



Universidad  
Internacional  
de Andalucía

## TÍTULO

**VALORACIÓN DE UNA ESTRATEGIA PARA LA FENOTIPIFICACIÓN  
DE PACIENTES CON PATOLOGÍA INFLAMATORIA CRÓNICA  
NASOSINUSAL EN EL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA EN  
EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE VALME**

## AUTORA

**Zoila Alejandrina Peña Rodríguez**

Tutor	Esta edición electrónica ha sido realizada en 2024 Dr. D. Alfonso del Cuviillo Bernal
Institución	Universidad Internacional de Andalucía
Curso	<i>Máster de Formación Permanente en Rinología Avanzada y Base de Cráneo Anterior (2021/22)</i>
©	Zoila Alejandrina Peña Rodríguez
©	De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
Fecha documento	2023



Universidad  
Internacional  
de Andalucía



**Atribución-NoComercial-SinDerivadas  
4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)**

Para más información:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>

## **Valoración de una estrategia para la fenotipificación de pacientes con patología inflamatoria crónica nasosinusal en el Servicio de Otorrinolaringología en el Hospital Universitario Virgen de Valme.**

Investigadora principal: Zoila Alejandrina Peña Rodríguez.

Tutor: Dr. Alfonso Del Cuvillo Bernal

Proyecto de investigación presentado como trabajo final en el Master Propio en Rinología avanzada y Base de craneo de la Universidad Internacional de Andalucía

### **Resumen.**

La Rinosinusitis crónica con poliposis (RSCcPN), la Rinosinusitis crónica sin poliposis (RSCsPN) y la Rinitis alérgica (RA) constituyen un grupo heterogéneo de patologías dentro de las enfermedades inflamatorias crónicas de la mucosa nasal y/o sinusal

En la actualidad es cada vez más importante personalizar el tratamiento de las enfermedades para lo que es necesario analizar el endotipo inflamatorio caracterizando el fenotipo de inflamación que presente nuestro paciente en función de biomarcadores de endotipo I, II y III.

La introducción en el arsenal terapéutico de nuevos fármacos biológicos como los anticuerpos monoclonales humanizados, tales como el Omalizumab, Dupilumab y Mepolizumab, en los pacientes que presentan una Rinosinusitis crónica con poliposis, que previamente hayan sido intervenidos quirúrgicamente y que presenten un fenotipo inflamatorio tipo II, tomando en cuenta el mal control reflejado en los cuestionarios de calidad de vida (SNOT-22) hace necesario disponer de metodología en la práctica diaria para realizar esta caracterización.

La financiación en nuestro ámbito para la realización de esta caracterización también se basa en un abordaje desde la perspectiva de la medicina de precisión

En este trabajo pretendemos valorar una estrategia para fenotipificar los pacientes de nuestra área sanitaria con diagnóstico de Rinosinusitis crónica con poliposis, de Rinosinusitis crónica sin poliposis y de Rinitis alérgica.

Palabras Claves: Rinosinusitis, endotipo, poliposis, Rinitis, biológicos.

## **Introducción**

La enfermedad inflamatoria nasosinusal se define como los cambios de características inflamatorias en la mucosa que tapiza las fosas nasales y los senos paranasales; esta mucosa forma parte del aparato respiratorio. Hoy en día se considera la estructura fosa nasal-bronquio cómo una entidad desde el punto de vista funcional, es decir, una vía respiratoria única. Dado los muy buenos resultados en el tratamiento con biológicos en las enfermedades de vías respiratorias bajas como el asma, sería indispensable realizar un diagnóstico fenotípico con un estudio del endotipo para así poder dirigir los tratamientos y hacer un manejo individualizado en la enfermedad inflamatoria crónica nasal y/o sinusal con el uso de los anticuerpos monoclonales tales como el Mepolizumab, el Dupilumab y Omalizumab, siendo el último el primero en utilizarse en pacientes con Rinosinusitis crónica con poliposis nasal.

## **Planteamiento del Problema y pregunta de investigación:**

La enfermedad inflamatoria crónica nasal y/o sinusal, específicamente la Rinosinusitis crónica con poliposis nasal constituye una de las diez causas más importantes de gastos sociosanitarios, y especialmente de absentismo laboral. Clásicamente el diagnóstico es fenotípico basado en la historia clínica recopilando signos y síntomas. Dado que las manifestaciones clínicas de estas enfermedades es muy inespecífica y al advenimiento de nuevas opciones de tratamiento mucho más específicas, como son los fármacos biológicos (los anticuerpos monoclonales humanizados) tipo Mepolizumab o Dupilumab en la RSCcPN, es necesario caracterizar el fenotipo inflamatorio (Tipo I, Tipo II y Tipo III) para mejorar el manejo de estos pacientes.

Nuestra pregunta de investigación es: ¿es útil una estrategia concreta para fenotipificar los pacientes diagnosticados de Rinitis crónica con poliposis, Rinitis crónica sin poliposis y Rinitis alérgica en el área sanitaria del Hospital Universitario Virgen del Valme?

## **Justificación de la investigación:**

La enfermedad inflamatoria crónica nasal y/o sinusal constituye un grupo heterogéneo de patologías tales como las descritas en este estudio, la Rinosinusitis crónica con poliposis (RSCcPN), la Rinosinusitis crónica sin poliposis (RSCsPN) y la Rinitis alérgica (RA).

Clásicamente el diagnóstico de estas enfermedades es clínico, tomando en cuenta los signos y síntomas, es decir se realiza un diagnóstico fenotípico. Cada vez es más frecuente individualizar el tratamiento de las enfermedades comprendiendo la fisiopatología de las mismas, si conocemos el endotipo podremos realizar un tratamiento específico y dirigido a puntos dianas desencadenantes de inflamación y por ende de la enfermedad. Los anticuerpos monoclonales son fármacos capaces de actuar en la cadena inflamatoria, inhibiendo y disminuyendo la activación, maduración y proliferación de células inflamatorias.

En el área de Otorrinolaringología se ha aprobado recientemente el uso de los anticuerpos monoclonales tipo Mepolizumab y Dupilumab. El primer fármaco de este tipo utilizado en el paciente con Rinosinusitis crónica con poliposis nasal fue el Omalizumab apreciándose mejoría en los cuestionarios de calidad de vida utilizados en esta patología tal como es el SNOT-22.

Ante la implementación de estas nuevas formas de tratamiento es necesario realizar un diagnóstico que tenga en cuenta los endotipos subyacentes y así determinar en el caso de la enfermedad inflamatoria crónica nasal y/o sinusal el tipo de inflamación, tipo I, tipo II y tipo III, siendo el tipo II en los que se aprecia mayores recurrencias y por ende mayor demanda de cirugías. Según las indicaciones pautadas en la EPOS 2020 podríamos hacer uso de estos fármacos biológicos ( anticuerpos monoclonales humanizados) en pacientes que ya han sido intervenidos y tengan un tipo inflamatorio II. En esto radica la importancia del diagnóstico de precisión.

Aunque actualmente no existe la indicación de fármacos biológicos en la Rinitis Alérgica sería interesante realizar un endotipado adecuada ya que según el patrón inflamatorio presentado puede ser subsidiario a beneficiarse de los fármacos biológicos y así crearse nuevas indicaciones.

### **Hipótesis:**

Una estrategia diagnóstica que incluya la identificación de biomarcadores de los diferentes endotipos en los pacientes con diagnóstico de Rinosinusitis crónica con poliposis, Rinosinusitis crónica sin poliposis y Rinitis alérgica puede mejorar la caracterización fenotípica de estos pacientes.

## **Objetivos:**

### General:

-Valorar una estrategia diagnóstica que incluya una serie de biomarcadores de endotipo para caracterizar mejor los pacientes con diagnóstico de Rinosinusitis crónica con poliposis, Rinosinusitis crónica sin poliposis y Rinitis alérgica en el área sanitaria del Hospital Universitario Virgen de Valme según los criterios del EPOS 2020.

### Específicos:

- Describir los diferentes fenotipos en la enfermedad inflamatoria crónica nasal y/o sinusal en nuestra práctica habitual
- Determinar la relación entre los fenotipos de estudio (RSCcPN, RSCsPN y RA) y los diferentes endotipos descritos en la enfermedad inflamatoria crónica nasal y/o sinusal.
- Valorar las opciones de tratamiento en la enfermedad crónica nasal y/o sinusal según los diferentes endotipos.

## **Marco Teórico:**

### Rinosinusitis crónica

La rinosinusitis crónica se define como el proceso inflamatorio en cavidad nasal y senos paranasales con un tiempo de evolución mayor a 12 semanas que se caracteriza por dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser la congestión nasal y/o rinorrea anterior/posterior asociado a dolor o presión facial, hiposmia o anosmia y además mostrar signos endoscópicos de poliposis nasal, secreción mucopurulenta y/o edema en meato medio, así como cambios en las pruebas de imagen (Tomografía computarizada, TC) a nivel de meato medio y senos paranasales .

La rinosinusitis crónica constituye un problema de salud de gran importancia y que observamos con una frecuencia considerable en la consulta médica general y especializada. Se estima una afectación de la población en general de 5-12% con una prevalencia del 4.2% en Europa y del 4,3% en Estados Unidos de América. La rinosinusitis crónica es una de las 10 enfermedades más costosas para el sistema sanitario, en Estados Unidos de América el manejo de esta patología tiene un costo directo de 10 a 13 billones de dólares, con unos \$2609 por paciente/año y en Europa de unos 2,500 euros por paciente/año.

En Europa la prevalencia de la Rinosinusitis crónica es del 11%, aunque disminuye a un 3-6,4% cuando se combinan datos epidemiológicos y clínicos (TC de senos paranasales). En el caso de los asmáticos es de más del 35% y especialmente en caso de RSCcPN en el asma grave (1).

Clásicamente, la Rinosinusitis crónica (RSC) se ha dividido en Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) y sin pólipos nasales (RSCsPN).

Clasificación por endotipos:

Basándose en el perfil de las citocinas, la RSC se puede clasificar endotípicamente en (2):

Inflamación tipo 1

Mediada por células T colaboradoras 1 (Th1, T-helper) y células linfoides innatas tipo 1 (ILC1, innate lymphoid cells type 1) con producción de interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e interleucina 8 (IL-8)6. Corresponde al perfil inflamatorio que suele encontrarse en la RSCsPN6.

Inflamación tipo 2

Mediada por células Th2 y células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2, innate lymphoid cells type 1) con producción de IL-4, IL-5 e IL-13. Se observa eosinofilia tisular, producción local de inmunoglobulina E (IgE) y mayor grado de remodelación tisular.

Inflamación tipo 3

Participan células Th17 con producción de IL-17, IL-22 e IL-23 y suele asociarse a secreción purulenta.

El European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 (EPOS 2020), ha clasificado esta patología atendiendo a múltiples parámetros (1):

-Según la gravedad de la enfermedad medida por escala visual analógica (EVA) puede ser: leve (0-3, moderada (mayor de 3-7) y Severa (mayor de 7).

-Según la fisiopatogenia puede ser primaria, el mecanismo ocurre en la cavidad nasal y senos paranasales, o secundaria si existe una afectación nasal y/o paranasal en el contexto de una enfermedad sistémica.

Según la localización anatómica puede ser:

RInosinusitis crónica primaria:

- Localizada: inflamación local a nivel de la mucosa nasosinusal sin afectación de la vía respiratoria inferior ni de los senos paranasales contralaterales.
  - Tipo 2: RS fúngica alérgica (RSFA). Entidad caracterizada por un patrón inflamatorio intenso Th2 en respuesta a la colonización por hongos de la mucosa sinusal. También puede ser de tipo difuso.
  - No tipo 2: RSC aislada. No se asocia a eosinofilia ni a mecanismo mediado por IgE y habitualmente requiere tratamiento quirúrgico.
- Difusa: afecta a la vía respiratoria superior e inferior.
  - Tipo 2: incluye la enfermedad atópica del compartimento central (EACC) (enfermedad mediada por IgE en respuesta a alérgenos inhalados), la RSC eosinofílica (RSC-e) y la RSFA con afectación difusa. La RSC-e se caracteriza por presencia de pólipos, pérdida del olfato y buena respuesta a los corticoides y a diferencia de la EACC, no se asocia a sensibilización a aeroalérgenos.
  - No tipo 2: incluye la RSC no eosinofílica (RSC no-e), afecta a pacientes de edad más avanzada y no tiene tan buena respuesta a los corticoides.

RInosinusitis crónica secundaria:

- Localizada: debida a un proceso patológico local (odontogénica, bola fúngica).
- Difusa: consecuencia de una enfermedad sistémica de base. El mecanismo puede ser:
  - Alteración mucociliar:
    - Discinesia ciliar primaria: problemas de aclaramiento mucociliar por un trastorno en la movilidad ciliar y, a menudo, edema polipoide o pólipos neutrofílicos y afectación difusa sinusal e hipoplasia de cavidades nasosinusales.
    - Fibrosis quística: alteración del aclaramiento mucociliar por una alteración en las secreciones. Edema polipoide o pólipos, con una apariencia más neutrofílica, con menos eosinófilos y aumento de elementos glandulares submucosos.
  - Enfermedad autoinmune: vasculitis e inflamación de la mucosa, como la granulomatosis con poliangeitis (GPA) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (GEPA).
  - Inmunodeficiencia: incapacidad para eliminar los patógenos (déficit de IgA, inmunodeficiencia variable común, diabetes, etc.)



## Diagnóstico:

La prueba Gold estándar para el diagnóstico de la rinosinusitis crónica es la endoscopia flexible o rígida que permite visualizar y clasificar el grado de poliposis, el estado de la mucosa y la rinorrea. Esta prueba tiene una excelente correlación con la TAC aunque la endoscopia es más sensible y específica.

La TAC se solicita cuando fracasa el tratamiento, cuando hay anomalías anatómicas o hay dudas en el diagnóstico y en los casos donde el tratamiento será quirúrgico.

Es importante cuantificar los signos y síntomas en la Rinosinusitis crónica con las escalas de evaluación visual analógica (leve 0-3, moderada 3-7, severa 7-10), en cuanto a las pruebas de imagen está la escala de Lund Mackay (0-24) que toma en cuenta la ocupación de los senos maxilar, etmoidal anterior, etmoidal posterior, frontal, esfenoidal y el complejo ostium meatal, obtenido una puntuación de 2 si está ocupado totalmente.

La escala de calidad de vida más usada en nuestro medio es el SIno-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22) donde se toman en cuenta aspectos clínicos y los efectos de los mismos en nuestra vida diaria valorando 22 aspectos de la obstrucción nasal de 1 (ausente) a 5 (siempre).

En las pruebas séricas a tener en cuenta están la eosinofilia periférica, la IgE total y la IgE específica anti enterotoxina del *Staphylococcus aureus* (SE IgE) el cual muestra una participación importante en el endotipo inflamatorio II.

Las pruebas anatomopatológicas tienen el objetivo de realizar un fenotipado, además de descartar enfermedades como las granulomatosis, vasculíticas, infecciosas y tumorales. Por lo tanto una biopsia bajo anestesia local de un pólipo o mucosa nasal nos permitiría identificar el grado de eosinofilia tisular (más de 55 eosinófilos/campo de gran aumento).

## Tratamiento

Basándonos en la RSCcPN, su objetivo principal es reducir los síntomas y así mejorar la puntuación de las escalas de calidad de vida tal como el SNOT 22 y disminuir la frecuencia y gravedad de las agudizaciones.

La determinación del endotipo de la RSCcPN permite orientar a las diferentes opciones terapéuticas, reservando la cirugía y los fármacos biológicos para los casos donde el manejo conservador no sea efectivo.

Se estima que un 40% de los pacientes con Rinosinusitis crónica presentan mal control de su enfermedad.

Para determinar un buen control de enfermedad la guía POLINA incluye los siguientes criterios:

- Gravedad de la enfermedad (EVA, 1-10).
- Pérdida del olfato (EVA, 1-10).
- Tamaño de los pólipos nasales en la endoscopia (0-8)
- Uso de corticoides sistémicos en el último año (0, 1-2 o más de 2 ciclos cortos).
- Necesidad de Cirugía (No-Si).

Tratamiento médico:

Corticoides intranasales.

Los corticoides intranasales (CIN) con el tratamiento de elección de primera línea en la RSCcPN, ya que tienen un efecto beneficioso sobre los síntomas, reducción del tamaño de la poliposis y la prevención de recidiva tras el tratamiento quirúrgico.

Existen dos generaciones de los mismos:

Los de primera generación que incluyen el dipropionato de Beclometasona, acetónido de triamcinolona y la Budesonida. Los de segunda generación dentro de los cuales está la ciclesonida, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona, furoato de mometasona.

Corticoides sistémicos

En la RSCcPN se incluyen pautas cortas como tratamiento complementario o antes de la intervención quirúrgica. La pauta corta (7-21 días) disminuyen los síntomas de forma puntual, así como el tamaño de los pólipos y el olfato. La guía POLINA recomienda 1-2 ciclos cortos (desde 5 días a dosis de 0,5-1mg/kg/día) al año.

Lavados nasales.

Los lavados nasales tienen una eficacia comprobada en la RSCcPN siendo la solución salina isotónica existirla más recomendada sin existir claras diferencias entre la forma en aerosol y la más voluminosa en chorro.

Antihistamínicos.

Los antihistamínicos (AH1) orales de segunda generación o intranasales no tienen gran efectividad en la RSCcPN al menos que se asocie ésta a alergia respiratoria. Estos fármacos incluyen fármacos de segunda generación con la Cetirizina y la Loratadina).

### Antibióticos.

No se ha comprobado un efecto favorecedor e en la Rinosinusitis crónica ni en su comparación con placebo ni en las pautas cortas o largas (mas de 4 semana). Estos fármacos incluye a la familia de los Macrólidos, tales como la claritromicina. En cuanto a la azitromicina podría ser eficaz en el grupo concreto de enfermedad respiratoria exacerbada por AINES.

### Antileucotrienos.

Hay poca evidencia sobre su eficacia en la RSCcPN y también en cuanto a su asociación al tratamiento con CIN. El mas usado es el Montelukast.

### Tratamiento quirúrgico:

La cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) es el tratamiento de elección tras el fracaso terapéutico. El retraso del tratamiento quirúrgico puede ser contraproducente en la mejoría de síntomas postquirúrgico y a largo plazo por lo que se realizar CENS en los paciente con SNOT-22 mayor de 20 aun tras uso de corticoides intranasales al menos durante 8 semanas y han requerido al menos un ciclo corto de corticoides sistémicos. Existen varios tipos de técnicas quirúrgicas, tales como las técnicas funcionales y las técnicas extendidas. Se recomienda la resección completa de la mucosa nasosinusal en los paciente con RSCcPN y asma ya que reduce las recurrencias.

### Tratamiento con biológicos:

Según los criterios POLINA para el uso de biológicos en los paciente con RSCcPN es necesario que se trate de una RSCcPN bilateral grave e intervenida previamente mediante CENS y se asocie a unos de los siguientes criterios (3):

- Inflamación tipo 2 (Eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/ $\mu$ l, y/o eosinófilos tisulares  $\geq 10$  células/campo, y/o IgE total sérica  $> 100$  UI/ml).
- Perdida importante del olfato (EVA  $> 7$  cm o hiposmia grave/anosmia medida por olfatometría).
- Necesidad de corticoides orales o contraindicación ( $\geq 2$  ciclos en el último año).
- Asma y/o EREA concomitante (Corticoides inhalados de forma continuada).

## Anticuerpo anti-IgE

Este grupo comprende el omalizumab, es un anticuerpo monoclonal que se une a la IgE libre y reduce la expresión de sus receptores en los mastocitos, basófilos y células dendríticas afectando su activación.

El omalizumab mejora los síntomas nasales y pulmonares, además de reducir la necesidad de cirugía endoscópica nasosinusal con un perfil de seguridad adecuado.

## Anticuerpos anti-IL-5/IL-5Ra

Dentro de esta familia se encuentra el mepolizumab, reslizumab y el benralizumab que es el que inhibe la subunidad alfa del receptor IL-5Ra.

El mepolizumab mostró mejoría en los síntomas nasales, en la ocupación de los senos paranasales, en la reducción de los biomarcadores inflamatorios séricos (eosinófilos, proteína catiónica eosinofílica y el receptor de IL-5), en la necesidad de CENS, en la gravedad de la enfermedad y del SNOT-22 en la función pulmonar de los pacientes con asma.

El benralizumab mejoró los síntomas nasales, SNOT-22 y la función pulmonar en pacientes asmáticos, pero al igual que el mepolizumab no mostró una mejoría en el olfato según el UPSIT.

El reslizumab no demostró eficacia y por este motivo no está siendo estudiado actualmente para la RSCcPN.

## Anticuerpo anti-IL-4Ra (vías de la IL-4 e IL-13).

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal que actúa en la subunidad IL-4Ra, evitando la actividad del IL-4 e IL-13. Este biológico mejoró los síntomas nasales, SNOT-22, la gravedad de la enfermedad, UPSIT, función pulmonar y exacerbaciones en los pacientes con asma, ocupación de los senos paranasales, la reducción de ciclos de corticoides sistémicos y de cirugía.

## Rinitis alérgica

Dentro de la enfermedad inflamatoria crónica se describe un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por uno o más de los siguientes síntomas: congestión nasal, rinorrea, prurito nasal y estornudos. Se aprecian dos cuadros principales: rinitis alérgica (RA) y rinitis no alérgica (RNA).

La rinitis alérgica es la más común de las rinitis crónicas (afectando entre un 10 y un 25% de la población en sociedades occidentales), aunque hasta un 30-50% de los pacientes con rinitis presentan factores desencadenantes no alérgicos. Se estima que entre un 44 y un 87% de los pacientes con rinitis presentan una combinación de ambas formas o rinitis mixta (4).

Existe evidencia sobre la existencia de una alteración significativa de la calidad de vida en los pacientes con RA. Además, dentro de las comorbilidades asociada a la rinitis destaca el asma, mostrando la estrecha relación entre vía aérea superior e inferior, haciendo necesario un tratamiento combinado para conseguir un manejo óptimo.

La rinitis alérgica es debida a la interacción entre factores genéticos y ambientales. Inicialmente, el cuadro es desencadenado por una reacción antígeno-anticuerpo (reacción de hipersensibilidad tipo I) que es mediada por una producción aumentada de inmunoglobulina E (IgE) en respuesta a una exposición a un alérgeno.

Un factor a tener en cuenta en estos pacientes es la historia familiar de enfermedad alérgica (rinitis alérgica, asma, dermatitis) y la exposición a alérgenos.

### Clasificación

Según la frecuencia, se clasifica en:

- Rinitis alérgica intermitente: Cuando los síntomas se presentan menos de cuatro días a la semana o por menos de cuatro semanas consecutivas.

Rinitis alérgica persistente: Cuando los síntomas se presentan por más de cuatro días a la semana o más de cuatro semanas consecutiva.

Según la severidad de los síntomas y su impacto en la calidad de vida de los pacientes (alteraciones en el sueño, cambios emocionales, interferencia con el trabajo o estudio, etc.), se clasifica en:

- Leve: los síntomas no interfieren en la vida del paciente.
- Moderada/severa: los síntomas alteran la calidad de vida del paciente.

### Diagnóstico

El diagnóstico de la rinitis alérgica se basa en la historia clínica del paciente, tomando en cuenta los hallazgos en el examen físico relacionados con esta patología y una historia familiar de enfermedad alérgica. Se deben realizar los tests de alergia, útiles para diferenciar entre rinitis alérgica y no alérgica.

Dentro las pruebas diagnósticas, tenemos:

Las pruebas diagnósticas de rinitis alérgica se basan en la demostración de la reacción alérgeno-IgE específica en la piel (pruebas cutáneas) o en la sangre (IgE sérica específica) (Rast: Radioalergosorbant Test).

Pruebas cutáneas de alergia (in vivo)

Las pruebas cutáneas se utilizan para confirmar el diagnóstico de rinitis alérgica, mediante las cuales se busca determinar el grado de liberación de mediadores inflamatorios ante la exposición a alérgenos establecidos, con la reacción entre el alérgeno y la IgE específica. Los test de alergia (IgE específico), tanto séricos como en piel son de importancia en el diagnóstico de rinitis alérgica, sin embargo, su uso se encuentra restringido a pacientes con rinitis alérgica que no responden al tratamiento empírico, cuando el diagnóstico es incierto o cuando es necesario conocer el alérgeno específico que causa los síntomas de dicha patología.

De acuerdo a las guías de la Organización Mundial de la Salud, se considera que los test de alergia y la inmunoterapia son útiles en pacientes en quienes los antihistamínicos y los corticoides nasales a dosis intermedias no generan un control adecuado de los síntomas luego de un periodo de 2 a 4 semanas. (18)

Las pruebas cutáneas pueden ser de tres tipos:

- Epicutáneas. Son los tests con el uso de parches. En la actualidad son poco utilizados, debido a que en estos no existe contacto directo entre el alérgeno y el mastocito, lo que los hace poco reproducibles.
- Percutáneas. Incluyen las técnicas de escarificación y pinchazo (scratch y prik), las cuales son útiles para determinar hipersensibilidad inmediata, aunque solo permiten realizar un diagnóstico cualitativo. Son bastante empleadas como método de tamizaje aunque presentan alta tasa de falsos positivos, por la irritación que se produce en la piel con la escoriación.
- Intracutáneas-intradérmicas. Son las más utilizadas, ya que permiten realizar un diagnóstico cuantitativo y cualitativo de la respuesta alérgica. Confirman los resultados de las pruebas percutáneas. Presentan menor riesgo de reacciones adversas, pues requieren menor cantidad de alérgeno que para obtener respuesta cutánea positiva.. Es importante tener en cuenta que un 15% de la población sana puede presentar sensibilizaciones asintomáticas, por lo que estas pruebas por sí solas no revelan el diagnóstico de rinitis, sino que deben interpretarse siempre teniendo en cuenta el contexto clínico del paciente.

## Pruebas in vitro

La medición de IgE sérica total era utilizada de manera rutinaria como método de tamizaje de rinitis alérgica, pero actualmente está en desuso. En adultos, niveles mayores a 100-150 KU/L se consideran elevados. Se ha observado que no solo las patologías alérgicas, sino también enfermedades parasitarias, entre otras entidades, pueden aumentar los niveles de IgE sérica total. Además, se calcula que entre el 20 y el 30% de los pacientes con rinitis alérgica presentan IgE sérica dentro de límites normales. Es por esto que la medición de IgE sérica total en la actualidad no se emplea de forma rutinaria.

## Tratamiento

El tratamiento de la Rinitis alérgica incluye la educación del paciente, la aplicación de estrategias para prevenir la exposición al alérgeno, los fármacos y la inmunoterapia.

### Educación y manejo ambiental

Es fundamental que el paciente conozca su enfermedad, su tratamiento y las posibles complicaciones, al igual que los factores desencadenantes, para así poder obtener un adecuado control y una respuesta positiva al tratamiento.

Evitar la exposición a alérgenos y el control ambiental son medidas altamente efectivas solo para un grupo seleccionado de pacientes que logran identificar y evitar un único alérgeno causante de la afección. No obstante, este tratamiento no es muy efectivo para la mayoría de pacientes que presentan múltiples alergias.

Las recomendaciones para evitar la exposición a alérgenos en estos pacientes son: mantener un ambiente limpio, por lo que se debe hacer aseo frecuente en la casa, especialmente en la habitación del paciente; lavar la ropa de cama con agua hirviendo; evitar muñecos de peluche, y en caso de tenerlos, lavarlos con regularidad con agua hirviendo; evitar tener animales dentro de la casa, o mantenerlos aislados para que no permanezcan en los dormitorios; reemplazar los tapetes del hogar por baldosa, limpiar el polvo con trapos húmedos, evitar tener en casa plantas que produzcan esporas (helechos).

### Tratamiento farmacológico

Existen múltiples tipos de medicamentos para el tratamiento de la rinitis alérgica, cada uno de los cuales actúa sobre distintos componentes de la respuesta inflamatoria, produciendo mejoría de algunos síntomas y efectos adversos específicos. Los más utilizados son:

## Corticoides

Los corticoides intranasales (beclometasona, budesonida, dipropionato de fluticasona, furoato de fluticasona, furoato de mometasona, triamcinolona, etc.) son considerados el tratamiento farmacológico más efectivo para el control de la rinitis alérgica en niños y adultos. Deben ser utilizados de forma continua, y se espera que el control de los síntomas, como el prurito, la rinorrea, los estornudos y la congestión. Se considera manejo de primera línea, principalmente cuando predomina la sintomatología obstructiva nasal. Además mejora la sintomatología ocular (prurito, inyección conjuntival), ya que se inhibe la producción de un reflejo originado al entrar en contacto los alérgenos con la mucosa nasal.

## Antihistamínicos

Son efectivos para controlar los síntomas mediados por la histamina, como el prurito, los estornudos, la rinorrea acuosa y algunos síntomas oculares, pero tienen poco efecto en el manejo de la inflamación y la congestión nasales (obstrucción nasal).

Los antihistamínicos de primera generación (clorfeniramina, difenhidramina, hidroxicina, etc.) son lipofílicos y atraviesan la barrera hematoencefálica, actuando también sobre los receptores centrales de histamina, por lo que producen sedación, alteración cognitiva y psicomotora. También ejercen un efecto anticolinérgico, produciendo sequedad en boca, retención urinaria, constipación y visión borrosa.

Los de segunda generación (cetirizina, loratadina, desloratadina, difenhidramina, fexofenadina, etc.) producen menor grado de efectos secundarios porque son menos lipofílicos y no atraviesan la barrera hematoencefálica (14). Entre los efectos más comunes, se encuentran: malestar gastrointestinal, cefalea, somnolencia (1-3%) y mialgias.

Los antihistamínicos intranasales se pueden prescribir en los pacientes con rinitis alérgica estacional, perenne, o episódica y han demostrado en numerosos ensayos aleatorizados, controlados con placebo, ser más eficaces que los antihistamínicos orales.

## Descongestionantes

Los descongestionantes sistémicos (pseudoefedrina, fenilefrina) se usan para disminuir la congestión vascular y la obstrucción y mejorar el flujo de aire. Actúan como agonistas de receptores alfa adrenérgicos no específicos, por lo que producen efectos sistémicos y baja tolerancia en los pacientes; por tanto, deben manejarse con especial cuidado en



pacientes con glaucoma, hipertiroidismo, enfermedades cardiovasculares y enfermedad prostática.

Los descongestionantes tópicos (oximetazolina) son muy efectivos para disminuir la obstrucción nasal; sin embargo, el uso prolongado de estos medicamentos (más de cinco días) puede ocasionar rinitis medicamentosa y efectos secundarios cardiovasculares.

#### Estabilizadores de mastocitos

El cromoglicato sódico actúa estabilizando los mastocitos e inhibiendo la liberación de los mediadores inflamatorios preformados; sin embargo, solo son efectivos si se utilizan antes de la liberación de los mediadores, por lo que en la actualidad se emplean como terapia profiláctica antes de una exposición conocida a un alérgeno y no se consideran medicamentos de primera línea en el manejo de rinitis alérgica. Alivian tanto síntomas nasales como oculares, pero se deben usar tres a cuatro veces al día, lo que se considera una limitante

#### Anticolinérgicos tópicos

El bromuro de ipratropio intranasal es de gran utilidad para el control de la rinorrea excesiva, por lo que es empleado como tratamiento adyuvante en pacientes que presentan abundante rinorrea que no ha podido ser controlada con otros medicamentos.

#### Antagonistas de receptores de leucotrienos

El montelukast ha demostrado especial efectividad en disminuir la inflamación de las vías aéreas superiores e inferiores, por lo cual debe considerarse básicamente para el manejo de pacientes con rinitis alérgica y asma coexistente; se recomienda también para el tratamiento de adultos y niños mayores de seis años con rinitis alérgica estacional.

#### Lavados nasales con solución salina

El uso de lavados nasales favorece el aclaramiento mucociliar y la hidratación de la mucosa nasal. Estudios demuestran su efectividad en el manejo de rinitis alérgica, sin embargo, no alcanza la efectividad de los corticoides nasales. Es útil en casos de rinitis leve-moderada y en conjunto con otros medicamentos.

#### Inmunoterapia

Es un método seguro y efectivo que consiste en la administración gradual progresiva de un preparado alérgico (sublingual, subcutáneo) hasta la dosis que permita al paciente mayor exposición al alérgeno identificado sin que se presenten síntomas alérgicos.

Se considera que los pacientes candidatos para esta opción terapéutica son aquellos que presentan síntomas alérgicos de más de uno a dos años de evolución, con poca respuesta al tratamiento (medicamentos sistémicos y tópicos) o con intolerancia a sus efectos adversos; aquellos en que evitarla no es posible o suficiente (por motivos laborales o afectivos); pacientes mayores de seis años con rinitis alérgica y niveles séricos altos de IgE, y aquellos cuyos síntomas sean inducidos principalmente por la exposición aun alérgeno.

### **Metodología de la investigación:**

Tipo de estudio:

Estudio prospectivo, transversal y descriptivo.

Población y tamaño de la muestra.

La población sujeta de estudio serán los pacientes entre 18 y 65 años atendidos en la consulta de Otorrinolaringología en el Hospital Universitario Virgen del Valme y Centros periféricos especializados del área sanitaria sur de Sevilla.

Se seleccionarán los pacientes con diagnóstico de Rinosinusitis crónica según los criterios de la EPOS 2020 y los pacientes con diagnóstico de Rinitis alérgica según la Guía ACORL.

Se calculará el tamaño de la muestra con las variables como la población de atención en el área sanitaria de nuestro hospital, el tiempo, el índice de confianza y aplicando el 5% de error en la muestra con la fórmula de población finita.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con edades comprendidas entre 18 y 65 años.
- Pacientes con diagnóstico de Rinosinusitis crónica con poliposis, Rinosinusitis crónica sin poliposis y Rinitis alérgica.
- Pacientes atendidos en la consulta de Otorrinolaringología en el Hospital Universitario Virgen de Valme y los Centros especializados adscritos en el área sanitaria sur de Sevilla.
- Pacientes que firmen el consentimiento informado y documento de conformidad de la ley de protección de datos actualmente vigente.

#### Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Rinosinusitis crónica secundaria, tales como las vasculitis y déficit inmunitarios.
- Pacientes con diagnóstico de Rinitis no alérgica.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con trastornos de la coagulación que impidan la realización de biopsia incisional de mucosa o pólipos nasales bajo anestesia local en consulta o en quirófano de cirugía menor local.

#### Criterios de eliminación:

- Pacientes que no autoricen la realización de estudios (muestras sanguíneas) y realización de biopsia incisional de pólipo y mucosa nasal.
- Pacientes que abandonen el seguimiento en consulta externa.

#### Procedimientos del estudio

Se realizará extracción sanguínea para:

- Phadiatop: Prueba necesaria para el diagnóstico de Rinitis alérgica en la que se determina sensibilidad a los diferentes neuroalérgenos que incluye la batería en nuestra área sanitaria.
- Cuantificación de eosinófilos en sangre periférica. Se tomarán 5 ml de sangre para la determinación de los eosinófilos periféricos mediante la realización de un hemograma completo y debe ser igual o mayor a 250 u/l.
- Cuantificación de IgE en sangre periférica. Se tomarán 5 ml de sangre para la determinación de la inmunoglobulina E mediante inmunoensayo ligado a enzimas en el laboratorio clínico del Hospital Universitario Virgen del Valme. Se considera elevación de IgE total cuando el resultado es mayor de 100 U/ml.
- Cuantificación de Citocinas. Se tomarán 5 ml de sangre para la determinación de las citocinas IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-1, IL-8, IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$  mediante Kit de laboratorio mediante suero obtenido de centrifugado en el laboratorio clínico del Hospital Universitario Virgen del Valme.

Se realizará una biopsia incisional de pólipos en el caso de la RSCcPN y de mucosa nasal del cornete medio en los casos de Rinosinusitis crónica sin poliposis y Rinitis alérgica para el conteo de eosinófilos por campo de mayor aumento y deber ser mayor de 10.

TC de Senos paranasales.

Se realizará una tomografía axial computarizada de senos paranasales sin contraste para complementar el diagnóstico de Rinosinusitis crónica con y sin poliposis.

Variables a recabar:

Edad

Sexo

Peso

Talla

Lugar de residencia

Rinosinusitis crónica con poliposis (RSCcPN)

Rinosinusitis crónica sin poliposis (RSCsPN)

Rinitis alérgica (RA)

IgE sérica

Eosinófilos periféricos.

Citocinas

Tomografía axial computarizada de senos paranasales (TAC de SPN)

Phadiatop

Endotipo tipo 1

Endotipo tipo 2

Endotipo tipo 3

Tratamiento adecuado

Corticoides

Antihistamínicos.

Antileucotrienos

Anticuerpos Monoclonales

Análisis estadístico.

- Descripción demográfica de los pacientes incluidos en el estudio

- Objetivo general: Valoración de la estrategia: comparación cualitativa de la información obtenida con las variables seleccionadas para la fenotipificación frente a la estrategia que se realizaba previamente.
- Objetivo específico 1: Análisis de conglomerado de la muestra para determinar los clústeres de agrupamiento en función de las variables estudiadas.
- Objetivo específico 2: Estudiar la asociación de los clústeres obtenidos en el análisis previo con los esperados por los endotipos, definiendo el porcentaje de pacientes que podrían considerarse como mixtos o endotipo 1, 2 o 3.
- Objetivo específico 3: Análisis cualitativo de las opciones de tratamiento ideales para cada cluster obtenido

Para el análisis de datos se hará uso de un programa estadístico tipo SPSS con el que se determinará la estadística descriptiva e inferencial según corresponda.

En el análisis descriptivo se realizarán los cálculos de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas nominales y ordinales. En el caso de las variables cuantitativas se estimarán la media, la desviación estándar, la mínima y la máxima.

### Cronograma de actividades

Cronograma de actividades

No. Actividades	2023		2024		2025							
	Semestre I	Semestre II	Semestre I	Semestre II	Semestre I	Semestre II						
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
1. Elaboración del proyecto		X										
2. Revisión del proyecto por el comité de ética del hospital		X										
3. Aprobación del proyecto por el comité de ética del hospital			X									
4. Exposición del proyecto al jurado de investigación			X									
5. Mejoras a realizar en el marco teórico y Metodológico			X									
6. Elaboración y validación del instrumento de recolección de datos			X									
7. Elaboración del consentimiento informado			X									
8. Recolección de datos			X	X	X	X	X					
9. Presentación de resultados					X							
10. Análisis e interpretación de resultados					X	X						
11. Redacción de informe preliminar					X							
12. Revisión del informe final por investigadores							X	X				
13. Aprobación del informe final								X				
14. Presentación de ponencia en jornadas científicas								X				
15. Redacción del artículo científico								X	X	X		

## Consideraciones éticas:

Previo al inicio del estudio los pacientes firmaran el consentimiento informado y el documento de conformidad de la ley de protección de datos con vigencia actual (Ley orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de carácter Personal y garantías de derechos digitales, <https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3>)

Se trata de un estudio con un riesgo mínimo para los participantes con exploraciones mínimamente invasivas como extracciones sanguíneas para la realización de análisis clínicos y biopsias incisionales realizadas bajo anestesia local o tópica, presentando baja frecuencia de sangrado local y autolimitado o que requiera taponamiento nasal tipo Merocel. Además se cumplimentará un formulario para recolección de datos y resultados de prueba para determinar así el endotipo de cada paciente. Los datos recolectados serán tratados con la máxima confidencialidad y sólo tendrán acceso a los mismos el equipo investigador, según lo establecido en el Reglamento (UE) 2016/679, del Parlamento y del Consejo, de 27 de abril, relativo a la protección de datos personales y a la libre circulación de estos datos: <https://www.boe.es/doue/2016/119/L00001-00088.pdf>

El equipo investigador declara estar libre de conflicto de intereses y que respeta las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

## Referencias Bibliográficas:

- 1-Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464.
- 2-Bailey LN, Pena García JA, et al. Chronic rhinosinusitis: phenotypes and endotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021 Feb 1;21(1):24-9.
- 3-Guía POLINA. Documento de consenso sobre rinosinusitis crónica con poliposis nasal © Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, 2023.
- 4-Guías oficiales ACORL basada en la evidencia para el manejo de las patologías más frecuente en la Otorrinolaringología. pag 57-69.

5-Rodrigo CC. Determinación de los fenotipos y endotipos de pacientes con rinitis alérgica en el servicio de alergia e inmunología clínica en el Hospital General de Mexico Dr. Eduardo Liceaga. Tesis de postgrado para obtener el título de la especialidad de alergia e inmunología clínica. Ciudad de Mexico, 2018.

