegado al máximo de su gravedad	Los 5 síntomas que más afectan su salud o calidad de vida
1. Necesidad de sonarse la nariz	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
2. Congestión/obstrucción nasal	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
3. Estornudos	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
4. Secreción nasal continua	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
5. Tos	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
6. Sensación de moco que cae por la parte posterior de la garganta	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
7. Secreción nasal espesa	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
8. Sensación de oído taponado	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
9. Mareos	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
10. Dolor de oídos	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
11. Dolor/presión facial	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
12. Alteraciones del gusto/olfato	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>

13. Dificultad para quedarse dormido	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
14. Se despierta durante la noche	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
15. Dormir mal por la noche	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
16. Se despierta cansado	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
17. Fatiga o cansancio	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
18. Disminución en el rendimiento/productividad	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
19. Disminución en la concentración	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
20. Frustrado/inquieto/irritable	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
21. Triste	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
22. Avergonzado	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>

Por favor debe marcar los 5 síntomas o problemas que mas afectan su salud:

ANEXO 7. NIVELES DE EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES ^[21]

RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA	CONCEPTO
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad.
	1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho.
	1c	Práctica clínica (todos o ninguno) (*).
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes con homogeneidad.
	2b	Estudios de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad (**).
	2c	Outcomes research (***), estudios ecológicos.
	3a	Revisión sistemática de estudios (con homogeneidad) de casos y controles.

	3b	Estudios de casos y controles.
C	4	Series de casos, estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad (****)
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso, ni en “principios fundamentales” (*****)

Se debe añadir un signo menos (-) para indicar que el nivel de evidencia no es concluyente si:

- Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza amplio y no estadísticamente significativo
- Revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa.

(*) Cuando todos los pacientes mueren antes de que un determinado tratamiento esté disponible, y con él algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con él no muere ninguno.

(**) Por ejemplo, con seguimiento inferior al 80%

(***) El término *outcomes reserarch* hace referencia a estudios de cohortes de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben.

(****) Estudio de cohortes: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas y/o sin seguimiento completo y suficientemente prolongado. Estudio de casos y controles: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas.

(*****) El término *first principles* hace referencia a la adopción de determinada práctica clínica basada en principios fisiopatológicos.

Significado de los grados de recomendación:

- A: extremadamente recomendable.
- B: recomendación favorable.
- C: recomendación favorable pero no concluyente.
- D: ni se recomienda ni se desaprueba.

DECLARACIÓN DE INTERESES

Los participantes en la elaboración del presente protocolo declaran no tener intereses particulares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 February;58(29):1-481.
2. Chapurin N., Pynnonen M.A., Roberts R., Schulz K., Shin J.J., Witsell D.L., et al. CHEER National Study of Chronic Rhinosinusitis Practice Patterns: Disease Comorbidities and Factors Associated with Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 April;156(4):751-56.
3. Stevens W.W., Schleimer R.P., Kern R.C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *The J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 July;4(4):565-72.
4. Sedaghat A.R., School H.M. Chronic Rhinosinusitis. *Am Fam Physician*. 2017 October;96(8):500-506.
5. Fokkens W.J., Lund V., Bachert C., Mullol J., Bjermer L., Bousquet J., et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019 December;74(12):2312-19.
6. Walter S., Ho J., Alvarado R., Rimmer J., Campbell R., Kalish L., et al. Effect of monoclonal antibody drug therapy on mucosal biomarkers in airway disease: A systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2020 November;50(11):1212-22.
7. Alobid I., Álvarez C., Blanco M., Ferreira J., García G., Gómez A., et al. GEMA 5.0. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzán 5; 2020.
8. Morais D. Avances, límites y retos de la cirugía endoscópica nasosinusal. Madrid: Amplifon; 2012.
9. Alobid I., Antón E., Armengot M., Chao J., Colás C., del Cuvillo A., et al. SEAIC-SEORL. Consensus Document on Nasal Polyposis. POLINA Project. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(Suppl 1):1-58.
10. Philpott C.M., Erskine S., Hopkins C., Kumar N., Anari S., Kara N., et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respir Res*. 2018 June;19(1):129.
11. Chakrabarti A., Denning D.W., Ferguson B.J., Ponikau J., Buzina W., Kita H., et al. Fungal rhinosinusitis: A categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope*. 2009 September;119(9):1809-18.
12. Schwitzguébel A.J.P, Jandus P., Lacroix J.S., Seebach J.D., Harr T. Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 December;136(6):1523-31.

13. Guan W., Peng Y., Zi X., Tan K.S., He T., Zhong N., et al. Motile Ciliary Disorders in Chronic Airway Inflammatory Diseases: Critical Target for Interventions. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018 September;18(9):48.
14. Kohanski M.A., Reh D.D. Granulomatous Diseases and Chronic Sinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2013 May;27(Suppl 1):S39-41.
15. Hirsch A.G., Stewart W.F., Sundaresan A.S., Young A.J., Kennedy T.L., Scott Greene J., et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy.* 2017 February;72(2):274-81.
16. Hoggard M., Mackenzie B.W., Kain R., Taylor M.W., Biswas K., Douglas R.G. Chronic rhinosinusitis and the evolving understanding of microbial ecology in chronic inflammatory mucosal disease. *Clin Microbiol Rev.* 2016 November;30(1):321-48.
17. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H., Smith T.L., Alt J.A., Baroody F.M., et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis. *Int Forum Allergy rhinol.* 2016 February;6(S1):S22-S209.
18. Carr T.F. Complications of sinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2016 July;30(4):241-45.
19. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F., et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology.* 2012 March;50(23):1-329.
20. Hummel T., Whitcroft K.L., Andrews P., Altundag A., Cinghi C., Costanzo R.M., et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology.* 2016 January;56(1):1-30.
21. Manterola C., Asenjo-Lobos C., Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev chil infectol.* 2014 December;31(6):705-18.
22. Head K., Chong L.Y., Piromchai P., Hopkins C., Philpott C., Schilder A.G.M., et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 April;4:C011994.
23. Shen S., Lou H., Wang C., Zhang L. Macrolide antibiotics in the treatment of chronic rhinosinusitis: evidence from a meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2018 October;10(10):5913-23.
24. Chong L.Y., Head K., Hopkins C., Philpott C., Burton M.J., Schilder A.G.M. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 April;4:CD011993.
25. Chong L.Y., Head K., Hopkins C., Philpott C., Schilder A.G.M., Burton M.J. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 April;4:CD011996.
26. Harvey R.J., Snidvongs K., Kalish L.H., Oakley G.M., Sacks R. Corticosteroid nasal irrigations are more effective than simple sprays in a randomized double-blinded placebo-controlled

- trial for chronic rhinosinusitis after sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018 April;8(4):461-70.
27. Chong L.Y., Head K., Hopkins C., Philpott C., Glew S., Scadding G., et al. Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 April;4:CD011995.
 28. Casale M., Moffa A., Cassano M., Carinci F., Lopez M.A., Trecca E.M.C., et al. Saline nasal irrigations for chronic rhinosinusitis: From everyday practice to evidence-based medicine. An update. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018 January;32:1-6.
 29. Low T.H., Woods C.M., Ullah S., Carney A.S. A double-blind randomized controlled trial of normal saline, lactated ringer's, and hypertonic saline nasal irrigation solution after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy.* 2014 May;28(3):225-31.
 30. Singh A., Luong A.U., Fong K.J., Ow R.A., Han J.K., Gerencer R., et al. Bioabsorbable steroid-releasing implants in the frontal sinus ostia: a pooled analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019 February;9(2):131-9.
 31. Head K., Chong L.Y., Hopkins C., Philpott C., Schilder A.G.M., Burton M.J. Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 April;4:CD011992.
 32. Head K., Chong L.Y., Hopkins C., Philpott C., Burton M.J., Schilder A.G.M. Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 April;4:CD011991.
 33. Shen K.H., Wang Y.H., Hsu T.W., Hsieh L.C., Sun F.J., Wang Y.P. Differential effects of postoperative oral corticosteroid on eosinophilic vs. non-eosinophilic CRSwNP subtypes. *Am J Otolaryngol.* 2019 January;40(1):22-9.
 34. Seresirikachorn K., Khattiyawittayakun L., Chitsuthipakorn W., Snidvongs K. Antihistamines for treating rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. *J Laryngol Otol.* 2018 February;132(2):105-10.
 35. Brañes R., Rosenbaum A., Callejas C., Winter M. Omalizumab for chronic rhinosinusitis. Omalizumab para la rinosinusitis crónica. *Medwave.* 2018;18(7):e7347. doi:10.5867/medwave.2018.07.7346
 36. Chong L.Y., Piomchai P., Sharp S., Snidvongs K., Philpott C., Hopkins C., et al. Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 February;2:CD013513.
 37. Tsetsis N., Goudakos J.K., Daskalakis D., Konstantinidis I., Markou K. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology.* 2018 March;56(1):11-21.

38. Rivero A., Liang J. Anti-IgE and Anti-IL5 Biologic Therapy in the Treatment of Nasal Polyposis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017 November;126(11):739-47.
39. Bachert C., Zhang N., Cavaliere C., Weiping W., Gevaert E., Krysko O. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 March;145(3):725-39.
40. Bachert C., Hellings P.W., Mullol J., Hamilos D.L., Gevaert P., Naclerio R.M., et al. Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy.* 2020 January;75(1):148-57.
41. Bachert C., Zinreich S.J., Hellings P.W., Mullol J., Hamilos D.L., Gevaert P., et al. Dupilumab reduces opacification across all sinuses and related symptoms in patients with CRSwNP. *Rhinology.* 2020 February;58(1):10-17.
42. Haxel B.R. Recovery of olfaction after sinus surgery for chronic rhinosinusitis: A review. *Laryngoscope.* 2019 May;129(5):1053-59.
43. Chen X.Z., Feng S.Y., Chang L.H., Lai X.P., Chen X.H., Li X., et al. The effects of nasal irrigation with various solutions after endoscopic sinus surgery: systematic review and meta-analysis. *J Laryngol Otol.* 2018 August;132(8):673-79.
44. Patel Z.M., Thamboo A., Rudmik L., Nayak J.V., Smith T.L., Hwang P.H. Surgical therapy vs continued medical therapy for medically refractory chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017 February;7(2):119-27.