

**PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LA RINOSINUSITIS
CRÓNICA POLIPOSA INTERVENIDA MEDIANTE
CIRUGÍA ENDOSCÓPICA NASOSINUSAL SEGÚN
FENOTIPOS Y ENDOTIPOS**



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

TRABAJO DE FIN DE GRADO

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO

AUTOR: JUAN RIVAS GONZÁLEZ

TUTOR: JAIME SANTOS PÉREZ

COTUTORES: AGUSTÍN MAYO ISCAR, CRISTINA ABAD MOLINA

COLABORADORES: PATRICIA VIVEROS DÍEZ

CURSO 2018-2019

INDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	3
A) Contexto.....	3
B) Concepto, diagnóstico y tratamiento.....	3
C) Inmunología en la rinosinusitis crónica.....	5
D) Clasificación de la rinosinusitis crónica. Fenotipos y endotipos.....	6
3. OBJETIVOS.....	9
4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
5. RESULTADOS.....	13
6. DISCUSIÓN.....	17
7. CONCLUSIONES.....	19
8. BIBLIOGRAFÍA.....	20
9. ANEXOS.....	22

1. RESUMEN

Se realiza un estudio observacional de seguimiento desarrollado en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. La muestra consta de 20 pacientes intervenidos de rinosinusitis crónica poliposa mediante cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) entre septiembre de 2014 y diciembre de 2017. Una vez recogida la muestra, se relacionan entre sí variables como el estado subjetivo de los pacientes, características clínicas, endoscópicas, radiológicas y analíticas. Posteriormente, analizamos como estos parámetros influyen en la progresión, resistencia al tratamiento, agresividad o recurrencia de la enfermedad, entre otros.

2. INTRODUCCIÓN

CONTEXTO

La rinosinusitis crónica (CRS) constituye un auténtico reto para la Otorrinolaringología. Es un problema a nivel mundial y se estima que tiene una prevalencia del 5-15% en Europa y América^[1]. Es una patología que genera altos costes económicos en los sistemas de salud ya que no siempre responde al tratamiento. Además, es una de las patologías crónicas que más afecta la calidad de vida de los pacientes.

CONCEPTO, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La Rinosinusitis crónica se define como la inflamación de la mucosa nasal y de los senos paranasales durante más de 12 semanas. Esta inflamación de la mucosa puede acompañarse de la formación o no de pólipos mucosos, que son protrusiones de mucosa inflamatoria que se desarrollan en meatos y cornetes. Se diferencian fundamentalmente dos fenotipos en función de la presencia o ausencia de pólipos: CRS con poliposis nasal (CRSwNP) con una incidencia del 1-4% de la población^[1] y CRS sin poliposis nasal (CRSsNP). Esta patología se diagnostica mediante criterios clínicos y pruebas de imagen^[2]:

- Clínicos. Presencia de bloqueo/obstrucción/congestión nasal o rinorrea anterior/posterior y 1 o más de los siguientes síntomas durante más de 12 semanas:
 - Reducción o pérdida de olfato.
 - Dolor/presión facial.

Existen otros síntomas secundarios más inespecíficos como cefalea, fiebre, halitosis, tos, dolor de dientes, mareo o taponamiento de oído.

- Pruebas de imagen. Demostrar mediante técnicas de imagen la inflamación tisular de la mucosa con o sin pólipos.
 - o Endoscopia nasal: pólipos nasales, secreción mucopurulenta en meato medio o edema de la mucosa en meato medio.
 - o TC de senos: alteración de la mucosa en senos y/o complejo osteomeatal.

Actualmente, el tratamiento de la CRS se basa en la presencia o ausencia de pólipos. Puede ser médico, mediante irrigaciones salinas, glucocorticoides (intranasales principalmente, aunque también orales) y antibióticos (macrólidos y doxiciclina principalmente) con tasas de no respuesta de entre el 38% y el 51%; o quirúrgico, desde polipectomía con asa fría o fórceps hasta técnicas quirúrgicas nasosinusales mínimamente invasivas. La cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) ha sido el “gold standard” durante las dos últimas décadas a nivel europeo y estadounidense^[3] en el tratamiento de patología nasosinusal. Se han ido desarrollando otras técnicas quirúrgicas endoscópicas más agresivas con la mucosa nasosinusal, como los abordajes expandidos^[4].

Por desgracia, hay casos en los que la combinación de ambas terapias médica y quirúrgica sigue sin ser eficaz (generalmente suele observarse en pacientes con CRS con poliposis), donde el riesgo de recurrencia postquirúrgico aumenta al 38%-60% tras un año de seguimiento. El estudio realizado en Reino Unido por Philpott et AL. demostró que el 46% de los pacientes con CRSwNP se someten a más de una cirugía, con una media de 3.3 polipectomías^[5].

El adaptar el tratamiento médico o quirúrgico del paciente a los mecanismos etiopatogénicos de su enfermedad, ya conocida como medicina de precisión^[6], se está imponiendo también en el tratamiento de la poliposis nasosinusal.

En este sentido, recientemente se ha descrito la técnica denominada de “Reboot” (reinicio) que se centra en la extracción de la mucosa inflamada de todos los senos paranasales de una manera más agresiva y basada en el endotipo del paciente. Esta técnica ha demostrado una menor tasa de recidivas empleando esta nueva técnica que la cirugía clásica de senos^[7].

Igualmente, los fármacos biológicos potencialmente utilizables en la rinosinusitis crónica están en auge^[8], pero su uso sería más adecuado en caso de conocer los mecanismos patológicos e inmunológicos que intervienen en la patogenia de la enfermedad, lo que se denomina endotipaje de la rinosinusitis crónica. Actualmente, las indicaciones de tratamiento biológico en pacientes con rinosinusitis crónica poliposa son^[9]:

- La presencia de poliposis bilateral.
- Cumplir 3 (si existe historia previa de cirugía) o 4 (si no existe historia previa de cirugía) de los siguientes criterios:
 - o Evidencia de inflamación tipo 2.
 - o Necesidad de corticoesteroides sistémicos en los últimos dos años.
 - o Deterioro importante de la calidad de vida.
 - o Pérdida importante del olfato.
 - o Asociación con asma.

Para intentar conocer las opciones de endotipaje en rinosinusitis crónica es adecuado mostrar algunas pequeñas pinceladas sobre su inmunología.

INMUNOLOGÍA EN LA RINOSINUSITIS CRÓNICA^[1]

En la inmunopatogenia de esta entidad juega un papel fundamental el linfocito T CD4+ o “colaborador” (Th1, Th2, Th17, Th22...). El equilibrio de estas subpoblaciones de linfocitos colaboradores es importantísimo para la fisiología del sistema inmunológico de la mucosa y puede ser alterado por la inflamación de esta.

Existen clásicamente dos tipos de patrones inflamatorios:

- El Th2, mediado principalmente por IL-4, IL-5, IL-13, IgE y eosinófilos.
- El Th1/Th17, mediado principalmente por IL-17, IL-22 y neutrófilos.

Normalmente los pacientes europeos y estadounidenses con CRSsNP presentan procesos inflamatorios de la mucosa nasal mediados por citoquinas Th1, mientras que los pacientes con CRSwNP lo hacen por citoquinas Th2 y eosinófilos. Recientemente se ha visto un predominio de IL-4 en los pólipos nasales, que induce la diferenciación de las células T CD4+ en Th2 y al mismo tiempo inhibe al IFN-gamma. IL-5 es la principal citoquina activadora de eosinófilos y también se encuentra elevada en los pólipos nasales. Otras citoquinas proinflamatorias que se ven elevadas en los pacientes con CRSwNP son la IL-6, IL-32, IL-25, IL-33 e IL-13, fundamentalmente.

Existe un círculo vicioso inflamatorio en la mucosa de la rinosinusitis crónica que comienza con la invasión mucosa por células inmunitarias, que posteriormente reclutan más células inflamatorias y esto anterior se repite y cronifica.

En el contexto de estas alteraciones en la mucosa nasal, el *Staphylococcus aureus*^[10] es un colonizador frecuente de los pólipos y la propia mucosa. Parece colaborar en el ambiente inflamatorio identificándose proteínas específicas de este patógeno en el tejido polipoideo. Recientemente se ha demostrado que *S.aureus* regula la liberación de

IL-5. Los anticuerpos IgE contra las enterotoxinas de *S.aureus* se asocian con un aumento de las concentraciones de IgE e IL-5 en la mucosa y con un proceso clínico de la enfermedad más grave. Estos cambios no solo producen inflamación local, sino que pueden afectar a las vías respiratorias y reforzar la persistencia de la enfermedad o aumentar el riesgo de recurrencia.

CLASIFICACIÓN DE LA RINOSINUSITIS CRÓNICA. FENOTIPOS Y ENDOTIPOS^[11]

A lo largo de los años, y sin mucho éxito, muchos otorrinolaringólogos han intentado desarrollar una clasificación internacional, uniforme y estandarizada de la rinosinusitis crónica.

En un principio, y como se ha mencionado anteriormente, se clasificó la patología en función de la *PRESENCIA (CRSwNP) O AUSENCIA (CRSsNP) DE PÓLIPOS* rinosinuales visualizados mediante TC o endoscopia. Sin embargo, esta clasificación no resultó ser muy válida por la posibilidad de intermitencia de los pólipos durante la historia natural de la enfermedad, incluso después de tratamiento médico o quirúrgico adecuado.

Posteriormente, se intentó clasificar en función de *FENOTIPOS^[12]*, que son agrupaciones de características clínicas (asma, alergia, enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina o EREA, fibrosis quística...) que aparecían asociadas al cuadro de rinosinusitis crónica. Estos fenotipos confieren unas características particulares distintas de progresión, agresividad local, respuesta a fármacos y recurrencia después de tratamiento quirúrgico. Desgraciadamente esta clasificación tampoco era muy acertada ya que, dentro de las condiciones clínicas asociadas a la rinosinusitis, había otros factores muy determinantes de su comportamiento, como, por ejemplo, la edad (el asma en un paciente joven difiere clínicamente con respecto a un paciente anciano).

Finalmente, se ha establecido la clasificación en función de *ENDOTIPOS*, descritos por Anderson en 2008^[13]. Se basa, en el hecho de que determinadas enfermedades pueden tener un mismo mecanismo fisiopatológico, aunque su etiología y fenotipo sean diferentes, dando la posibilidad de conocer el origen de la enfermedad en cada individuo, ofreciendo así tratamientos personalizados. En otras palabras, los endotipos son agrupaciones de células y moléculas implicadas en la inflamación y el mecanismo fisiopatológico subyacente. El problema de esta clasificación es que no siempre es fácil encuadrar el proceso inflamatorio en uno de estos tipos, tanto por sus características compartidas como por la variabilidad histológica encontrada, influenciada por la medicación preoperatoria.^[11]

Según Denis et AL^[14], se han establecido cuatro endotipos de CRSwP con características solapadas:

- Endotipo mediado por citocinas del tipo Th2.
- Endotipo mediado por eosinófilos. Es el endotipo más frecuente en occidente y el más asociado con pólipos nasales, asma, mayores tasas de recurrencia y menor respuesta terapéutica.
- Endotipo mediado por IgE.
- Endotipo mediado por cistein-leucotrienos.

Igualmente, otros autores realizan diferentes clasificaciones de endotipos, también generalmente solapadas y complejas, pero incluyendo un pronóstico de la enfermedad según las características de dicho endotipaje^[15].

En un intento de sintetizar este endotipaje, Stevens describe tres endotipos^[16]:

- Tipo 1: Th1 (Neutrófilico).
- Tipo 2: Th2 (Eosinófilico).
- Tipo 3: Th17 (Neutrófilico con exudado purulento).

Así mismo, Bachert et AL, ha establecido otros tres endotipos en torno a la presencia de patrón inflamatorio tipo II y su grado de intensidad^[10]:

- No tipo II.
- Tipo II moderado.
- Tipo II severo.

Según avanzamos en este endotipaje según Bachert hacia el tipo II severo, se asocia una mayor presencia de pólipos, asma, recurrencias frecuentes, aumento de IgE y peor respuesta al tratamiento.

Algunos de los fenotipos más frecuentes y su endotipaje se puede ver en la Figura 1.

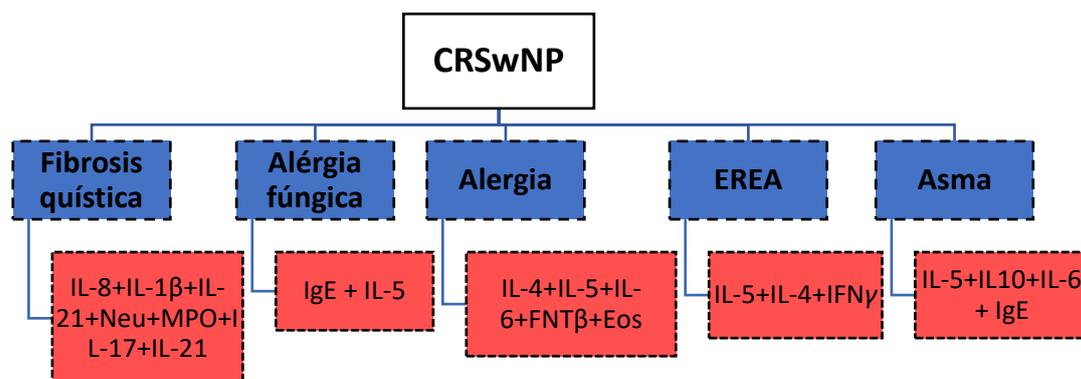


Figura 1. Fenotipos (azul) y su perfil inflamatorio o Endotipos (rojo). Cuadro inspirado en una figura de Koennecke M et al. modificado por nosotros.

Son factibles muchas otras clasificaciones, pero si algo sacamos en claro es que la diferenciación basada en las citoquinas Th2 y sus productos posteriores es más significativa para los fármacos biológicos desarrollados hasta el momento, como Mepolizumab (anti IL-5), Dupilumab (anti IL-4 / anti IL-13) o Omalizumab (anti-IgE). La IL-33 y la linfoproteína del estroma tímico también son producidas por las células epiteliales de los pacientes CRSwNP y podrían ser posibles dianas terapéuticas^[10]. Los principales fármacos biológicos y sus dianas terapéuticas se ilustran en la figura 2.

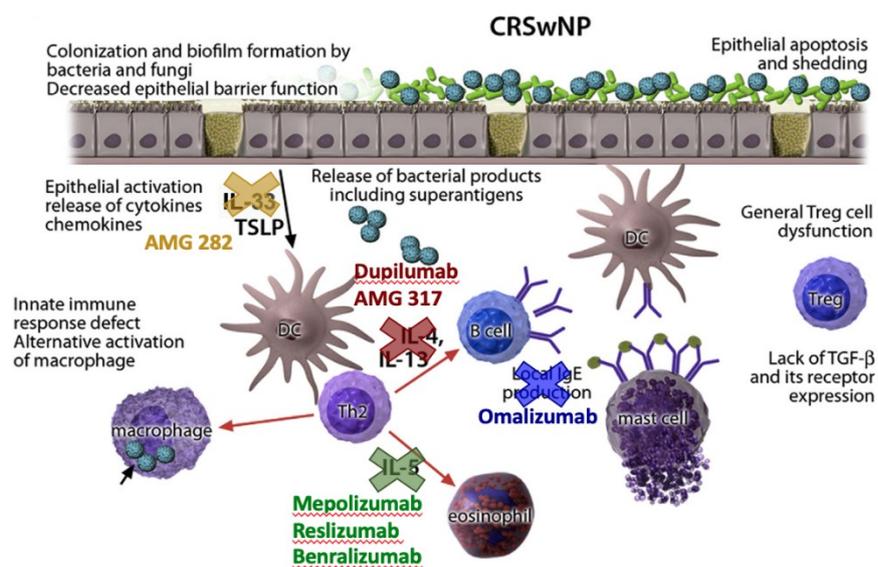


Figura 2. Tratamientos biológicos y sus dianas terapéuticas. Cuadro cedido por Bachert y modificado por Villacampa JM, Santillan J.

La gran utilidad de este tipaje de la CRSwNP es que diferentes fenotipos podrían ser útiles para orientar hacia un endotipo determinado, y, por tanto, para esclarecer el patrón inflamatorio al que nos enfrentamos y poder establecer el tratamiento de manera más precisa.

La dificultad del asunto radica en que no es raro la coexistencia de un fenotipo con varios endotipos o de un endotipo con varios fenotipos. Por ello, debemos precisar al máximo el diagnóstico histopatológico y clínico para establecer el tratamiento óptimo.

Llegados a este punto, necesitamos identificar una serie de biomarcadores fiables, factibles y de fácil determinación en la clínica con los que constituir dichos endotipos y orientar el tratamiento y pronóstico. Según Kim et AL^[17], los biomarcadores más significativos son: IL-4, IL-5, IL-13, IgE, linfoproteína del estroma tímico, IL-25, IL-33... Bachert^[10], habla, además de los anteriores, de los eosinófilos, la periostina sérica y la

IgE específica de *Staphylococcus aureus*, entre otros. Brescia, en un estudio del 2017^[18] remarca el papel de los eosinófilos y basófilos séricos en la patogenia de esta entidad.

Nosotros en este estudio queremos verificar la presencia de niveles elevados de los biomarcadores anteriormente nombrados (sobre todo los de los endotipos Th-2) en pacientes con rinosinusitis crónica poliposa intervenidos mediante cirugía endoscópica nasosinusal y su correlación con la clínica y con la radiología.

3. OBJETIVOS

- Determinar la frecuencia de los distintos fenotipos de rinosinusitis crónica en la muestra de pacientes intervenidos mediante cirugía endoscópica nasosinusal.
- Determinar la frecuencia de los distintos endotipos de rinosinusitis crónica en la muestra de pacientes intervenidos mediante cirugía endoscópica nasosinusal.
- Investigar la posible relación entre dichos fenotipos y la buena o mala evolución endoscópica y clínica de la rinosinusitis poliposa.
- Investigar la posible relación entre biomarcadores inflamatorios (IgE, eosinofilia, basofilia) que constituyen los endotipos y la buena o mala evolución endoscópica y clínica de la rinosinusitis poliposa.
- Investigar la posible relación entre determinados factores preoperatorios del paciente y la buena o mala evolución endoscópica y clínica de la rinosinusitis poliposa.

4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio observacional de seguimiento. La muestra constaba de pacientes intervenidos de Poliposis Nasosinusal mediante cirugía endoscópica nasosinusal en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre 2014 y 2017. Se excluyeron pacientes con pólipos aislados o rinosinusitis crónica no poliposa. La selección de pacientes se realizó mediante la revisión de los historiales de quirófano de ORL durante esos años. De los 53 pacientes seleccionados, solo acudieron y quisieron participar 20. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV). Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio.

Una vez identificados y seleccionados los pacientes, se procedió a la recogida de datos clínicos, radiológicos, endoscópicos y analíticos mediante: revisión de la historia clínica, encuestas de percepción subjetiva, TC de senos y nasofibroscofia, olfatometría y muestras de sangre periférica y mucosa nasal.

Revisión de la Historia Clínica: se recogieron datos de interés en la rinosinusitis crónica poliposa que se pudieran comparar con el resto de los pacientes. Así, las variables más importantes que se extrajeron son: edad, sexo, coexistencia de asma y EREA (Triada ASA), tabaquismo, alergias, eosinofilia y basofilia sérica previa a la intervención, escalas de Lund-Mackay y Lildholdt previa a la intervención, antecedente de cirugía previa de poliposis, presencia de desviación septal (y tratamiento de esta en caso afirmativo), corticoterapia frecuente el año previo a la cirugía, protocolo quirúrgico (resección de cornetes medios, radiofrecuencia de cornetes inferiores) y complicaciones pre y post-operatorias.

Encuestas de percepción subjetiva:

- *Escala visual analógica (EVA)* de los síntomas característicos de la poliposis nasosinusal en el momento actual. Incluye los siguientes subapartados: percepción general de la intervención, de la obstrucción nasal, de la olfacción, de la mucosidad transparente, de la mucosidad espesa, del dolor facial/cefalea, de los estornudos, de la tos, de la disnea y del asma. Esta escala abarca desde una percepción de los síntomas totalmente satisfactoria (0) a totalmente insatisfactoria (10). Se puede ver en el Anexo 1.
- *Cuestionario de síntomas naso-sinusales 22 (SNOT 22):* enumera una lista de 22 síntomas y consecuencias sociales y emocionales en relación con el trastorno nasal y los gradúa en función de la gravedad con la que se experimenta dicho problema desde 0 (ningún problema) hasta 5 (el problema ha llegado al máximo de su gravedad). Se puede ver en el Anexo 2.
- *Test de discapacidad por poliposis (PDI):* identifica los problemas que el paciente tiene en la vida diaria a causa de su poliposis. Enumera 30 ítems y los gradúa de 0 (nunca) a 5 (siempre) según su frecuencia de aparición. Se puede ver en el Anexo 3.

Escala de Lund Mackay: es una escala que se realiza valorando en el TAC el grado de opacificación/obstrucción de todos los senos paranasales y del complejo osteomeatal y se clasifica en: 0 (normal), 1 (opacificación parcial), 2 (opacificación total). Se valora con el TC previo a la cirugía ya que no se dispone de TC posterior a la misma y solicitarlo únicamente para este fin de investigación no está indicado.

Escala de Lildholdt: es una escala que sirve para la observación de pólipos en fosas nasales mediante endoscopio. Se estadifica de la siguiente manera: 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 severa: pólipos de gran tamaño que rebasan el borde inferior del cornete inferior).

Olfatometría (Barcelona Smell Test 24 o BAST-24):

El olfato es uno de los sentidos más afectado en los pacientes con poliposis nasosinusal. Tanto es así, que su pérdida está incluida dentro de los criterios diagnósticos. Para la exploración del olfato se utilizan un conjunto de 24 sustancias aisladas en frascos herméticos. Las sustancias son esencias olorosas de estructura molecular y concentración que siguen el patrón de esencias de la industria química de perfumería y alimentación. Los primeros 20 frascos están destinados a la exploración del I par craneal u olfatorio (percepción sensación olorosa), mientras que los últimos 4 frascos exploran el V par craneal o trigémino (percepción táctil nasal). Algunos ejemplos de estas sustancias son: anís, coco, gasolina, melón, amoníaco, vinagre o queso. Se dan a oler cada uno de los 24 frascos, preguntando para cada olor una batería de ocho preguntas que son: ¿Lo detecta? ¿Le parece intenso? ¿Le parece irritable? ¿Le parece fresco? ¿Le parece agradable? ¿Lo podría definir? ¿Lo conoce? ¿Podría decir qué es? Estas preguntas se responden únicamente con sí o no, en caso de duda se le solicita al paciente que escoja la respuesta que más se ajuste a su percepción. Finalmente, al paciente se le propone escoger de entre cuatro respuestas posibles de las cuales una de ellas siempre es cierta, con lo que se obtiene el grado de aciertos. Un prototipo de base de datos de tipo Excel en el que se introducen las respuestas completan el material básico olfatométrico BAST-24. Los resultados finales y los gráficos representativos de los mismos aparecen en la pantalla de forma automática. Con el conjunto de estas cuestiones se obtiene el grado cuantitativo de la alteración olfatoria (hiperosmia, normosmia, hiposmia o anosmia), que será el valor fundamental de esta prueba que utilizaremos en nuestro estudio. Se han seguido las pautas de estandarización del BAST-24^[19]. La plantilla utilizada para la recogida de datos se puede ver en el Anexo 5.

Inmunología de las muestras sanguíneas y de mucosa nasal:

Este trabajo se ha llevado a cabo con 17 muestras de suero, obtenidas tras centrifugación a 3.500 rpm durante 5 minutos a partir de sangre total extraída en tubos sin anticoagulante y con separador en gel, y con 13 muestras de pólipos con un tamaño entre 0.06 y 0.19 g, procesadas mediante homogenización con 1 ml de NaCl 0.9% a 10.000 rpm durante 30 segundos y posteriormente centrifugadas a 1.500 g durante 10 minutos a 4 °C. Tanto el sobrenadante como las muestras de suero fueron conservadas a -80 °C. Posteriormente, en estas muestras se ha estudiado lo siguiente:

- *IgE total (UI/ml) e IgE específica frente a la enterotoxina A de Staphylococcus aureus (kU/l):*

Este estudio se ha llevado a cabo usando el sistema de UniCAP (Phadia AB Uppsala, ThermoFisher Scientific). En adultos los valores normales de IgE son < 100 UI/ml. Se consideran valores positivos para la IgE específica aquellos > 0.35 kU/l.

- *Concentraciones (pg/ml) de las siguientes Interleukinas: IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IL-17, TNF- α e IFN- γ .*

Este estudio se ha llevado a cabo usando la tecnología Luminex xMAP, empleando el Kit Milliplex® MAP de alta sensibilidad (HSCTMAG-28SK-08) siguiendo las instrucciones del fabricante. El análisis cuantitativo de las distintas interleukinas se realizó con el software xPonent v.3.1.

Los resultados de la inmunología se pueden ver en el Anexo 4.

Análisis estadístico: con todos los datos recogidos nos disponemos a analizarlos. Resumimos las variables numéricas con medias y desviaciones típicas o con medianas y rangos intercuartílicos, cuando las correspondientes distribuciones muestrales eran muy asimétricas o tenían colas muy pesadas, y las variables cualitativas con porcentajes. Para identificar variables con distribuciones alejadas de la normalidad utilizamos métodos gráficos y los coeficientes de asimetría y curtosis. En muchas las variables numéricas estos alejamientos de la normalidad estuvieron relacionados con asimetrías a la derecha que se podían corregir con una transformación logarítmica. Hemos calculado intervalos de confianza al 95% (IC95%) para medias, medianas y porcentajes poblacionales. Hemos representado con diagramas de cajas la distribución de las variables numéricas y con diagramas de radar la distribución de variables categóricas. Hemos calculado coeficientes de correlación de Pearson y sus contrastes asociados para estudiar la relación entre variables numéricas, la t de Student para muestras independientes para estudiar la relación entre una variable numérica y una variable dicotómica y el test chi-cuadrado, o el test exacto de Fisher, cuando el uso del anterior estaba desaconsejado, para estudiar la asociación entre variables cualitativas. En estos análisis, se utilizaron las escalas logarítmicas de las variables numéricas de aquellas variables que lo requirieron en el sentido antes mencionado. Se consideraron estadísticamente significativos valores de p inferiores a 0.05. Los cálculos se realizaron con el programa estadístico R.

5. RESULTADOS

En total se estudiaron 20 pacientes, de los cuales 3 eran mujeres y 17 eran hombres, lo cual corresponde al 15% y 85% respectivamente. La edad promedio de los pacientes en la fecha del estudio era de 58.7 ± 12.91 años (IC 95%: 52.66, 64.74).

Respecto al hábito tabáquico, 2 (10%) eran fumadores actuales, 7 (35%) eran exfumadores y 11 (55%) no fumaban. De los pacientes estudiados, 8 (40%) eran alérgicos. Dentro de este colectivo, un 12.5% presentaba alergias exclusivamente ambientales, un 37.5% alergias exclusivamente medicamentosas y un 50% ambos tipos de alergias. De todos los pacientes, 13 (65%) eran tomadores de corticoterapia oral frecuente. La distribución por sexos se ilustra en la figura 3.

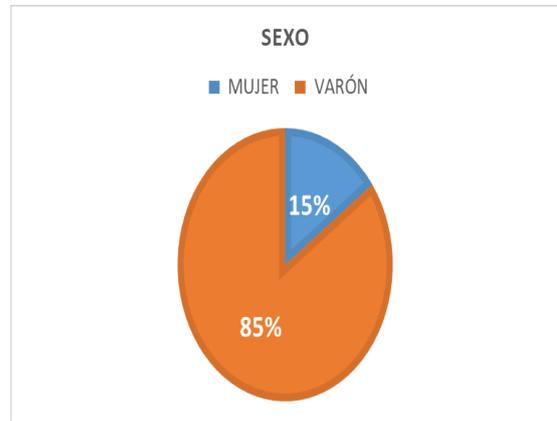


Figura 3. Distribución de la muestra por sexo.

Respecto a las características fenotípicas, de todos los pacientes estudiados, 11 (55%) tenía asma, 6 (30%) presentaban EREA (enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina), y 5 (25%) presentaban ambas condiciones constituyendo la clásica triada ASA (poliposis nasosinusal + asma + intolerancia a AINES). La distribución en los principales fenotipos y las características sociodemográficas más relevantes se muestra en la figura 4.

Prevalencia de Asma, EREA, Tabaco y Alergias (%)

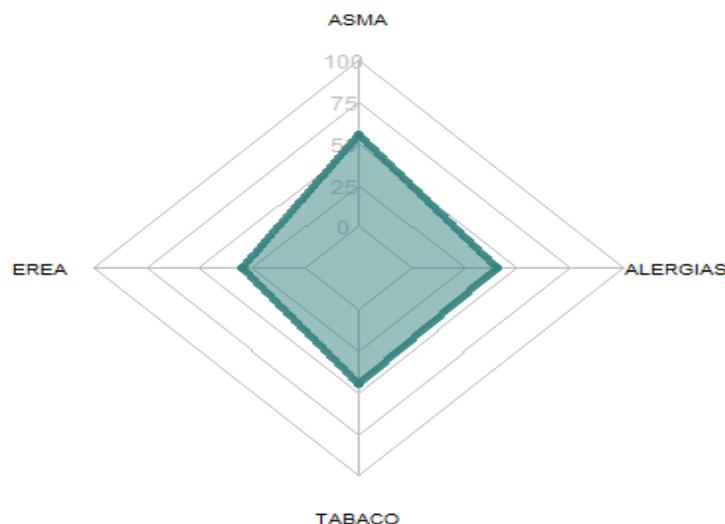


Figura 4. Distribución de prevalencias de asma, EREA, fumadores y alérgicos en nuestra muestra.

Respecto a las pruebas endoscópicas se compararon la escala de Lidholdt previa y posterior a la cirugía de cada una de las fosas nasales, para valorar la recidiva endoscópica de los pacientes. La recidiva poliposa se puede ver en la figura 7.

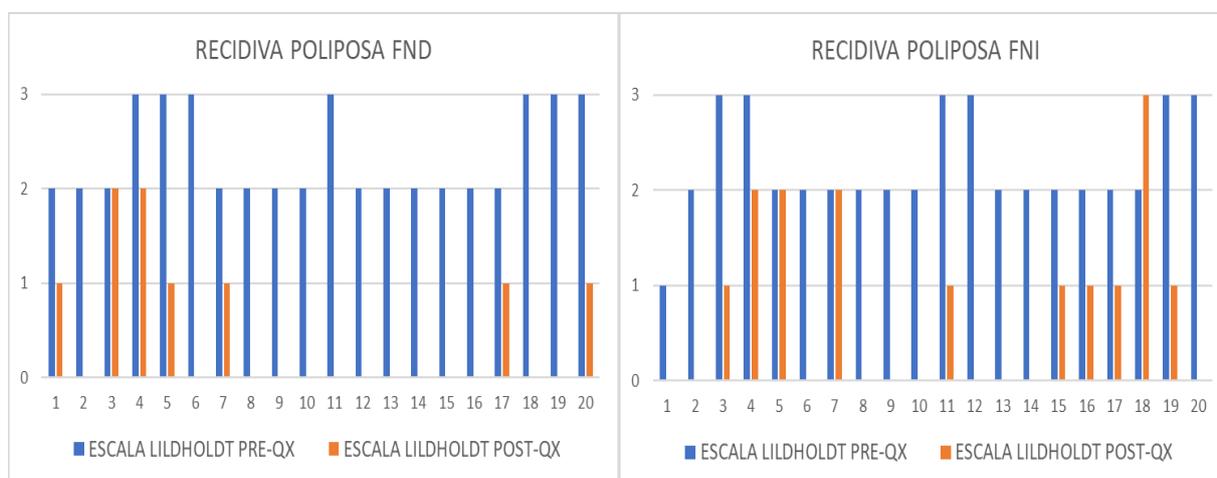


Figura 7. Escala de Lidholdt pre y postquirúrgica de ambas fosas nasales. Recidiva poliposa.

Con la TC se revisaron la escala de Lund-Mackay prequirúrgica de los pacientes para cada una de las fosas. Para la fosa nasal derecha se obtuvo una media de 8.6 ± 2.95 (IC 95: 7.22-9.98), mientras que para la fosa nasal izquierda se obtuvo una media de 8.05 ± 2.63 (IC 95: 6.82-9.28).

Respecto a las encuestas subjetivas de percepción, la media de la EVA fue de 2.06 ± 1.57 (IC 95: 1.33-2,79), la mediana del SNOT-22 fue de 16 (RI: 25.25; IC 95%: 12-32.5) y la mediana del PDI fue de 2 (RI:9.5; IC 95%: 2-18.5). En la figura 8 se puede observar cuales son los síntomas que genera la rinosinusitis crónica poliposa según la EVA, en qué medida y cómo se distribuyen en nuestra muestra.

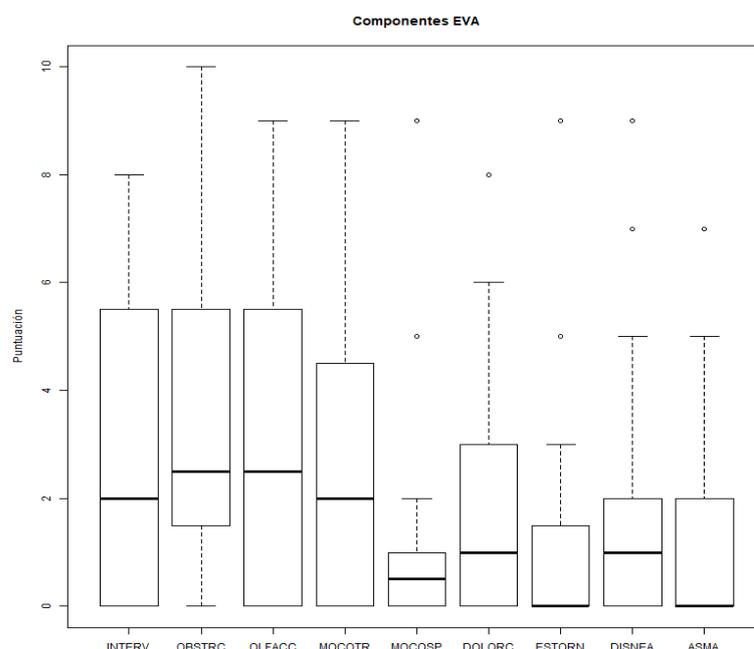


Figura 8. EVA por síntomas: percepción de intervención, obstrucción nasal, olfacción, moco transparente, moco espeso, dolor de cara/cefalea, estornudos, disnea y asma.

Los parámetros bioquímicos (endotipos), los hemos relacionado con los parámetros clínicos y endoscópicos que creemos tienen mayor importancia traduciendo la progresión y el estado de la poliposis. Algunas de estas relaciones son las siguientes:

- La IgE total en suero ha arrojado los resultados más estadísticamente significativos. Su relación con la EVA media ($p=0.027$) y la triada ASA ($p=0.001$) es clara y se puede observar en la figura 9 y 10, respectivamente.

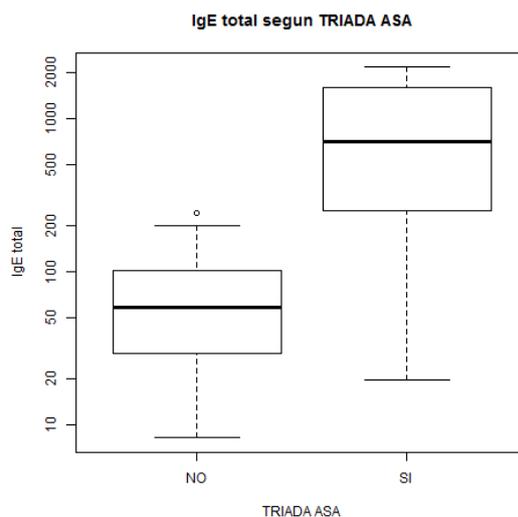
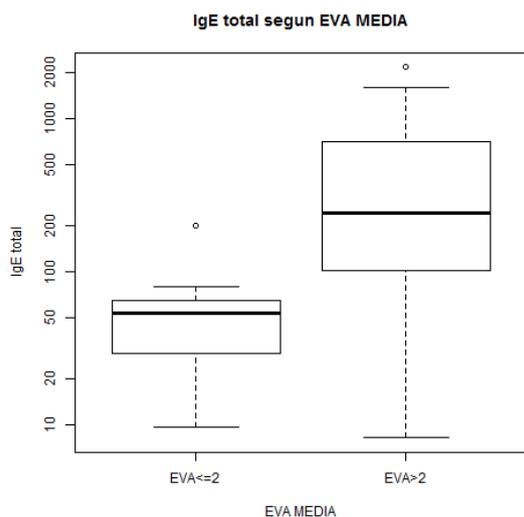


Figura 9. IgE en relación con EVA. Una prueba pronóstica en CRS para detectar valores de EVA media superiores a 2 basada en valores de IgE total, definida por $\geq(IgTot > 66.7)$, tiene una S del 77.8% y una E del 80%.

Figura 10. IgE en relación con ASA. Una prueba pronóstica en CRS para detectar triada ASA basada en valores de IgE total, definida por $\geq(IgTot > 245)$ tiene una S del 80% y una E del 100%.

- Con la eosinofilia sérica e interleucinas, sin embargo, no hemos sido capaces de establecer relaciones estadísticamente significativas.

A continuación, adjunto la Tabla 1, con algunos de los parámetros más relevantes en nuestro estudio.

Tabla 1. Variables interesantes en nuestro estudio con sus medidas de dispersión.					
VARIABLES DE INTERÉS	n	media/mediana	ds/RI	ci95%	ci95%
EDAD	20	58,7	12,91	52,66	64,74
EOSINOFILIA SERICA %	20	4,87	2,93	3,5	6,24
EOSINOFILIA SERICA ABS	20	0,32	0,33	0,16	0,47
BASOFILIA SERICA %	20	0,64	0,54	0,39	0,89
BASOFILIA SERICA ABS	20	0,03	0,04	0,01	0,05

ESCALA LUND MACKAY DCHA	20	8,6	2,95	7,22	9,98
ESCALA LUND MACKAY IZQDA	20	8,05	2,63	6,82	9,28
MEDIA EVA	20	2,06	1,57	1,33	2,79
*SNOT 22	20	16	25,25	12	32,5
*PDI	20	2	9,5	2	18,5
OLFATOMETRIA I PAR	20	79,25	34,99	62,87	95,63
OLFATOMETRIA V PAR	20	81,25	31,28	66,61	95,89
IgE total suero**	17	63,7	121,5	41,8	247
IgE SE suero**	17	0,02	0,07	0,01	0,12
IgE SE pólipos***	13	0,1	0,05	0,1	0,15

* En estos parámetros era más fidedigno representar su distribución con medianas y rangos intercuartílicos que con medias y desviaciones típicas por la presencia de distribuciones muestrales muy asimétricas o con colas muy pesadas.

** En la IgE en suero tenemos 17 muestras porque 3 de nuestros pacientes se negaron a hacer la extracción sanguínea.

***En la IgE SE en pólipos tenemos 13 muestras porque en los otros 7 pacientes no había pólipos de donde coger muestra.

6. DISCUSIÓN

MEDIOS TÉCNICOS Y LIMITACIONES:

La principal dificultad que hemos tenido en nuestro proyecto ha sido la falta de colaboración de los pacientes. Menos de la mitad de la muestra que se seleccionó para el estudio aceptó participar. Además, hubo algún caso de negación a participar en las pruebas invasivas como la extracción de muestra sanguínea o de mucosa nasal. Para mayor dificultad, a pesar de ser beneficioso para los pacientes, un porcentaje de ellos no presentaba pólipos en el momento del estudio, por lo cual no pudo obtenerse muestras adecuadas de los mismos. Todo esto ha dificultado el estudio estadístico de los resultados. Respecto al estudio de endotipos, pese a haber encontrado correlaciones prometedoras, no hemos podido obtener resultados estadísticamente significativos.

ANÁLISIS DE MEDIDAS:

La posibilidad de predecir a pacientes con alto riesgo de recidiva de su enfermedad poliposa tras CENS permanece como un reto aún difícil de alcanzar. En este trabajo, se ha demostrado una tasa de recurrencia, definida por nosotros como:

- Una puntuación en la escala de Lidholdt mayor o igual a 1 en ambas fosas nasales del 30%.
- Una media de EVA mayor o igual a 3 del 35%.

- Un SNOT-22 mayor o igual a 36 del 25%.

Estas cifras parecen similares a las aportadas por Deconde^[20], pero inferiores a las aportadas por Winn^[21] o Gevaert^[22]. Aunque siguen siendo cifras superiores a las aportadas por estudios asiáticos^[23], es complicado comparar resultados por la falta de un consenso de lo que significa poliposis recurrente, que podría incluso llegar en nuestro caso al 60% considerando recidiva una puntuación en la escala de Lildholdt de 1 en alguna fosa nasal.

Respecto a los factores pronósticos preoperatorios que hemos estudiado en este trabajo, no hemos encontrado entre las variables endoscópicas/radiológicas (escala de Lildholdt, escala de Lund-Mackay), ninguna relación con mayores tasas de recidiva. Aunque en la bibliografía existe mucha variabilidad respecto a la influencia de estos factores en la poliposis recurrente^[24,25]

Como curiosidad, la correlación entre la escala de EVA olfatoria y olfatometría (BAST-24) es absoluta ($p=0$), lo que abriría la posibilidad de plantear futuros estudios de rentabilidad de determinadas técnicas diagnósticas.

Otro dato interesante sería que los que tienen alergias ambientales, los parámetros más afectados son las alteraciones del olfato ($p=0.014$), pero no parece ser un factor pronóstico de recidiva poliposa, coincidiendo en este caso con Erbek^[26] y Wei^[23] pero discrepando con los estudios de Dursun^[27].

Respecto a la posibilidad de que los fenotipos de la rinosinusitis crónica poliposa sean un factor pronóstico, hemos encontrado que los pacientes con la triada ASA presentan mayor correlación con la tasa de recidiva mediante SNOT-22 ($p=0.01$) o EVA ($p=0.001$), obteniendo también una gran correlación con resultados muy inferiores respecto a su capacidad olfativa estudiada mediante olfatometría BAST-24 ($p=0$). Estos resultados sí son coincidentes con la mayor parte de los trabajos consultados^[21]

El estudio de endotipos, como hemos explicado en las limitaciones de este trabajo, no ha llevado a las conclusiones esperadas, por el gran solapamiento entre la mayor parte de las interleucinas analizadas tanto en suero como en tejido poliposo.

La eosinofilia sérica no se ha correlacionado con mayores tasas de recidiva. Tanto mediante escala de Lildholdt, SNOT-22 o EVA, dato, sin embargo, contradictorio con otros estudios publicados^[18]. Sin embargo, elevación de la IgE sérica sí ha demostrado una relación estadísticamente significativa con los casos de rinosinusitis crónica poliposa recurrente en las escalas de calidad de vida EVA ($p=0.005$).

No podemos afirmar una relación estadísticamente significativa entre la elevación de la IgE en pólipos ni de la elevación de la IgE específica contra la enterotoxina de *Staphylococcus aureus* tanto en suero como en tejido por el bajo número de muestras obtenido, pero los casos positivos se han dado siempre en pacientes con recidiva endoscópica importante o gran alteración de la calidad de vida. Por lo cual, dejamos abierta la puerta para un estudio más amplio de la influencia de estos dos parámetros en la poliposis recurrente.

Respecto al estudio realizado de interleucinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IL-17, TNF- α e IFN- γ), hemos sido también castigados por el bajo tamaño muestral. Se ha encontrado un solapamiento importante entre las cifras de interleucinas obtenidas en los pacientes, lo que ha impedido la clasificación en endotipos. Sin embargo, sí hemos observado una clara relación entre cifras elevadas de IL-4, IL-5, IL-13 (marcadores de endotipo 2/th-2) en los pacientes con criterios de recurrencia más acusados. Sin embargo, estos pacientes no presentan cifras elevadas de IL-17 (marcadores de endotipo 3/th-17) ni TNF α o IFN γ (marcadores de endotipo 1/th-1), datos que, aunque no son estadísticamente significativos, sí parecen tener una correlación clínica evidente. Esto nos hace pensar en la debilidad de nuestro endotipado.

7. CONCLUSIONES

- Los fenotipos triada ASA, son un factor pronóstico de severidad, recidiva o mala evolución de la poliposis nasosinusal intervenida mediante cirugía endoscópica nasosinusal.
- La tasa de recurrencia de la poliposis nasosinusal no encuentra diferencias estadísticamente significativas entre características clínicas preoperatorias, endoscópicas, radiológicas, y alergia nasal.
- La elevación de IgE sérica total (>150 UI/ml) es un biomarcador fiable estadísticamente significativo de mala evolución en la poliposis nasosinusal intervenida mediante cirugía endoscópica nasosinusal.
- Aunque en la literatura la eosinofilia es un factor pronóstico de la severidad de la poliposis nasosinusal, no hemos observado esta relación.
- No hemos conseguido el correcto endotipado de los pacientes incluidos en el estudio por el solapamiento de los biomarcadores descritos.

- IgE total en tejido, IgE SE (sérica,tejido), IL-4, IL-5, IL-13 se han relacionado con los cuadros más severos de la enfermedad (Endotipo 2), aunque de forma estadísticamente no significativa.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Koennecke M, Klimek L, Mullol J, Gevaert P, Wollenberg B. Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities. *Allergo J Int* 2018;27(2):56-65.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50(1):1-12.
3. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 2015;152(2 Suppl):S1-39.
4. Naidoo Y, Bassiouni A, Keen M, Wormald PJ. Long-term outcomes for the endoscopic modified Lothrop/Draf III procedure: a 10-year review. *The Laryngoscope* 2014;124(1):43-9.
5. Philpott C, Hopkins C, Erskine S, Kumar N, Robertson A, Farboud A, et al. The burden of revision sinonasal surgery in the UK-data from the Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study (CRES): a cross-sectional study. *BMJ Open* 2015;5(4):e006680.
6. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 2010;363(4):301-4.
7. Alsharif S, Jonstam K, van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Bachert C. Endoscopic Sinus Surgery for Type-2 CRS wNP: An Endotype-Based Retrospective Study. *The Laryngoscope* 2019;129(6):1286-92.
8. Smith KA, Pulsipher A, Gabrielsen DA, Alt JA. Biologics in Chronic Rhinosinusitis: An Update and Thoughts for Future Directions. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32(5):412-23.
9. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, et al. EUFOREA Consensus on Biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy* 2019;
10. Bachert C, Zhang N, Hellings PW, Bousquet J. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(5):1543-51.
11. Brescia G, Zanotti C, Parrino D, Barion U, Marioni G. Nasal polyposis pathophysiology: Endotype and phenotype open issues. *Am J Otolaryngol* 2018;39(4):441-4.
12. Cho SH, Bachert C, Lockey RF. Chronic Rhinosinusitis Phenotypes: An Approach to Better Medical Care for Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(4):639-42.
13. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet Lond Engl* 2008;372(9643):1107-19.
14. Dennis SK, Lam K, Luong A. A Review of Classification Schemes for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis Endotypes. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2016;1(5):130-4.
15. Succar EF, Turner JH. Recent advances in understanding chronic rhinosinusitis endotypes. *F1000Research* 2018;7.

16. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, Hulse KE, et al. Associations between inflammatory endotypes and clinical presentations in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;
17. Kim DW, Cho SH. Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis and Its Application to Precision Medicine. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9(4):299-306.
18. Brescia G, Barion U, Zanotti C, Giacomelli L, Martini A, Marioni G. The prognostic role of serum eosinophil and basophil levels in sinonasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7(3):261-7.
19. Cardesín A, Alobid I, Benítez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology* 2006;44(1):83-9.
20. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *The Laryngoscope* 2017;127(3):550-5.
21. Wynn R, Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *The Laryngoscope* 2004;114(5):811-3.
22. Gevaert P, Calus L, Van Bruaene N, Van Zele T, Bachert C. Allergic Sensitization, High Local IL-5 and IgE Predict Surgical Outcome 12 Years after Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:AB238.
23. Wei B, Liu F, Zhang J, Liu Y, Du J, Liu S, et al. Multivariate analysis of inflammatory endotypes in recurrent nasal polyposis in a Chinese population. *Rhinology* 2018;56(3):216-26.
24. Veloso-Teles R, Cerejeira R. Endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Clinical outcome and predictive factors of recurrence. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31(1):56-62.
25. Smith TL, Mendolia-Loffredo S, Loehrl TA, Sparapani R, Laud PW, Nattinger AB. Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope* 2005;115(12):2199-205.
26. Erbek SS, Erbek S, Topal O, Cakmak O. The role of allergy in the severity of nasal polyposis. *Am J Rhinol* 2007;21(6):686-90.
27. Dursun E, Korkmaz H, Eryilmaz A, Bayiz U, Sertkaya D, Samim E. Clinical predictors of long-term success after endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 2003;129(5):526-31.

9. ANEXOS

1. Anexo 1. ESCALA EVA DE PERCEPCIÓN SUBJETIVA

PERCEPCION GENERAL DE LA INTERVENCION POR EL PACIENTE		
TOTALMENTE SATISFACTORIA	0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9----- ---10	TOTALMENTE INSATISFACTORIA
PERCEPCION DE LA OBSTRUCCIÓN NASAL		
TOTALMENTE SATISFACTORIA	0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9----- ---10	TOTALMENTE INSATISFACTORIA
PERCEPCION DE LA OLFACCIÓN		
TOTALMENTE SATISFACTORIA	0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9----- ---10	TOTALMENTE INSATISFACTORIA
PERCEPCION DE LA MUCOSIDAD TRASPARENTE		
TOTALMENTE SATISFACTORIA	0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9----- ---10	TOTALMENTE INSATISFACTORIA
PERCEPCION DE LA MUCOSIDAD ESPESA		
TOTALMENTE SATISFACTORIA	0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9----- ---10	TOTALMENTE INSATISFACTORIA
PERCEPCION DEL DOLOR FACIAL/CEFALEA		
TOTALMENTE SATISFACTORIA	0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9----- ---10	TOTALMENTE INSATISFACTORIA
PERCEPCION DE LOS ESTORNUDOS		
TOTALMENTE SATISFACTORIA	0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9----- ---10	TOTALMENTE INSATISFACTORIA
PERCEPCION DE LA TOS		
TOTALMENTE SATISFACTORIA	0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9----- ---10	TOTALMENTE INSATISFACTORIA
PERCEPCION DE LA DISNEA		
TOTALMENTE SATISFACTORIA	0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9----- ---10	TOTALMENTE INSATISFACTORIA

PERCEPCION GENERAL DEL ASMA		
TOTALMENTE SATISFACTORIA	0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9----- ---10	TOTALMENTE INSATISFACTORIA

2. Anexo 2. ESCALA SNOT 22

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.

A: 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	
1. Necesidad de sonarse la nariz	0	1	2	3	4	5	
2. Estornudos	0	1	2	3	4	5	
3. Secreción nasal continua	0	1	2	3	4	5	
4. Tos	0	1	2	3	4	5	
5. Sensación de moco que cae por la parte posterior de la garganta	0	1	2	3	4	5	
6. Secreción nasal espesa	0	1	2	3	4	5	
7. Sensación de oído taponado	0	1	2	3	4	5	
8. Mareo	0	1	2	3	4	5	
9. Dolor de oído	0	1	2	3	4	5	
10. Dolor/Presión facial	0	1	2	3	4	5	
11. Dificultad para quedarse dormido	0	1	2	3	4	5	
12. Se despierta durante la noche	0	1	2	3	4	5	
13. Dormir mal por la noche	0	1	2	3	4	5	
14. Se despierta cansado	0	1	2	3	4	5	
15. Fatiga o cansancio	0	1	2	3	4	5	
16. Disminución en el rendimiento/productividad	0	1	2	3	4	5	
17. Disminución en la concentración	0	1	2	3	4	5	
18. Frustrado/inquieto/irritable	0	1	2	3	4	5	
19. Triste	0	1	2	3	4	5	
20. Avergonzado	0	1	2	3	4	5	
21. Alteraciones del gusto/olfato	0	1	2	3	4	5	
22. Congestión Obstrucción nasal	0	1	2	3	4	5	

TOTAL: _____

SUMA TOTAL: _____

Anexo 3. TEST DE DISCAPACIDAD POR POLIPOSIS (PDI)

Anexo 1: Test de discapacidad por poliposis (PDI)

El objetivo de este test consiste en identificar los problemas que usted tiene en la vida diaria debido a sus pólipos nasales. Sólo cabe una respuesta por pregunta. Cada respuesta tiene una puntuación. Responda a cada pregunta relacionándola con su poliposis.

Nunca 0	Casi nunca 1	Algunas veces 2	Casi siempre 3	Siempre 4	
1. Me encuentro incapacitado a causa de mi problema de pólipos de nariz:	0	1	2	3	4
2. Me encuentro limitado para realizar mis actividades de la vida diaria debido a mi pólipos:	0	1	2	3	4
3. Limito mis actividades recreativas a causa de mi problema de pólipos:	0	1	2	3	4
4. Me siento frustrado a causa de mi problema de pólipos:	0	1	2	3	4
5. Me siento cansado a causa de mi problema de pólipos:	0	1	2	3	4
6. No duermo bien a causa de mi problema de pólipos:	0	1	2	3	4
7. Tengo dificultades a la hora de realizar esfuerzos a causa de la obstrucción nasal que producen mis pólipos:	0	1	2	3	4
8. Me encuentro incómodo o molesto a causa de mi problema de moqueo crónico por mis pólipos:	0	1	2	3	4
9. Me es difícil concentrarme debido al dolor/presión en mi cara por mi problema de pólipos:	0	1	2	3	4
10. Me resulta difícil leer por el dolor en mis ojos a causa de mis pólipos:	0	1	2	3	4
11. Tengo dificultades para agacharme y levantar objetos porque esto me produce presión/dolor facial:	0	1	2	3	4
12. Me siento estresado en mi relación con amigos y familiares a causa de mi problema de pólipos	0	1	2	3	4
13. Evito viajar a causa de mi problema de pólipos	0	1	2	3	4
14. Me siento confuso a causa de mi problema de pólipos:	0	1	2	3	4
15. Me cuesta fijar la atención en algo a causa de mi problema de pólipos:	0	1	2	3	4
16. Evito estar rodeado de personas a causa de mi problema de pólipos:	0	1	2	3	4
17. Estoy enfadado frecuentemente a causa de mi problema de pólipos:	0	1	2	3	4
18. No me gusta hacer vida social a causa de mi problema de pólipos:	0	1	2	3	4
19. Me siento tenso frecuentemente a causa de mi problema de pólipos:	0	1	2	3	4
20. Las comidas no me saben bien por la alteración del olfato debida a mis pólipos:	0	1	2	3	4
21. Me siento frecuentemente irritable a causa de mi problema de pólipos:	0	1	2	3	4
22. Tengo dificultades para realizar el trabajo de casa o del jardín a causa de mi problema de pólipos:	0	1	2	3	4
23. Evito las actividades sociales y laborales a causa de mi problema de pólipos:	0	1	2	3	4
24. Realizo frecuentemente el acto de sorber los mocos por la nariz y esto irrita a mis amigos y familiares:	0	1	2	3	4
25. Los esfuerzos empeoran mi problema de pólipos:	0	1	2	3	4
26. Me siento deprimido a causa de mi problema de pólipos:	0	1	2	3	4
27. Mi pólipos provocan problemas de tensión en las relaciones con los miembros de mi familia/amigos:	0	1	2	3	4
28. Mi visión del mundo y la vida está alterada a causa de mi problema de pólipos:	0	1	2	3	4
29. Tengo problemas para fijar mi atención en problemas ajenos a los míos o en otras cosas por mis pólipos:	0	1	2	3	4
30. Mi actividad sexual está afectada a causa de mi problema de pólipos:	0	1	2	3	4

Por favor, marque una puntuación global del grado de severidad de su problema nasal:



Anexo 4. TABLAS CON RESULTADOS INMUNOLOGÍA

PA CIE NT ES	SUEROS	SUEROS	POLIPOS	IgE total Suero (UI/ml)	IgE total Pólipo (UI/ml)	IgE anti- Enteroto xina A Suero (kU/l)	IgE anti- Enteroto xina A Pólipo (kU/l)
1	(02/03/2019)	SI	SI	9,7	< 4.7	0,004	0,1
2	03/04/2019	SI	SI	19,9	< 4.7	0,01	0,19
3	03/04/2019	SI	SI	63,7	< 4.7	0,08	0,1
4	03/04/2019	SI		23,3		0,01	
5	09/04/2019	SI		41		0,01	
6	09/04/2019	SI	SI	8,3	5,8	0,001	0,09
7	09/04/2019	SI		65,9		0,01	
8	15/04/2019	SI		2180		2,16	
9	15/04/2019	SI	SI	103	< 4.7	0,02	0,09
10	15/04/2019	SI		80,5		0,05	
11	22/04/2019	SI		53,4		0,01	
12	24/04/2019	SI	SI	714	< 4.7	0.27**	0,1
13	24/04/2019	SI	SI	151	< 4.7	0,01	0,11
14	30/04/2019	SI		29,5		0,08	
15	30/04/2019	SI	SI	251	52,1	0,07	0.21**
16	08/05/2019	SI	SI	243	< 4.7	0,02	0,11
17	08/05/2019	SI	SI	54,4	< 4.7	0.16*	0,1
18		NO	SI	1596	< 4.7		0,15
19		NO	SI		< 4.7		0,18
20		NO	SI	201	< 4.7		0,1

PACIENTES	SUEROS	S IL-4 (pg/ml)	S IL-5 (pg/ml)	S IL-6 (pg/ml)	S IL-8 (pg/ml)	S IL-13 (pg/ml)	S IL-17 (pg/ml)	S TNF α (pg/ml)	S IFN γ (pg/ml)
1	1	12,45	3,61	1,77	18,82	16,91	68,26	7	103,57
2	2	4,66	1,04	1,62	167,12	< 0.24	1,51	39,92	3,06
3	3	5,13	2,43	0,68	158,38	1,55	3,36	9,01	3,15
4	4	5,36	2,85	1,39	12,27	4,38	10,68	8,1	9,17
5	5	6,31	1,07	0,44	24,95	< 0.24	1,74	8,07	2,21
6	6	3,59	5,91	2,53	28,06	4,69	1,97	9,58	2,4
7	7	9,92	2,33	1,69	5,57	3,87	14,82	7,15	15,62
8	8	8,76	1,37	2,48	387,73	1,09	8,97	133,5	8,74
9	9	3,71	1,3	1,71	10,56	3,24	2,29	18,26	2,68
10	10	24,6	2,17	1,53	155,73	0,86	10,3	44,13	8,86
11	11	6,78	2,33	< 0.18	13,8	0,6	2,43	11,37	3,19
12	12	18,73	3,02	1,04	7,63	2,82	5,32	3,44	4,83
13	13	5,6	0,9	0,56	4,68	6,21	10,52	4,45	14,33
14	14	5,48	3,11	1,03	55,62	1,76	5,74	36,3	9,3
15	15	40,68	6,31	22,41	30,6	35,44	0,47	39,46	< 0.61
16	16	4,9	1,3	0,16	5,04	2,99	7,71	17,12	10,75
17	17	12,8	4,2	1,78	5,15	5,65	10,4	4,4	16,08
18	18								
19	19								
20	20								

P ACI EN TE S	PÓLIPO S	P IL-4 (pg/ml)	P IL-5 (pg/ml)	P IL-6 (pg/ml)	P IL-8 (pg/ml)	P IL-8 (pg/ml)	P IL-13 (pg/ml)	P IL-17 (pg/ml)	P TNF α (pg/ml)
1	1	< 7.32	< 1.95	< 0.73	11,6	12,08	4,38	< 2.93	< 1.71
2	2	62,68	15,23	7,26	61,27	55,61	17,21	< 2.93	10,28
3	3	< 7.32	< 1.95	3,58	26,82	28,72	7,54	< 2.93	< 1.71
4									
5									
6	6	< 7.32	< 1.95	< 0.73	18,99	20,85	8,41	< 2.93	< 1.71
7									
8									
9	9	< 7.32	12,11	3,9	16,07	17,57	17,25	< 2.93	< 1.71
10									
11									
12	12	< 7.32	< 1.95	10,21	1280,2 4	> 78	10,05	18,24	7,42
13	13	< 7.32	< 1.95	6,36	216,08	362,04	10,6	< 2.93	< 1.71
14									
15	15	89,89	28,61	12,13	831,93	> 78	26,62	17,46	13,83
16	16	< 7.32	8,46	< 0.73	1780,3 8	> 78	13,05	< 2.93	12,39
17	17	< 7.32	< 1.95	6,03	786,72	> 78	9,12	< 2.93	< 1.71
18	18	< 7.32	< 1.95	4,27	45,97	44,58	9,58	< 2.93	< 1.71
19	19	22,72	13,02	2,73	12,23	12,93	16,36	< 2.93	< 1.71
20	20	< 7.32	< 1.95	7,41	86,45	73,07	7,62	< 2.93	< 1.71

Anexo 4. PLANTILLA OLFACTOMETRÍA

PACIENTE:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	BL	
¿Detecta?																										
¿Intenso?																										
¿Irritable?																										
¿Fresco?																										
¿Agradable?																										
¿Define?																										
¿Conoce?																										
¿Podría decir qué es?																										

- | | | | |
|------|-------|-------|-------|
| 1. - | 8. - | 15. - | 22. - |
| 2. - | 9. - | 16. - | 23. - |
| 3. - | 10. - | 17. - | 24. - |
| 4. - | 11. - | 18. - | |
| 5. - | 12. - | 19. - | |
| 6. - | 13. - | 20. - | |
| 7. - | 14. - | 21. - | |