



# Asma y alergia: la epidemia del siglo XXI

Manuel Alcántara Villar (Coordinador)

**un**  
Universidad  
Internacional  
de Andalucía  
**A**

Asma y alergia: la epidemia del siglo XXI. Manuel Alcántara Villar (Coordinador).

Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, 2012. ISBN 978-84-7998-227-5. Enlace: <http://hdl.handle.net/10334/3590>



# **CAPÍTULO XIX**

## **Poliposis nasosinusal y asma**

**Ana Navarro Pulido**

## 1. Definición

La poliposis nasosinusal (PN) se puede definir como un proceso inflamatorio crónico de la mucosa de las fosas nasales y de los senos paranasales, de etiología aún desconocida, en el que parecen desempeñar un papel importante los eosinófilos, y que conduce a la formación de pólipos edematosos bilaterales benignos desde los senos paranasales, fundamentalmente etmoidales, hacia la cavidad nasal.

La poliposis nasal constituye una enfermedad dentro de la rinosinusitis crónica con hiperplasia de la mucosa de los senos paranasales hacia la cavidad nasal. En la actualidad se considera a la PN como una forma clínica bilateral e idiopática de rinosinusitis crónica, entidad que abarca a un grupo heterogéneo de enfermedades con diferentes etiologías y distintos mecanismos etiopatogénicos.

Desde el punto de vista clínico la rinosinusitis crónica se define como un cuadro que cursa con inflamación de las fosas nasales y de los senos paranasales, con una duración superior a más de 12 semanas. Clínicamente se caracteriza por la presencia de dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser o bien el bloqueo (u obstrucción o congestión) nasal, o bien secreción nasal (rinorrea anterior y/o posterior). Otros síntomas acompañantes pueden ser el dolor o la sensación de presión facial, y la pérdida total o parcial del sentido del olfato. En la endoscopia nasal se debe objetivar la formación polipoidea, y/o la secreción mucopurulenta y/o el edema o la obstrucción de la mucosa principalmente en el meato medio. En las pruebas complementarias como la tomografía computarizada (TC) aparecerán cambios en la mucosa del complejo ostiomeatal y/o de los senos paranasales. La PN se define como una rinosinusitis crónica (con las características anteriormente detalladas), bilateral y con visualización mediante endoscopia de pólipos en el meato medio.

## 2. Epidemiología

La PN ocasiona una importante repercusión socioeconómica y afectación en la calidad de vida de quienes la padecen. Se desconoce la prevalencia exacta de la PN. Los valores que aparecen en la literatura médica oscilan entre el 0,2% y el 5,6% de la población, en función del método diagnóstico empleado. Los estudios epidemiológicos realizados mediante cuestionarios indican una prevalencia entre el 1,3% y el 4,3%. En los estudios realizados mediante endoscopia la prevalencia es algo menor, entre el 0,5% y el 2,7%; estas cifras son más fiables al permitir observar directamente los pólipos, si bien no incluyen muestras numerosas. La prevalencia de PN es muy alta en muestras de pacientes con asma (5-15%), con bronquiectasias (26%) y sobre todo en intolerantes a AINE (30-90%).

La mayoría de los trabajos establecen una mayor prevalencia de la PN en varones (2:1). La máxima incidencia aparece en la 4ª o 5ª décadas de la vida, con incremento de la incidencia y prevalencia con la edad (1% en menores de 40 años, hasta un 5% en los mayores de 60 años). En la edad pediátrica su prevalencia es baja, alrededor del 0,1% y casi siempre ligada al diagnóstico de fibrosis quística. Los diferentes estudios estiman que el tabaquismo se encuentra con menor frecuencia en los pacientes con PN.

## 3. Poliposis, asma e intolerancia a AINE

Los pacientes con PN presentan un mayor riesgo de desarrollar asma. En este sentido, en estudios con un amplio número de pacientes, el porcentaje con asma osciló entre un 30-70%. Aunque la poliposis se observa más frecuentemente en varones que en mujeres, éstas presentaban el doble de posibilidad de padecer asma.

Por otra parte, un 5-15% de los pacientes asmáticos pueden desarrollar PN, y en un 36-96% de los casos cuando el asma coexiste con la intolerancia a AINE. El asma precede a la PN en un 70% de los casos, es simultánea en un 10% y posterior en el 20%.

Entre un 5-8% de los pacientes con PN presentan intolerancia a los AINE, habitualmente asociada a un asma no alérgica. Los pacientes con PN, especialmente los que padecen asma asociada, presentan un riesgo más elevado (10-26% de los casos) de desarrollar reacciones de intolerancia a los AINE.

#### 4. Etiopatogenia

La PN es una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida con una fisiopatología multifactorial, donde varios factores pueden actuar en un mismo paciente (Tabla 1).

Los factores genético-hereditarios de la PN están por determinar. Se han descrito asociaciones con determinados HLA y en algunos estudios se han encontrado antecedentes familiares, pero en los estudios con gemelos homocigóticos no encuentran gran concordancia.

Tampoco es bien conocido el papel de la alergia como causa de PN. Los pacientes con pólipos presentan con frecuencia pruebas intraepidérmicas (prick-test) positivas frente a aeroalérgenos, incluso superior a la de la población general (19-63%; en la mayoría de los estudios por encima del 50%), aunque en muchos casos sin significación clínica, o realizados en grupos de atención especializada y no en población general. Por otra parte, no se ha descrito un aumento en la prevalencia de PN en pacientes con rinitis alérgica, que se estima en un 1,5%. En algunos casos de PN sin atopia se ha observado una respuesta local mediada por IgE a nivel de la mucosa nasal, o lo que es lo mismo, IgE específica en secreción nasal en ausencia de IgE específica sérica (3).

El aclaramiento mucociliar y la permeabilidad del complejo ostiomeatal son esenciales en el funcionamiento de los senos paranasales. En la PN existe hipersecreción e hiperviscosidad mucosa que dificultan el aclaramiento mucociliar.

En el proceso inflamatorio de la PN son muy importantes los eosinófilos y las moléculas contenidas en sus gránulos. Es característica la presencia en el estroma polipoideo de un intenso

infiltrado de células inflamatorias, con predominio de los eosinófilos. Son moléculas importantes IL5, eotaxina y RANTES, implicadas en el reclutamiento, activación, maduración, supervivencia y quimiotaxis de los eosinófilos. También se ha observado la presencia de linfocitos T activados con un fenotipo mixto Th1/Th2 y una disminución de linfocitos T reguladores.

Uno de los mecanismos fisiopatológicos propuestos en la PN es la existencia de un déficit de la inmunidad innata que podría favorecer la colonización microbiana y el desarrollo de una respuesta inmune anormal en la que se han implicado desde biofilms hasta colonización fúngica. La infección no es un agente etiológico primario en la PN, pero bajo la forma de biofilms, sí es un factor que contribuye de manera significativa al aumento de la inflamación y la gravedad del proceso. Clínicamente los casos de PN con presencia de biofilms se correlacionan con formas más graves de la enfermedad y con peor evolución postoperatoria.

Recientemente se está dando cada vez más importancia a la producción de anticuerpos IgE policlonales frente a enteroxinas del *Staphylococcus aureus* (SAE), que se asocia a las formas de PN más graves. El *Staphylococcus aureus* coloniza frecuentemente la mucosa nasal del meato medio de los pacientes con PN y puede liberar SAE que funcionan como superantígenos. Las SAE amplifican la inflamación eosinofílica y pueden disminuir el efecto terapéutico de los corticoides, alterando la sensibilidad y expresión del receptor beta de los glucocorticoides. Es por ello que las tasas de colonización más altas y la síntesis local de IgE multiclonal e IgE específica a enterotoxinas del *Staphylococcus aureus* (sIgE-SAE), se asocia a formas graves de la enfermedad tanto a nivel local (inflamación eosinofílica) como sistémico (asma y/o intolerancia a AINE) (4).

#### **Tabla 1.- Mecanismos fisiopatológicos implicados en PN**

- Disminución de la permeabilidad del complejo ostiomeatal
- Alteraciones en la producción de mucinas
- Inflamación y mediadores inflamatorios
- Alteraciones del remodelado tisular
- Disfunción del epitelio nasal
- Alergia

- Alteraciones de la inmunidad innata
- IgE y *Staphylococcus aureus*
- Biofilms bacterianos
- Hongos
- Eicosanoides
- Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA)
- Óxido nítrico
- Factores genéticos

## 5. Clasificación y Calidad de vida

La enfermedad se puede dividir en tres categorías: leve, moderada o grave, de acuerdo a una valoración global de los síntomas, según la puntuación obtenida en una escala visual analógica (EVA) de 0 a 10. El paciente evalúa sus molestias de forma global siendo: Ninguna incomodidad 0, y 10 la peor molestia imaginable. Se considera leve si EVA 0-3, moderada EVA >3-7, y grave EVA >7-10.

Con un valor de EVA > 5 se considera que puede estar afectada la calidad de vida del paciente. La PN tiene un impacto negativo importante sobre la calidad de vida, que se agrava en el paciente con asma y tiene un efecto acumulativo negativo si además presenta intolerancia al AAS.

Para evaluar la calidad de vida no existen cuestionarios específicos en PN, aunque si existen cuestionarios específicos para la rinosinusitis crónica (RSDI, RSOM-31, SNOT-20, SNT0-16, CSS, RhinoQoL). Cuando se emplean cuestionarios genéricos como el SF-36, se ha demostrado que la PN puede afectar más a la calidad de vida que otras enfermedades crónicas, como el asma, la EPOC, la hipertensión, la cardiopatía isquémica o la diabetes mellitus.

## 6. Características clínicas

La rinosinusitis crónica con o sin pólipos se define como la inflamación de los senos y fosas nasales de más de 12 semanas de duración, y se caracteriza por la presencia de dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser congestión nasal o secreción nasal. En la PN son característicos la obstrucción nasal, las alteraciones

del olfato, la rinorrea anterior o posterior y la cefalea. Según el consenso EPOS también pueden aparecer otros síntomas como dolor de garganta, disfonía, tos, somnolencia o malestar general.

La alteración del olfato, es el síntoma que mejor se correlaciona con el diagnóstico y gravedad de la PN, por lo que el consenso POLINA la propone como síntoma guía para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con PN.

## 7. Diagnóstico

La historia clínica es esencial para valorar la gravedad, las enfermedades concomitantes y el impacto en la calidad de vida del paciente. Ahora bien, se ha demostrado que basar el diagnóstico exclusivamente en la presencia de síntomas es poco preciso, ya que determina un falso diagnóstico de rinosinusitis crónica en un porcentaje elevado de pacientes. Al añadir la evaluación endoscópica se mejora la especificidad y los valores predictivos positivo y negativo y se multiplica por cuatro la posibilidad de realizar un diagnóstico correcto.

El diagnóstico de PN se basa en la historia clínica, y la visualización de los pólipos mediante endoscopia nasal o rinoscopia anterior, y en su defecto TC de senos paranasales. La exploración clínica y las pruebas de diagnóstico deben permitir objetivar la inflamación crónica y la existencia de la PN, estableciendo una valoración de la gravedad, de la evolución y del pronóstico de la enfermedad. Estas consideraciones determinaran la actitud terapéutica más recomendada.

El diagnóstico de certeza se realiza mediante el hallazgo de pólipos nasales en la endoscopia nasal o mediante TC en la que se aprecien cambios en la mucosa del complejo ostiomeatal o sinusal. La endoscopia es la técnica de elección para el diagnóstico de PN. La rinoscopia anterior permite visualizar pólipos cuando ya son de grado 3.

La radiología convencional no proporciona información útil y tiene poco valor en el diagnóstico de la rinosinusitis crónica. La



TC de fosas y senos paranasales es la técnica radiológica que se utiliza de forma estándar en el diagnóstico por imagen en poliposis. Existe buena correlación entre los hallazgos de la TC y los endoscópicos (Nivel de evidencia IIb). La TC es esencial en la evaluación prequirúrgica de extensión y el control evolutivo de la enfermedad. La RM es útil en el diagnóstico diferencial con otros tumores y neoplasias de las fosas y senos paranasales.

Un estudio alergológico es recomendable si se sospecha etiología alérgica ante la presencia de síntomas de rinitis alérgica o de asma bronquial.

Las pruebas de obstrucción nasal objetivas (rinomanometría, flujo máximo inspiratorio nasal y rinometría acústica) pueden complementar la evaluación de gravedad de la PN así como evaluar la respuesta al tratamiento. La obstrucción nasal subjetiva del paciente se correlaciona mejor con la rinomanometría anterior activa y el flujo máximo inspiratorio que con la rinometría acústica, aunque esta parece más útil para evaluar cambios en respuesta a tratamientos médicos o quirúrgicos (Nivel de evidencia IIa).

La olfatometría valora el grado de pérdida de olfato. La pérdida total o parcial del olfato es el síntoma que mejor se correlaciona con un diagnóstico preciso de PN y con su gravedad determinada mediante endoscopia nasal o TC. Se pueden utilizar diferentes métodos para realizar el estudio de olfatometría, como el Barcelona Smell Test 24 (BAST-24).

La determinación de óxido nítrico nasal suele estar disminuida, con una correlación inversa con el tamaño de los pólipos, y también puede ser un marcador de eficacia de tratamientos.

La RM y la biopsia son pruebas complementarias de primera opción cuando se requiere hacer el diagnóstico diferencial con otros tumores de las fosas y senos paranasales.

## **7.1. Diagnóstico de comorbilidades**

Debe evaluarse la vía respiratoria inferior en todos los pacientes diagnosticados de PN mediante pruebas de función pulmonar. Así

mismo debe investigarse la presencia de alergia a aeroalérgenos mediante estudio alergológico o valorar la intolerancia a los AINE (Pruebas de provocación e inducción de tolerancia a AINES) en aquellos pacientes diagnosticados de PN que así lo requieran por su clínica asociada.

El estudio alérgico puede realizarse mediante pruebas cutáneas y/o cuantificación de IgE específica sérica frente a los aeroalérgenos más prevalentes, o que sugiera la historia clínica.

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) es una enfermedad que afecta predominantemente a mujeres de edad media con asma persistente moderada o grave que se asocia a formas graves de PN y episodios de broncoespasmo asociado a la administración oral, sistémica o tópica de AAS u otros AINE. El diagnóstico de intolerancia a AINE se basa en una historia clínica clara de reacciones frente a dos o más AINE de diferentes grupos químicos y/o una prueba de provocación, ya sea mediante administración oral de AAS, o la administración intranasal o bronquial de acetilsalicilato de lisina siempre bajo condiciones de extrema seguridad y por parte de personal cualificado para tratar una potencial reacción adversa grave.

## 8. Valoración de la gravedad

El consenso POLINA propone que para evaluar la gravedad de la PN, se realice además de la valoración global de los síntomas (EVA), una evaluación mediante endoscopia nasal, según la escala de Lildholdt:

Grado 0: Ausencia de pólipos

Grado 1: Pólipos de pequeño tamaño que no sobrepasan el cornete medio

Grado 2: Pólipos que están entre el borde craneal y caudal del cornete inferior

Grado 3: Pólipos que rebasan el borde inferior del cornete inferior

## 9. Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de la PN es esencial tener en cuenta no solo otras enfermedades inflamatorias de la mucosa nasal, sino también todo el conjunto de tumores benignos y malignos de las fosas y senos paranasales, por lo que las técnicas de elección son la RM y el estudio anatomopatológico mediante citología nasal o biopsia.

El diagnóstico diferencial se debe realizar fundamentalmente con otras patologías que puedan manifestarse con poliposis bilateral (fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, enfermedades granulomatosas inflamatorias (como Enfermedad de Wegener, sarcoidosis y síndrome de Churg-Strauss), enfermedades granulomatosas infecciosas (infecciones fúngicas, infecciones por micobacterias, rinoscleroma), o enfermedades granulomatosas neoplásicas (Linfoma nasal T-NK), y con neoformaciones polipoideas nasales unilaterales. En las formaciones polipoides unilaterales siempre hay que pensar en la posibilidad de un proceso neoplásico. En una poliposis unilateral de origen nasosinusal alto o de aspecto vascular, las pruebas de imagen deben preceder a la muestra de biopsia. En los pacientes con bronquiectasias y/o asma debería evaluarse siempre la presencia de rinosinusitis crónica y poliposis nasal, y a la inversa.

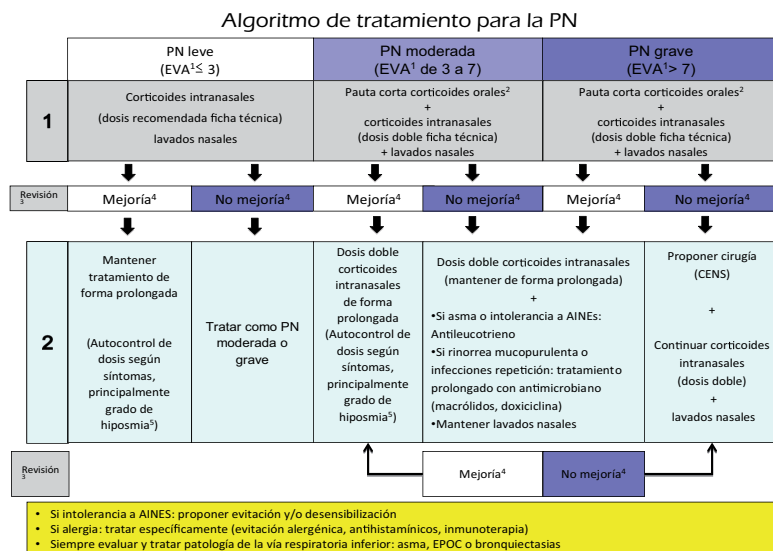
El diagnóstico diferencial con la fibrosis quística se plantea en casos con PN en la infancia. El 20% de los pacientes afectados de esta enfermedad desarrollan PN, pero en estos pólipos predomina la infiltración por neutrófilos y existe un aumento de IL8 y IL9, responsables de la sobreproducción de moco.

En la discinesia ciliar primaria los pólipos son secundarios a infecciones crónicas con predominio de neutrófilos, en pacientes con bronquiectasias, esterilidad masculina y situs inversus.

En las granulomatosis inflamatorias, como la Enfermedad de Wegener, la sarcoidosis, o el Síndrome de Churg-Strauss, la infiltración inflamatoria será distinta en cada etiología, aunque todas ellas se manifiestan como una rinosinusitis costrosa y destructiva.

## 10. Tratamiento

En los principales documentos de consenso más recientes se recomienda el uso de corticoides tópicos como primera línea del tratamiento médico y como otras opciones se recomiendan los lavados/duchas nasales y opcionalmente añadir tratamiento con antibióticos de forma prolongada. El esquema de algoritmo de tratamiento para la PN recomendado por el consenso POLINA se puede ver en la Figura 1.



**Figura 1: algoritmo de tratamiento para la PN, según el Consenso POLINA**

- 1 En el manejo terapéutico de la PN se recomienda un enfoque escalonado, basado en la gravedad de la enfermedad. Para la valoración de la gravedad POLINA propone, siguiendo el criterio de la guía EPOS, utilizar la escala visual analógica.
- 2 0,5-1 mg/kg/día prednisona o equivalente durante 7 a 14 días. No es necesario reducir progresivamente la dosis si es menor a 50 mg diarios de prednisona o equivalente.
- 3 Aunque no hay pruebas científicas que permitan recomendar un periodo de revisión concreto, POLINA recomienda inicialmente (paso 1) hacer la revisión al mes de tratamiento y posteriormente (paso 2) a los 3 (moderada o grave) o a los 6 meses (leve o controlada).

- 4 Se define como mejoría (control o buena respuesta al tratamiento) el descenso en un escalón de gravedad en PN moderada o grave o la reducción en la puntuación de la EVA en la PN leve.
- 5 El grado de hiposmia puede medirse de forma subjetiva, con escala visual analógica o mediante olfatometría; se correlaciona bien con la gravedad de la PN, que es el síntoma más específico de PN y puede ayudar a controlar la enfermedad, indicando al paciente que aumente o disminuya la dosis de corticoide intranasal en función del empeoramiento o mejoría de su hiposmia.

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

Los pacientes que no alcanzan un nivel aceptable de control a pesar de la cirugía adecuada, el tratamiento con corticosteroides intranasales y hasta dos cursos cortos de antibióticos o corticosteroides sistémicos en el año, se consideran de difícil control.

## 10.1. Tratamiento farmacológico

Se aprecia un efecto significativo de los corticoides nasales sobre los síntomas de la PN y en la reducción del tamaño del pólipo, así como de las recurrencias tras la extirpación mediante intervención quirúrgica. El efecto depende de la dosis y es independiente de la forma de administración (gotas, spray nasal). La dosis variará en función de la gravedad de la PN, y deberá prolongarse en períodos de 8-48 semanas, a doble dosis de la aconsejada en la ficha técnica para tratar la rinitis, siendo una estrategia útil para ajustar las dosis la afectación del olfato. Aunque se ha demostrado un buen balance entre eficacia y seguridad del tratamiento con corticoides tópicos administrados diariamente hasta cinco años, es aconsejable la utilización de aquellos que poseen menor biodisponibilidad y, por tanto, menor absorción sistémica.

Se recomienda la utilización de corticoides orales tan solo en pauta corta en casos de obstrucción nasal grave, como

medicación de rescate en casos de síntomas no controlados con medicación convencional y como “polipectomía médica” junto a corticoides en gotas nasales, en caso de ausencia de respuesta al tratamiento inicial. No existe un consenso entre las distintas guías internacionales acerca de la dosis exacta a administrar en cada caso, estableciéndose una dosis variable entre 0’5 – 1 mg/kg/día de prednisolona o equivalente, ni tampoco en el tiempo concreto que debe mantenerse el tratamiento, oscilando entre 10 días y 3 semanas en total, incluida la pauta recomendada de reducción progresiva de la dosis. Sin embargo, la pauta de reducción es evitable si la duración del ciclo es inferior a dos semanas, pudiendo mantenerse hasta entonces dosis de hasta 50 mg/día de prednisolona o equivalente.

Actualmente hay pruebas científicas que avalan el uso de otras opciones en el tratamiento de la PN, añadidas al tratamiento con corticoides cuando no se obtiene una adecuada mejoría:

Debe tratarse la rinitis alérgica concomitante, en pacientes diagnosticados, con antihistamínicos orales de segunda generación o tópicos nasales e inmunoterapia específica con alérgenos cuando esté indicada.

En todos los casos se recomienda, por su inocuidad y demostrada eficacia en la mejoría de los síntomas, los lavados nasales como tratamiento concomitante.

A pesar de que parece poco probable una implicación directa de los antibióticos en la etiología de la poliposis nasosinusal, se ha demostrado en varios estudios clínicos de suficiente calidad metodológica, la utilidad del tratamiento con estos fármacos, utilizando pautas de administración no habituales con mejoría de parámetros clínicos en la PN. Se han utilizado macrólidos (roxitromicina o eritromicina) o doxiciclina en pautas prolongadas (3 meses o 20 días) en caso de sospecha de sobreinfección.

Otros tratamientos que pueden contemplarse, aunque con un nivel de evidencia bajo y sin una importante relevancia clínica son: la desensibilización frente al acetilsalicilato de lisina, el tratamiento con capsaicina, los vasoconstrictores nasales, los

inmunomoduladores, los mucolíticos, los inhibidores de la bomba de protones, la furosemida, el anticuerpo monoclonal contra la IL-5, los antileucotrienos o el tratamiento con omalizumab. Sería necesario disponer de resultados de ensayos clínicos controlados, de diseño prospectivo y mayor número de pacientes para conocer la eficacia y seguridad de estas terapias en el tratamiento de la poliposis nasal.

## 10.2 Tratamiento quirúrgico

La cirugía de la poliposis nasal se circunscribe al paciente con obstrucción nasal grave que no responde a tratamiento médico con corticoesteroides, ya que ningún procedimiento quirúrgico es curativo de la enfermedad de base.

La cirugía endoscópica nasal de los senos supone una mejora duradera de la calidad de vida de los pacientes con PN. La polipectomía no agrava ni induce asma, si el asma está bien estabilizado cuando el paciente va a someterse a cirugía. Por el contrario, existen indicios sólidos de que mejora los parámetros clínicos del asma en los pacientes en los que coexiste con la PN, con una valoración subjetiva del asma del paciente y mejores resultados en la función respiratoria, junto con un menor uso de corticoides sistémicos. Los resultados disminuyen con el tiempo y son peores en intolerantes a AINE.

## 10.3. Tratamiento de las comorbilidades

Los pacientes que presentan asma bronquial asociada a la PN suelen tener una peor percepción del control de su enfermedad dada la persistencia y gravedad de los síntomas nasosinuales asociados, por lo que no debería descuidarse el tratamiento conjunto bajo el concepto de vía respiratoria única.

## 11. Criterios de derivación

Debido a sus múltiples enfermedades asociadas (rinitis, asma, intolerancia a AINE, bronquiectasias, fibrosis quística), el abordaje

de la PN requiere una intervención multidisciplinar, donde destaca la intervención de Atención Primaria y Pediatría, ORL, Alergología y Neumología. En situaciones especiales deberán participar también otras especialidades médicas.

En cada momento se realizará una valoración de la existencia de enfermedades asociadas que permita un abordaje integral desde el concepto de vía respiratoria única.

Los criterios de derivación de atención primaria a especializada dependen de su objetivo final: diagnóstico y tratamiento de la PN y valoración quirúrgica (ORL), manejo de la rinitis y el asma alérgico (Alergología), manejo de otras patologías respiratorias (Neumología).

### **Bibliografía recomendada**

- 1) FOKKENS, W., et al. (2012), « European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps », *Rhinology* suppl 23, pp.1-299.
- 2) FOKKENS, W., et al. (2012), «EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists », *Rhinology* 50, pp.1-12.
- 3) VALERO, A., et al. (2011), «SEAIC-SEORL. Consensus Document on Nasal Polyposis. POLINA Project», *J Investig Allergol Clin Immunol* 21 suppl 1, pp.1-58.