

Poliposis Nasal e Inflamación

Estudio de evolución clínica, capacidad olfativa,
tomografía computerizada y marcadores
inflamatorios intracelulares potencialmente
predictivos de la respuesta a los glucocorticoides.

TESIS DOCTORAL
PEDRO A. BENÍTEZ SILVA

Universitat de Barcelona
Doctorado en Medicina

ABREVIACIONES

AA: ácido araquidónico
AAS: ácido acetilsalicílico
ADN: ácido desoxirribonucleico
AINEs: antiinflamatorios no esteroideos
AMPc: adenosin monofosfato cíclico
AP-1: proteína activadora 1
ARN: ácido ribonucleico
ARNm: ácido ribonucleico mensajero
ARNt: ácido ribonucleico de transferencia
CD-: clúster de diferenciación
Cox : ciclooxigenasa
ECP: proteína catiónica eosinofílica
EGF: factor de crecimiento epidérmico
EPO: peroxidasa eosinofílica
ERG: elemento de respuesta a los glucocorticoides
FcεRI: receptor de alta afinidad para IgE
NFκB: factor nuclear kappa B
GADPH: gliceraldehído 3-fosfatodeshidrogenasa
GC: glucocorticoides
GM-CSF: factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos
HLA: antígeno de histocompatibilidad
HETEs: ácidos hidroxieicosatetraenoicos
IFNγ: interferón gamma
Ig E: inmunoglobulina E
IL: interleucina
LT: leucotrienos
MBP: proteína básica mayor de los eosinófilos
OBP: proteínas de unión olfatorias
PAF: factor activador de plaquetas
PCR: reacción en cadena de la polimerasa.
PG: prostaglandina
PMO: proteína marcadora olfatoria

RANTES: quimocina de la subfamilia CC

RG: receptor de glucocorticoide

RNM: resonancia nuclear magnética

SRS-A: sustancia de reacción lenta de la anafilaxia

TC: tomografía computerizada

TNF: factor de necrosis tumoral

TGF: factor de crecimiento tumoral

TX: tromboxanos

VCAM-1: molécula de adhesión vascular celular

X-Gal: 5-bromo4-cloro-3indolil- β -D-galactosidasa

ÍNDICE

ÍNDICE	1
--------	---

Parte teórica

INTRODUCCIÓN	13
--------------	----

ANATOMÍA DE LAS FOSAS NASALES Y SENOS PARANASALES	17
---	----

A. Ontofilogía de las fosas nasales y senos paranasales.	17
---	----

B. Anatomía de las fosas nasales y senos paranasales.	18
--	----

1. Anatomía.

2. Vascularización de las fosas nasales.

3. Inervación vías olfatorias.

HISTOLOGÍA Y FISIOLOGÍA	21
-------------------------	----

A. Mucosa nasosinusal.	21
-------------------------------	----

1. Histología.

2. Fisiología.

3. El moco nasal y el epitelio mucociliar.

4. El flujo aéreo.

B. Mucosa olfatoria.	24
-----------------------------	----

1. Histología.

2. Fisiología.

HISTORIA DE LA POLIPOSIS NASOSINUSAL	27
--------------------------------------	----

EPIDEMIOLOGÍA DE LA POLIPOSIS NASOSINUSAL	31
A. Poliposis nasosinusal.	31
B. Poliposis nasosinusal y asma.	31
C. Poliposis nasosinusal asociada a asma intolerante al AAS.	32
D. Poliposis nasosinusal y rinitis.	32
E. Otras asociaciones de la poliposis nasosinusal.	33
F. Epidemiología de las alteraciones olfatorias.	33
ETIOLOGÍA	35
A. Etiología de la poliposis nasosinusal.	35
B. Teorías etiológicas del asma bronquial.	38
C. Etiología de las otras causas de poliposis nasosinusal.	39
1. Fibrosis quística.	
2. Síndrome de la discinesia ciliar primaria.	
3. Síndrome de Young.	
4. Pólipo antrocoanal o de Killian.	
5. Papilomas invertidos nasosinuales.	
D. Estudios experimentales en los pólipos nasales.	41
E. Etiología de las alteraciones olfativas.	41
1. Alteraciones primarias del olfato.	
2. Alteraciones secundarias del olfato.	

FISIOPATOLOGÍA	45
A. Histopatología de los pólipos nasales.	45
B. Mecanismos fisiopatológicos.	46
C. Células inflamatorias.	47
D. Citocinas y mediadores.	50
1. Histamina.	
2. Citocinas.	
3. Quimiocinas.	
4. Factores de transcripción.	
5. Eicosanoides.	
6. Eicosanoides e intolerancia al AAS.	
E. Vía de la ciclooxigenasa.	58
1. Dos isoenzimas.	
2. Funciones fisiológicas y patológicas.	
3. Efecto de los corticosteroides en la Cox.	
F. Fisiopatología de la alteración olfativa.	65
CLÍNICA	63
A. Manifestaciones clínicas en la poliposis nasosinusal.	63
1. Hiposmia y anosmia.	
2. Obstrucción nasal.	
3. Otros síntomas nasales.	
B. Manifestaciones clínicas en el asma.	64
C. Manifestaciones clínicas en la intolerancia al AAS.	65

DIAGNÓSTICO	67
A. Exploraciones complementarias en la poliposis nasosinusal.	68
1. Endoscopia nasal. Pruebas alérgicas cutáneas.	
2. Inmunoglobulina E total en sangre.	
3. Eosinofilia nasal.	
4. Rinomanometría.	
5. Tomografía computerizada.	
B. Diagnóstico en la intolerancia al AAS.	71
C. Evaluación de la olfacción: olfatometría.	71
D. Sistemas de estadiaje en la poliposis nasosinusal.	73
1. Síntomas clínicos.	
2. Estadiaje endoscópico.	
3. Estadiaje por tomografía computerizada.	
TRATAMIENTO	79
A. Tratamiento médico de la poliposis nasosinusal.	79
1. Los corticoides.	
1.1. Mecanismos de acción.	
1.2. El receptor de glucocorticoides.	
1.3. Funciones y efectos farmacológicos.	
1.4. Efectos adversos de los glucocorticoides.	
1.5. Resistencia a los glucocorticoides.	
2. Los corticoides tópicos. Importancia clínica en la poliposis nasosinusal.	
3. Antibioticoterapia.	
4. Otros fármacos.	
4.1. Vasoconstrictores o descongestionantes nasales.	
4.2. Antihistamínicos.	
4.3. Antileucotrienos.	

B. Tratamiento quirúrgico de la poliposis nasosinusal.	89
C. Enfermedades asociadas.	90
1. Pacientes con poliposis nasosinusal y asma.	
2. Pacientes con asma e intolerancia al AAS.	

Parte experimental

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	95
A. Hipótesis de trabajo.	95
B. Objetivos.	97
1. General.	
2. Concretos.	
MATERIAL Y MÉTODOS	99
A. Selección de la población.	99
1. Sujetos de estudio.	
2. Criterios de inclusión.	
3. Criterios de exclusión.	
B. Calendario.	102
C. Diseño experimental.	102
D. Variables del estudio.	104
1. Síntomas clínicos.	
2. Endoscopia nasal.	
3. Inmunoglobulina E total.	
4. Eosinofilia nasal.	

5. Rinomanometría.
6. Pruebas alérgicas cutáneas.
7. Detección por olfatometría.
8. Tomografía computerizada.
9. Biopsias nasales.

D. Estudio de los niveles de expresión de Cox-1 y Cox-2. 110

1. Cuantificación y clonaje de los estándares internos de Cox-1 y Cox-2.
2. Aislamiento del ARNTOTAL.
3. Transcripción reversa (RT).
4. PCR a tiempo real de Cox-1 y Cox-2.

E. Análisis estadístico. 115

1. Estudio de las variables.
2. Evaluación de normalidad de las muestras.
3. Estudio del grupo experimental respecto al grupo control.
4. Estudio longitudinal del efecto de los corticoides.
5. Estudio de las diferencias entre los subgrupos experimentales.
6. Correlaciones.
7. Correcciones.

RESULTADOS 119

A. Estudio descriptivo de la población de estudio y del grupo control. 119

1. Edad y sexo.
2. Edad del diagnóstico de la enfermedad.
3. Eosinofilia en sangre periférica e inmunoglobulina E total.
4. Pruebas alérgicas cutáneas.

5. Eosinofilia nasal.

B. Correlación entre variables descriptivas. 125

1. Edad del diagnóstico.

2. Eosinofilia en sangre y valor de la inmunoglobulina E.

C. Grupo control. 126

D. Efecto de los corticoides sobre la poliposis nasosinusal. 127

1. Obstrucción nasal.

2. Ocupación nasal por valoración endoscópica.

3. Obstrucción al flujo aéreo evaluada por rinomanometría.

4. Síntomas nasales.

5. Olfatometría (detección).

6. Ocupación de los senos paranasales por tomografía computerizada (TC).

7. Expresión del gen de la ciclooxigenasa-1 (Cox-1).

8. Expresión del gen de la ciclooxigenasa-2 (Cox-2).

E. Comparación entre grupos. 150

1. Comparación entre poliposis nasosinusal con y sin asma.

2. Comparación entre poliposis nasosinusal con asma tolerante e intolerante al AAS.

F. Correlación de variables. 153

1. Correlaciones en pacientes con poliposis nasosinusal antes del tratamiento con corticoides (semana 0).
2. Correlaciones tras el tratamiento con corticoides orales (semana 2).
3. Correlaciones tras el tratamiento con corticoides intranasales (semana 7).
4. Correlaciones tras el tratamiento con corticoides intranasales (semana 12).

G. Resumen de los resultados. 160

1. Pacientes con poliposis nasosinusal sin tratamiento con corticoides.
2. Respuesta al tratamiento.
3. Resumen de las correlaciones.

DISCUSIÓN 163

A. Población de estudio. 163

B. Historia natural de la poliposis nasosinusal, asma e intolerancia al AAS. 164

C. Evaluación de la situación inmunoalérgica. 165

1. Pruebas alérgicas cutáneas.
2. Eosinofilia en sangre periférica y Eosinofilia nasal.
3. Inmunoglobulina E sérica.

D. Justificación a los estadijes y puntuaciones utilizados. 169

1. Estadiaje de los síntomas clínicos.
2. Estadiaje de la ocupación endoscópica.
3. Estadiaje de la tomografía computerizada.

E. Evaluación de la situación previa al tratamiento con corticoides. 171

1. Síntomas nasales y ocupación de las fosas nasales.
2. Pérdida del sentido del olfato (detección por olfatometría).
3. Ocupación nasosinusal por tomografía computerizada.
4. Expresión de los genes Cox-1 y Cox-2.

F. Evaluación del tratamiento con corticoides orales. 175

1. Síntomas nasales y ocupación de las fosas nasales.
2. Pérdida del sentido del olfato (detección por olfatometría).
3. Expresión de los genes de Cox-1 y Cox-2.

G. Evaluación del tratamiento con corticoides intranasales. 179

1. Síntomas nasales y ocupación de las fosas nasales.
2. Pérdida del sentido del olfato (detección por olfatometría).
3. Ocupación nasosinusal por tomografía computerizada.
4. Expresión de los genes de Cox-1 y Cox-2.

H. Situación actual de los pacientes estudiados. 183

CONCLUSIONES 185

AGRADECIMIENTOS 187

BIBLIOGRAFÍA 189

Referencias 189

Libros de consulta 213

Parte Teórica_____

INTRODUCCIÓN

La presencia de pólipos en las fosas nasales es bien conocida desde hace más de 4000 años, aunque probablemente la poliposis nasosinusal es tan antigua como la existencia humana. Las primeras referencias están presentes en la cultura egipcia.

La poliposis nasosinusal afecta a los senos paranasales y por extensión a las fosas nasales. Anatómicamente la piedra angular de esta enfermedad la constituye la afectación del etmoides, hueso impar que pertenece a la base del cráneo y al macizo facial. En su evolución la poliposis afectará a los senos maxilares, frontales y esfenoidales.

La prevalencia de la poliposis nasosinusal es del 2 al 5 % de la población general. Puede asociarse o ser una manifestación concomitante de otras enfermedades de la nariz, de los senos paranasales o enfermedades sistémicas. Con más frecuencia de la esperada en la población general se asocia al asma. Cuando además de asma existe intolerancia al ácido acetil salicílico (AAS) se conoce como tríada de Widal o de Samter.

Respecto a la etiología de los pólipos nasales aún existe discusión. Se han citado sobre todo la alergia, pero también la presencia de hongos saprofitos, una base genética debido a una discreta agregación familiar de la poliposis nasosinusal, factores adicionales como la polución ambiental, alteraciones del flujo aerodinámico del aire, disfunciones del sistema nervioso autónomo, infecciones, alteraciones ciliares de las células de la mucosa nasosinusal, alteración del metabolismo y la homeostasis celular y factores de edema local. Los conocimientos actuales apoyan la hipótesis de una patogenia multifactorial en la que los pólipos se originan a partir de una base inflamatoria crónica persistente condicionada por un microambiente local.

La base fisiopatológica se encuentra en la inflamación difusa de la mucosa de las fosas nasales y senos paranasales. Los pólipos nasales contienen una gran cantidad de células inflamatorias, sobre todo eosinófilos y mastocitos. Estas células, además de las células estructurales, como fibroblastos y células epiteliales, liberan moléculas que actúan como mediadores inflamatorios. Entre los mediadores inflamatorios destaca: la histamina, un gran número de citocinas, quimiocinas, factores de transcripción y eicosanoides. La presencia de

eosinófilos activados por muchos de estos mediadores inflamatorios, es una de las características más destacadas de los pólipos nasosinusales y parece ser la responsable principal de la inflamación crónica persistente en la poliposis nasosinusal.

Los síntomas de inicio suelen ser la sensación de ocupación nasal y la hiposmia. A medida que la enfermedad progresa van apareciendo otros síntomas como una obstrucción respiratoria nasal evidente y un agravamiento de la hiposmia. Los pacientes suelen presentar desde un principio síntomas semejantes a los de la rinitis.

En los adultos la asociación de poliposis intranasal con sensación subjetiva de ocupación de ambas fosas nasales, hiposmia o anosmia junto a la visualización de los pólipos mediante la exploración otorrinolaringológica suelen ser suficientes para el diagnóstico. Es útil realizar una evaluación estricta de la alergia para descartar factores agravantes, así como una tomografía computerizada (TC) para evaluar la extensión sinusal de la enfermedad.

El tratamiento de elección en la poliposis nasosinusal son los corticoides, sobre todo el tratamiento corticoideo intranasal. El uso de corticoides intranasales tras la cirugía reduce también el número de recurrencias. En los últimos años se ha discutido intensamente el tratamiento médico corticoideo intranasal y, ocasionalmente, el sistémico como único tratamiento. Estudios recientes hipotetizan que la inflamación en los pólipos nasales puede representar un tipo de resistencia adquirida al tratamiento con glucocorticoides. Esto ocurre especialmente en los pacientes afectados de asma con o sin intolerancia al AAS. Se ha sugerido también un papel importante de la ciclooxigenasa (Cox), enzima responsable de sintetizar diversas prostaglandinas a partir del ácido araquidónico (AA).

El objetivo principal de esta tesis es, en su parte teórica, hacer una revisión de la poliposis nasosinusal haciendo hincapié en los mecanismos fisiopatológicos y en el tratamiento de la poliposis nasosinusal. En su parte experimental se evaluarán las alteraciones que se producen en los dos isoenzimas de la ciclooxigenasa (de sus dos isoformas, Cox-1 y Cox-2), en los síntomas de la enfermedad (obstrucción nasal y síntomas nasales como el prurito, estornudos e hidrorrea) y en el tamaño de los pólipos (endoscopia nasal), obstrucción nasal (rinomanometría), pérdida del olfato y ocupación nasosinusal (tomografía

computerizada), de un grupo de pacientes con poliposis nasosinusal con y sin asma tolerante o intolerante al AAS. Estos pacientes se evaluaron de manera basal tras un mes sin tratamiento, así como después del tratamiento con corticoides orales durante dos semanas y corticoides intranasales durante doce semanas.

ANATOMÍA DE LAS FOSAS NASALES Y SENOS PARANASALES.

A. Ontofilogenia de las fosas nasales y senos paranasales.

La nariz deriva de una placoda ectodérmica de la extremidad cefálica. Siendo filogenéticamente muy antigua no se hace visible hasta los vertebrados inferiores. Así, la olfacción es la única función de la nariz en los peces. A partir de los anfibios, donde la fosa nasal comunica con la faringe, la función se hace mixta: olfatoria y respiratoria. A medida que ascendemos en la escala filogenética la función de la nariz alcanza su máximo desarrollo en ciertos mamíferos. Finalmente, en los primates superiores y sobre todo en el hombre, la función olfatoria degenera a expensas de la respiratoria.

Inicialmente el aparato olfatorio es muy superficial, posteriormente va ganando profundidad, necesitando canales y aberturas externas (Romer P.,1978). La ontogenia de las fosas nasales reproduce su filogenia. Entre la 3ª y 9ª semana de gestación se forma el suelo del saco bucal o estomodeo de origen mesoblástico, cavidad común para la nariz y la boca. A cada lado del mamelón frontal aparece la placa olfativa que al deprimirse formará la fosa olfativa que se prolongará formando una cavidad. A partir de los procesos palatinos, que se fusionarán al septum nasal, quedarán separados, anatómica y funcionalmente, la boca y la nariz.

Cuando la fosa nasal toma contacto con el sistema respiratorio se hacen necesarias la creación de estructuras que acondicionen el aire: los cornetes. Filogenéticamente cuanto más cerca estamos de los primates y el hombre las estructuras turbinales respiratorias van ganando importancia a medida que las estructuras turbinales olfatorias disminuyen (Avellaneda R., 2000). El cornete inferior tiene una morfogénesis muy precoz y está enteramente formado por la cápsula nasal. El cornete inferior no llena un espacio sino que lo crea, apareciendo antes que el cierre palatino. Los cornetes etmoidales y sus meatos aparecen en dependencia a la cavidad nasal. Ninguno de ellos se relaciona con la placoda olfativa.

Los senos paranasales son patrimonio exclusivo de los mamíferos en forma de espacios aéreos adyacentes a la cavidad nasal. Los senos maxilar, etmoidal, frontal y esfenoidal son comunes a todas las especies de mamíferos.

Los senos frontales y esfenoidales tienen una neumatización muy variable inter e intraespecies sin ninguna explicación definitiva de sus funciones ni en los mamíferos ni en el hombre, en los que no están cubiertos de mucosa olfatoria. El primer esbozo de seno maxilar, etmoides anterior y posterior se inicia a partir del tercer mes embrionario y son los únicos que pueden reconocerse en el periodo prenatal. El resto de senos paranasales no aparecen hasta después del nacimiento y todos ellos tendrán un desarrollo muy lento durante la infancia. No es hasta los cuatro años de edad que se iniciará el desarrollo del seno frontal, alcanzando su forma definitiva hacia los 20 años. El seno esfenoidal inicia su osificación en el primer año de vida pero alcanzará su forma definitiva en la adolescencia (Lang J., 2001).

B. Anatomía de las fosas nasales y senos paranasales

1. Anatomía. La pieza clave de la arquitectura rinosinusal está constituida por el etmoides (**fig. 1**), hueso impar que pertenece a la base del cráneo y al macizo facial (Testut L., 1973). El etmoides está constituido por:

- Laberinto etmoidal, que tiene forma más o menos cúbica y contiene las cavidades aéreas o celdas etmoidales.

- Lámina cribosa, que es una lámina ósea horizontal que une los dos laberintos etmoidales entre sí.

La cara medial o nasal del laberinto etmoidal contribuye a la edificación de la pared lateral de las fosas nasales, emergen de ésta los cornetes etmoidales superior y medio. Estas láminas son convexas hacia la línea media y cóncavas hacia el laberinto delimitando así el correspondiente meato. Por encima y por detrás del cornete superior puede existir un cornete nasal supremo o cornete de Santorini. El cornete inferior es un hueso independiente que separa el meato medio del inferior. Se inserta anteriormente con el maxilar y por su cola al hueso palatino.

Al meato superior drenan las celdas etmoidales posteriores. Al meato medio drenan todos los senos anteriores: frontales, etmoidales anteriores y maxilares. En el meato inferior drena el conducto lacrimonasal, última porción de la vía lacrimal.

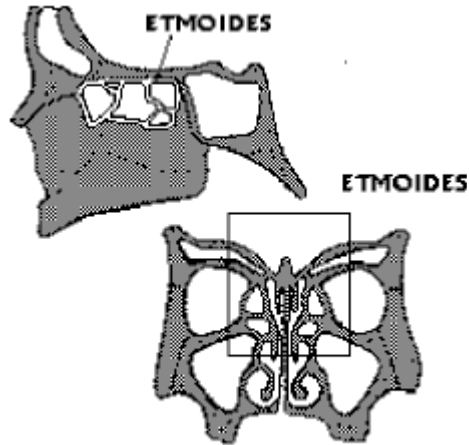


Figura 1: Localización del etmoides en el craneo y en el macizo facial.

2. Vascularización. La irrigación arterial depende de las arterias carótidas externas e internas. No son sistemas separados gracias a múltiples áreas anastomóticas (**fig. 2**).

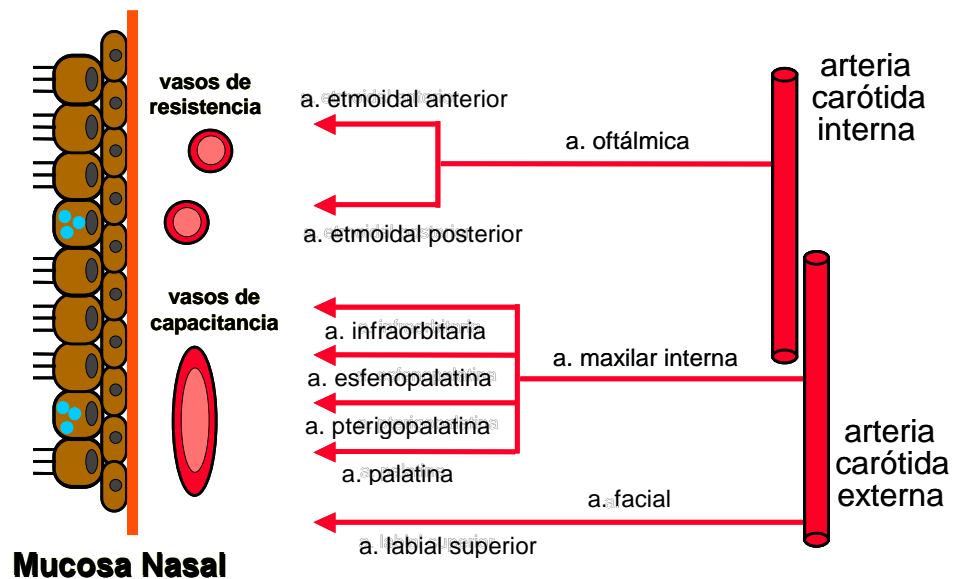


Figura 2: Irrigación arterial de las fosas nasales.

La circulación venosa tiene tres planos superpuestos: superficial, profundo intraperióstico y profundo intraóseo. Esta diferenciación de los tejidos vasculares venosos es única en el aparato respiratorio.

3. Inervación. La inervación puede ser sensitiva y neurovegetativa (parasimpática y simpática) (**fig. 3**).

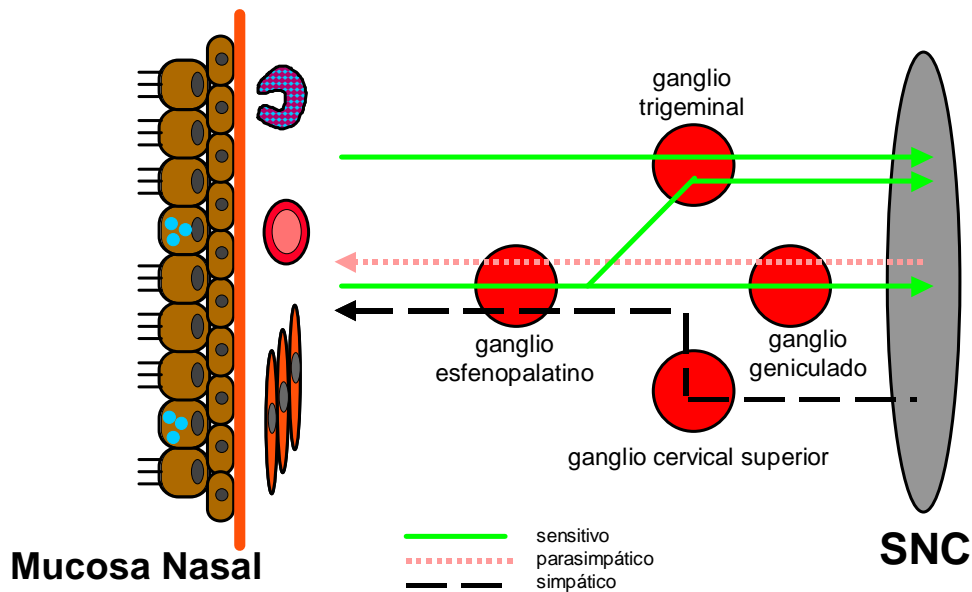


Figura 3. Inervación de las fosas nasales.

4. Las vías olfatorias. En el epitelio olfatorio, se origina la primera neurona o célula de Schultz que va a parar al bulbo olfatorio. Las células mitrales son las neuronas principales en el bulbo olfatorio. Sus axones se juntan para formar el tracto olfatorio lateral que termina en las áreas piriforme y prepiriforme desde donde van al tálamo y de ahí a la neocorteza (órbito-frontal) (**fig. 4**).

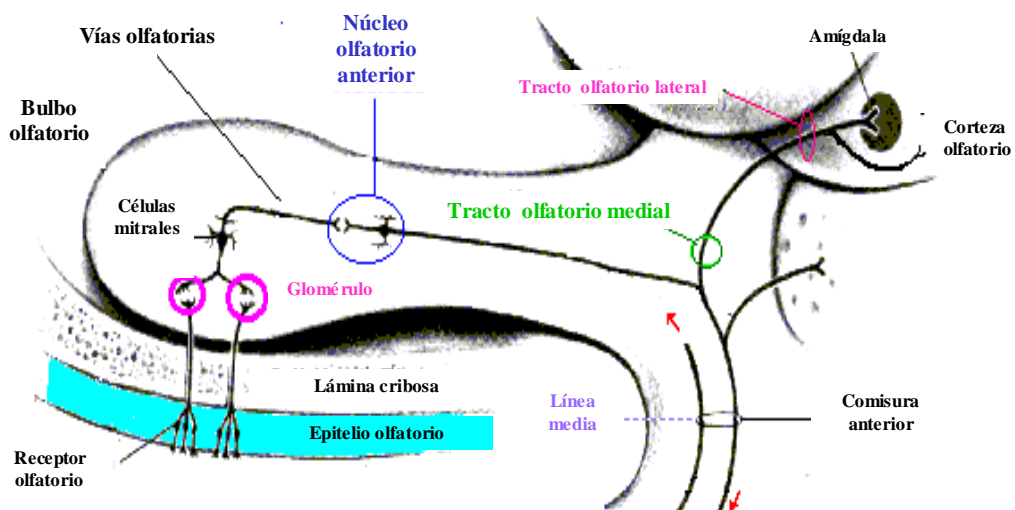


Figura 4. Vías olfatorias.

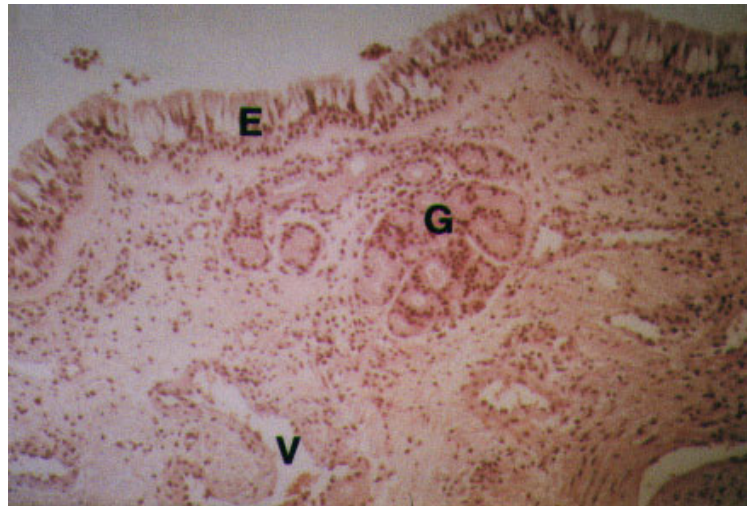
HISTOLOGÍA Y FISIOLOGÍA NASOSINUSAL Y OLFATORIA.

A. Mucosa nasosinusal.

1. Histología. La mucosa nasal está constituida por un epitelio nasosinusal con abundantes células, muchas de ellas productoras de moco (células caliciformes). Por debajo hay una submucosa que contiene las glándulas mucosas y serosas, los nervios y los vasos sanguíneos (**Fig. 5**). La secreción de moco es la característica de la mucosa nasal, cubriendo toda su superficie y presentándose en dos estados: gel y sol (Naclerio RM. Et al.,1999).

A. Epitelio nasosinusal. Es un epitelio respiratorio pseudoestratificado columnar y ciliado. Se han identificado tres tipos de células: células basales, células columnares y células caliciformes. Las *células basales* son las células progenitoras del epitelio. Las *células columnares* pueden ser ciliadas o no ciliadas, pero siempre están cubiertas de microvillis que se distribuyen uniformemente por la superficie. Las *células caliciformes* (“*goblet cells*”), se denominan así por el aspecto característico que le confieren los gránulos de moco. Su superficie luminal tiene un pequeño estoma, cubierto de microvillis a través del cual se secreta el contenido mucoso. En los senos paranasales la superficie del epitelio es más delgada, menos especializada, contiene menos cilios y menos células caliciformes (Tos M. y Mogensen C., 1984). Estas circunstancias explican, en parte, la menor resistencia a las infecciones de los senos paranasales respecto a la mucosa nasal.

B. Submucosa. Está por debajo de la lámina basal. Contiene, además de vasos y nervios, glándulas seromucosas. Estas glándulas segregan mucina y son más frecuentes en la mucosa de los cornetes que en cualquier otra zona de la cavidad nasal (Hellquist HB, 1996).



E: epitelio G: glándulas V: sinusoides

Figura 5. Mucosa nasal (Hematoxilina Eosina, x500)

2. Fisiología. Los principales mecanismos fisiológicos nasosinusales tienen lugar en la pared lateral de la fosa nasal, denominada "pared lateral activa". Está formada por los cornetes medio e inferior, y el laberinto etmoidal (etmoides anterior y complejo ostiomeatal). Su papel es fundamental en las funciones de la nariz (**Tabla 1**).

Tabla 1. Funciones de la nariz

Respiración
Olfación
Humidificación del aire inspirado
Limpieza del aire inspirado mediante el transporte mucociliar
Respuesta inmunológica
Resonancia y modulación de la voz

3. Moco nasal y epitelio mucociliar. La característica más importante del epitelio respiratorio ciliado de las fosas nasales es su capacidad de secreción glandular. El moco es transportado por el aparato ciliar hacia la faringe. Las partículas de polvo de carbón colocadas en la cabeza del cornete inferior tardan, en condiciones normales, entre 10 y 20 minutos en llegar a la coana.

Los senos paranasales tienen una fisiología muy similar a la de las fosas nasales. A través de sus agujeros de drenaje u ostiums, donde se originan sus principales problemas fisiopatológicos, mantienen su ventilación y depuran el moco. El moco producido en el interior de los senos es transportado por el epitelio ciliado hacia su ostium para desembocar en la fosa nasal. El batido de los cilios de la mucosa intrasinusal sigue una dirección constante hacia los ostiums. El drenaje del grupo de celdas sinusales anteriores se realiza en el infundíbulo etmoidal, y el de las posteriores en el receso esfenoetmoidal.

Desde la fosa nasal, el aclaramiento del moco tiene lugar a lo largo de su pared lateral. Las dos rutas principales para el aclaramiento del moco procedente de los senos son: a) el moco de las celdas anteriores resbala por el hiato semilunar a lo largo del infundíbulo y el cornete inferior hacia el cavum, y b) el procedente de las celdas posteriores cae desde el meato superior, por el receso esfenoetmoidal hacia el cavum.

4. El flujo aéreo. La capacidad refleja de vasodilatación y vasoconstricción, en especial del cornete inferior, interviene en la regulación del flujo aéreo nasal, de su temperatura y de su humedad, especialmente en los cornetes y meatos. El volumen aéreo puede oscilar entre unos 6 litros por minuto, en reposo, hasta 70 litros por minuto, en ventilación máxima. Alcanza presiones diferentes en el vestíbulo y en las coanas, estableciéndose diferencias entre 8 y 20 mm Hg. En circunstancias normales, con una humedad relativa ambiental del 50-60 %, el aire llega a la faringe con una temperatura de unos 33 °C. El aire del interior de los senos se renueva aproximadamente cada 1000 inspiraciones (Herberhold C., 1982))

B. Mucosa olfatoria

1. Histología. Los olores son detectados en la nariz gracias a unas células receptoras especializadas denominadas neuronas receptoras olfatorias. El epitelio olfatorio tiene una superficie de 5 a 10 cm² y está localizado en la cara inferior de la lámina cribosa, la cara interna de los cornetes superiores y la parte superior del tabique. Esta región contiene el epitelio sensorial o epitelio olfatorio que está cubierto por moco. El epitelio olfatorio contiene las células receptoras, unos 10 millones en el ser humano, que poseen un botón terminal que se proyecta hacia la superficie epitelial desde donde se extienden de 8 a 20 cilios por célula. Estos cilios contienen los receptores olfatorios. Estas células receptoras son neuronas bipolares que se encuentran en el epitelio nasal y tienen la característica particular de que pueden regenerarse, capacidad que no se ha demostrado en ninguna otra neurona del sistema nervioso central de vertebrados adultos. Estas células poseen en el otro extremo un axón que se proyecta hacia el bulbo olfatorio. A partir de la mucosa olfatoria se forman grupos de axones que penetran la lámina cribosa etmoidal y terminan en el bulbo olfatorio, iniciando la vía olfatoria al contactar con las segundas neuronas o células mitrales. Además de células sensoriales, la mucosa olfatoria contiene glándulas de Bowman que producen una secreción que cubre la superficie de los receptores. Esta secreción es acuosa y contiene mucopolisacáridos, inmunoglobulinas, proteínas (lisozima) y varias enzimas (peptidasas) (Serby MJ. y Chobor KL., 1992).

2. Fisiología. En el sistema sensorial olfativo, las neuronas periféricas reciben información desde el medio ambiente y la transmiten al cerebro donde luego se traduce en un código neuronal para permitir la discriminación de la compleja información olfativa. Las sustancias odorantes son compuestos químicos volátiles que son transportados por el aire inhalado al epitelio olfatorio en la región olfatoria. El odorante debe tener ciertas propiedades moleculares para desarrollar propiedades sensoriales: solubilidad en agua, presión de vapor lo suficientemente alta, baja polaridad, lipofilicidad y tensión superficial. Varios grupos de axones que provienen de las células receptoras

se conectan en grupos que convergen en las células mitrales. Esta convergencia aumenta la sensibilidad de la señal olfatoria que se enviará al cerebro. Desde las células mitrales, el mensaje va directamente a los niveles superiores del sistema nervioso central a través de la amígdala donde el proceso de señalización es decodificado y se produce la interpretación olfatoria con la respuesta correspondiente.

El hombre puede llegar a identificar hasta 10.000 olores diferentes. En la superficie de cada célula receptora se encuentran varios tipos de receptores odorantes. Cada receptor puede reconocer varios odorantes mientras que un determinado odorante puede ser reconocido por múltiples receptores (Buck LB., 2000). Los odorantes se disuelven en el ambiente acuoso / mucoso del moco y luego se unen a las *olfactory binding proteins* (OBP). Se cree que estas proteínas facilitan la transferencia de los ligandos lipofílicos (los odorantes) a través de la capa mucosa hacia los receptores y que aumentan la concentración de los odorantes en la capa. Parece que existen cientos de receptores olfatorios diferentes, cada uno presente en baja cantidad. Recientemente se ha clonado una gran familia de receptores odorantes y el ARNm que codifica para estas proteínas se expresa en el tejido olfatorio. Todos estos receptores contienen un máximo de homología secuencial con los otros miembros de la familia de receptores ligados a la proteína G (**Fig. 6**) (Mombaerts P., 1999). Cuando un odorante activa el receptor ligado a la proteína G, se produce un aumento en la concentración de AMPc. El AMPc rápidamente abre los canales iónicos de K^+ , Na^+ y Ca^{++} , despolarizando la membrana de la célula. Se ha demostrado que cada neurona del bulbo olfatorio participa en la generación de la percepción olfatoria.

El olfato y la memoria están muy vinculados. El daño a la región temporal cortical del cerebro, el área de la memoria, no altera la capacidad para detectar olores sino que impide su identificación. Debemos primero recordar un olor para luego identificarlo. La memoria olfatoria es dependiente del contexto y puede ser modificada por nuevas experiencias, lo que implica que nuestro sentido del olfato es dinámico, actualizándose a medida que vivimos y experimentamos olores nuevos.

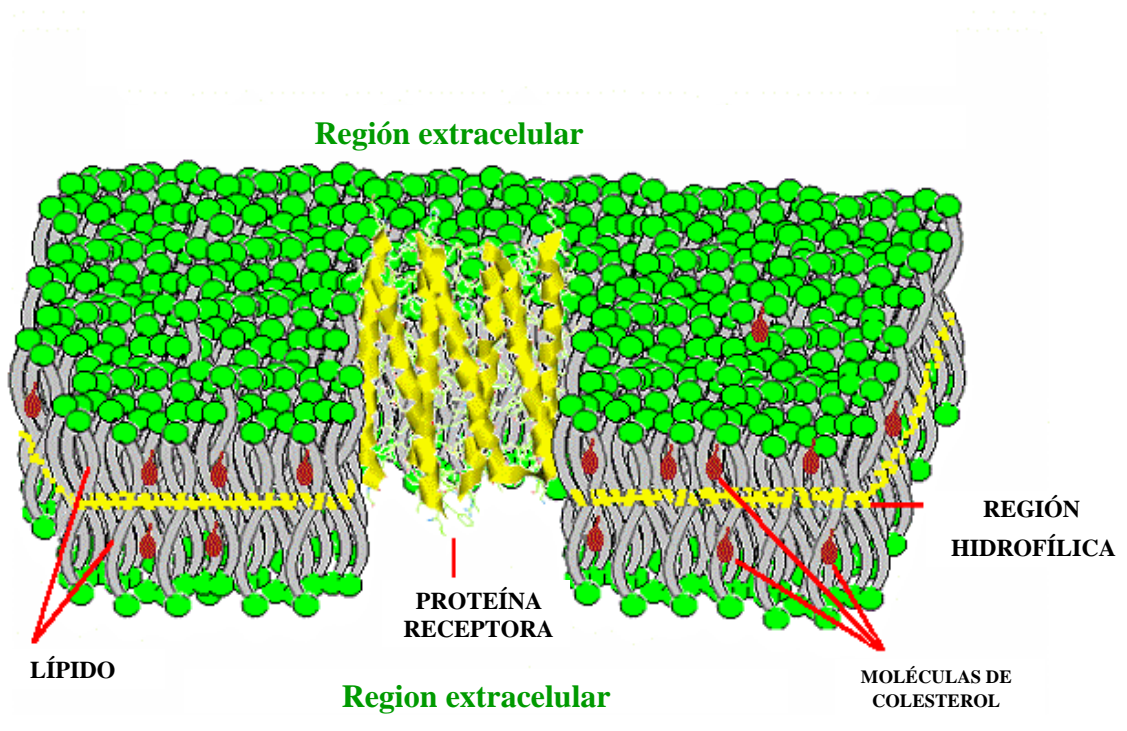


Figura 6. Receptor olfatorio transmembrana ligado a proteína G.

HISTORIA DE LA POLIPOSIS NASOSINUSAL

Las primeras referencias de la poliposis nasosinusal están presentes en la cultura egipcia, la cual estaba familiarizada con la poliposis nasosinusal, descrita como granos de uva. Existe una referencia escrita en un mural de la Vª dinastía que hace referencia al médico de la corte, Ni-Ankh Sekhmet, dando testimonio de gratitud real por “mantener sanas nuestras fosas nasales” (Pahor AL, 1992).

Alrededor del año 400 a.C el padre de la Medicina, Hipócrates, hace una descripción precisa de la enfermedad. Él fue quién los llamó *polypous* (*poly-* por muchos y *-pous* por pediculado o pie) y los clasificó en blandos y duros. Si consideramos esta primera aproximación en toda su dimensión veremos lo acertado de la clasificación. Los pólipos blandos eran susceptibles de un tratamiento menos agresivo, en tanto que los pólipos duros requerían tratamientos más agresivos. Es muy probable que la mayoría de las descripciones que hacen referencia a los pólipos duros fuesen otro tipo de tumores nasales, probablemente ciertas formas de cáncer. El autor griego propuso dos técnicas de tratamiento: “la esponja” y el “lazo” (Purnaropoulos G. et al.,1971). La primera de ellas consistía en arrastrar una esponja unida a un hilo desde la parte anterior de las fosas nasales hasta el cavum (el procedimiento lesionaba con frecuencia los cornetes provocando importantes epistaxis). El lazo era una técnica más selectiva que, rodeando el pedículo del pólipo, traccionaba de él y lo eliminaba desde su origen. Ambas técnicas permanecieron conceptualmente inalteradas hasta el siglo XIX.

En la época de mayor esplendor del Imperio Romano, Celsus (siglo I d.C.) describe los pólipos como una forma de tumor, blanquecina o rojiza, originada dentro de las fosas nasales y que las llena, pudiendo exteriorizarse por las narinas y crecer hacia la faringe por la rinofaringe, llegando a ocasionar problemas respiratorios. Los romanos mantuvieron el concepto griego de blandos y duros, relacionando estos últimos con procesos de peor pronóstico, practicando cauterizaciones con fines paliativos, como proponía Hipócrates. Añadieron la aplicación de ungüentos, principalmente para evitar hemorragias importantes tras las maniobras endonasales de extracción. También Plinio el Viejo en su *Historia*

Naturalis tiene referencias a la poliposis nasosinusal, expresando sus críticas respecto a los resultados del tratamiento (Purnaropoulos G. et al., 1971).

Un siglo después Galeno refiere la exéresis de pólipos con una lanceta pequeña y estrecha, completando el procedimiento con una cureta con el fin de eliminar la raíz. La descripción es muy breve lo que hace suponer que debió existir una descripción detallada en su desaparecido libro de cirugía.

Después del Imperio Romano, Bizancio fue el centro político, cultural y científico de Occidente del siglo III al XV. En esta época Aetius de Amida (siglo VI d.C.) considera que los pólipos están causados por un humor denso y pegajoso que desciende de la cabeza. Más adelante Ioannes Actuarius (siglo XIV d.C.) añade a las descripciones previas la dificultad obstructiva que producen los pólipos sobre las secreciones nasosinuales. En los tratados médicos bizantinos encontramos textos y fórmulas magistrales para el tratamiento conservador de la poliposis. Respecto al tratamiento quirúrgico o exerético los clasifican en operables e inoperables (duros, rígidos y con una coloración oscura) (Lascaratos JG. et al., 2000).

Tras la época medieval y entrando ya en la historia contemporánea nos detendremos en la cátedra de Anatomía de Edinburgh donde a finales del siglo XVIII John Bell, eminente anatomista y cirujano, escribió sus tres tomos de cirugía entre 1801 y 1808 (Bell J., 1989). En ellos hace una descripción evolutiva de la poliposis nasosinusal en un tiempo en que la inexistencia de corticoides y antibióticos dejaba en manos de la cirugía, siempre incompleta e insuficiente, los intentos de curación:

“...este pequeño tumor, que parece tan poca cosa cuando aparece, es el germen de una molesta y fatídica enfermedad; tan pronto como reaparece hay que temerla; no por su malignidad aunque sí por su presión... En un periodo no muy largo el tumor se proyectará a través de las fosas nasales, creciendo en todos sus diámetros, ensanchando la raíz nasal, provocando cefaleas... los vasos sanguíneos ceden ocasionando hemorragias que debilitan aún más al paciente; los dientes van cayendo y de sus huecos emerge un material purulento que proviene de los senos. El paciente va cayendo en un estupor progresivo y se da cuenta que morirá, resignándose a su destino”.

A lo largo de todos estos siglos encontramos descripciones similares, a nivel médico y popular. Así por ejemplo, Joseph Haydn (1732-1809), colega y

maestro de Beethoven, convivió con su poliposis nasosinusal durante 30 años, siéndole practicadas 3 intervenciones, la segunda de ellas por el cirujano personal del Emperador Joseph II (J. Alexander Knight de Brambilla). Todas ellas convirtieron a Haydn en un escéptico y miedoso paciente (Neugebauer P. et al., 2000).

A partir de este momento las referencias, los descubrimientos y los nuevos conceptos relacionados con la poliposis nasosinusal aumentan en proporción geométrica. En 1882 el concepto de los pólipos nasosinuales como un tumor benigno cambió hacia una enfermedad inflamatoria. Zuckerkandl, en un estudio sobre 39 autopsias, describió de manera precisa la localización y los cambios histológicos similares a los de una inflamación catarral (Zuckerkandl E., 1892).

En 1885, Woakes describe como causa de los pólipos una etmoiditis necrosante y, por lo tanto, el tratamiento pasó a ser la extracción rutinaria del etmoides por vía externa (Woakes E., 1885).

El concepto de etmoiditis necrosante de origen infeccioso pronto se reveló insuficiente como única explicación de la poliposis nasosinusal y, en 1925, Bourgeois sugirió una etiología alérgica (Bourgeois H., 1925) que fue ampliamente aceptada y difundida durante el resto del siglo XX.

En 1922, Widal describió como entidad la asociación de poliposis nasosinusal con asma e intolerancia al ácido acetilsalicílico (AAS), conociéndose actualmente como tríada de Widal o enfermedad de Samter, autor que en los años 60 retomó la descripción de Widal y la estudió clínicamente (Widal MF, 1922; Samter M. y Bears RF., 1967).

El concepto de la inflamación como etiología se reafirmó con la aparición de los corticoides que cambiaron las expectativas del tratamiento. Inicialmente se usaron por vía oral o en formas depot intramusculares con excelentes resultados aunque con una desproporción beneficio / riesgo en su uso a largo plazo. Posteriormente se aplicaron formas depot directamente en los pólipos con efectos secundarios graves, describiéndose varios casos de ceguera (Mabry RL., 1981). Desde la aparición del tratamiento corticoideo tópico, en 1967 con la dexametasona, se han ido publicando éxitos en el tratamiento tópico demostrándose, además, que su prescripción tras la cirugía reduce el número de recurrencias (Mygind N., 1993). En los últimos años se ha introducido el tratamiento

médico corticoideo intranasal y el oral en tandas cortas (2 a 4 por año), dejando la cirugía como recurso final (Lidholdt T. et al.,1997).

Recientemente se han retomado las descripciones hechas en 1983 por Katzenstein (Katzenstein AL. et al., 1983a,b) de una teoría etiopatológica de la poliposis, según la cual es una respuesta inmunitaria tipo III ante esporas e hifas de hongos que forman parte de la flora habitual de las fosas nasales. El paso lógico ha sido el inicio de ensayos terapéuticos con antifúngicos en forma de lavados nasales.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA POLIPOSIS NASOSINUSAL

A. Poliposis nasosinusal.

Según datos publicados por la American General Health Survey (American General Health Survey, 1980) las consultas por síntomas relacionados con sinusopatía crónica llegan a englobar a un 14,7 % de la población americana, aunque la poliposis nasosinusal afectaría sólo a un 2-5 % de la población general. Otras publicaciones relevantes citan una prevalencia de la poliposis nasosinusal del 4,3% en la población general (Hedman J. et al., 1999). Desde el punto de vista del especialista el 5 % de las consultas otorrinolaringológicas y el 4% de las del alergólogo están en relación con los pólipos nasales (Naclerio RM. et al, 1999). La distribución por sexos es de 2 a 3 hombres por cada mujer.

La poliposis suele manifestarse por encima de los 40 años (Settipane GA. et al., 1997). La poliposis nasosinusal es excepcional en los menores de 10 años, debiéndose pensar a esta edad en una fibrosis quística.

B. Poliposis nasosinusal y asma.

La poliposis nasosinusal está claramente asociada a una forma crónica de asma. Sobre 6000 pacientes el 12,5 % de los asmáticos sin alergia demostrable, especialmente los mayores de 40 años, tienen pólipos nasales, aunque sólo el 2,2 % de los pacientes con asma extrínseca presentan pólipos. La media de éstos valores (7%) conforma la incidencia clásica de la poliposis nasosinusal en los pacientes asmáticos (Settipane GA. et al., 1977).

Otros autores presentan valores diferentes en la población general dependiendo si los sujetos tienen un asma diagnosticada o no. Sobre 4300 pacientes la prevalencia de la poliposis nasosinusal es mayor en los sujetos con asma diagnosticada (16,5 %) frente a pacientes sin diagnóstico de asma (3,7 %) (Hedman J. et al., 1999).

El asma bronquial afecta entre el 3 y el 7 % de la población general. En los niños la prevalencia del asma es algo más elevada. Factores genéticos y ambientales explican seguramente las diferencias en la prevalencia de la enfermedad en diversas comunidades y regiones del mundo. Por ejemplo,

entre los esquimales el asma es extraordinariamente rara mientras que entre los habitantes de la isla Tristan de Cunha uno de cada tres habitantes padece asma. Los niños están más predispuestos que las niñas al desarrollo de asma. La aparición de asma está muy influida por la presencia de eczema atópico. Este comporta, además, un riesgo elevado de que el asma no ceda ni mejore al llegar a la adolescencia. En los adultos jóvenes la enfermedad afecta más a las mujeres. Esta predominancia desaparece en los ancianos, en los que el asma se presenta en ambos sexos con la misma frecuencia.

C. Poliposis nasosinusal asociada a asma e intolerancia al AAS.

De todos los pacientes asmáticos entre un 2-3% son intolerantes al AAS, pero en el grupo de asmáticos severos este porcentaje se eleva al 20% (Zeitz HJ., 1988). Muchos pacientes con asma inducida por el AAS desarrollan un patrón característico de inflamación crónica con un marcado engrosamiento de la mucosa nasosinusal y la aparición de pólipos nasales. Usando modernas técnicas diagnósticas, se observa que más del 80% de los pacientes con asma inducida por AAS presentan enfermedad sinusal.

En los pacientes con asma e intolerancia al AAS entre el 36-61 % presentan pólipos nasales (Samter M y Beers RF., 1968; Settipane GA. et al., 1997).

Por último, revisando las últimas publicaciones de pacientes con sinusitis crónica sometidos a cirugía endoscópica, la prevalencia de intolerancia al AAS es de un 11-20 % (Terries MH. y Davidson TM., 1994), siendo un claro indicador indirecto de la gravedad de la poliposis en este tipo de pacientes.

D. Poliposis nasosinusal y rinitis.

Las manifestaciones clínicas de las poliposis nasosinuales y de las rinitis alérgicas pueden ser parecidas, lo que hizo sugerir inicialmente que la poliposis nasosinusal era una manifestación de atopia, aunque la asociación de poliposis nasosinusal y atopia es rara. Entre un 0,5% - 1,5% de pacientes con rinitis alérgica presenta pólipos nasales. En los pacientes con rinitis no alérgica el porcentaje se eleva al 5% (Caplin I. et al., 1971; Settipane GA. et al, 1997).

E. Otras asociaciones de la poliposis nasosinusal.

En los pacientes afectos de fibrosis quística la poliposis nasosinusal se asocia con mayor frecuencia que en la población general, habiéndose descrito prevalencias que oscilan entre el 6-48% (Parson DS., 1992).

Otras patologías que presentan pólipos nasales son el síndrome de Kartagener, el síndrome de Young, las inmunodeficiencias, los tumores y otras patologías.

F. Epidemiología de las alteraciones olfatorias.

Se estima que al menos dos millones de americanos sufren alguna alteración del gusto o del olfato (Adams RG. y Crabtree N., 1961), aunque probablemente se trate de una subestimación, especialmente si consideramos que existe una pérdida progresiva de los umbrales olfativos a medida que aumenta la edad. Hay que destacar además que los pacientes con alteraciones olfativas se encuentran con una dificultad añadida en el diagnóstico y tratamiento como es el desconocimiento de esta patología por numerosos profesionales de la salud.

No existen estudios epidemiológicos amplios en la literatura médica. En la publicación mensual de la *National Geographic Society* (1986 y 1987) se intentó dibujar la epidemiología de la alteración olfativa mediante la distribución de una encuesta de seis olores (androsterona, plátano, galaxolide, clavo de olor, mercaptano y rosa) entre sus lectores de todo el mundo, obteniéndose datos de percepción en función de diferentes datos epidemiológicos de unas 100.000 respuestas.

ETIOLOGÍA

A. Etiología de la poliposis nasosinusal.

Dentro de las patologías que asocian pólipos nasales hemos tabulado las etiologías más frecuentes (**Tabla 2**).

Tabla 2. Causas etiológicas de la poliposis nasosinusal.

Fibrosis quística
Tríada ASA
Síndrome de Kartagener
Síndrome de Young
Inmunodeficiencias
Sinusitis fúngica
Tumores (papiloma invertido, angiofibroma nasofaríngeo juvenil, estesioneuroblastoma, carcinoma, sarcoma y meningioma)
Meningoencefalocele

Respecto al origen de los pólipos nasales todavía hoy existe discusión. En los años 30 predominaba el concepto de la asociación de los pólipos a la alergia, como resultado de la alta concentración de eosinófilos dentro de los pólipos. Esta idea predominó hasta los años 70-80 en que Settupane y Chafee demostraron en un estudio retrospectivo que no hay una mayor incidencia de poliposis nasosinusal en pacientes atópicos frente a no atópicos (Settipane GA. y Chafee FH.,1977). Sin embargo se han encontrado concentraciones de inmunoglobulina E aumentadas sin relación con el resultado de los test cutáneos, sugiriéndose una mayor producción local de inmunoglobulina E (Settipane GA.,1996b), aun considerándo que la poliposis nasosinusal no está basada en una alergia mediada por inmunoglobulina E (Bachert C. et al., 2001). Actualmente se acepta, que la alergia es una causa que predispone a la poliposis nasosinusal. Aun así los pacientes con poliposis nasosinusal y

diagnóstico de alergia presentan un mayor índice de recurrencias tras el tratamiento quirúrgico que los que no tienen alergia (Settipane GA.,1996a).

Se han descrito también múltiples factores ambientales adicionales, como la contaminación ambiental, las alteraciones del flujo aerodinámico del aire (a mayor estrechez de la fosa nasal, mayor importancia del fenómeno de Bernouilli y mayor presión negativa a la que se ve sometida la mucosa inflamada) y los factores de edema local por alteraciones del flujo mucociliar que promueven el éstasis del moco.

También juegan un papel las disfunciones del sistema nervioso autónomo y las infecciones locales. Existe una asociación clara entre pólipos nasales e infecciones. Ambas manifestaciones concurren en pacientes con fibrosis quística y discinesia ciliar primaria (síndrome de Kartagener). En estos casos los pólipos se caracterizan por un infiltrado linfocitario con la presencia de leucocitos neutrófilos en sus secreciones (Sorensen H. et al., 1977). De todas maneras el defecto epitelial que existe en la fibrosis quística incluye una alteración del metabolismo y la homeostasis que es suficiente para generar los pólipos. Otros estudios han evaluado la presencia de IgE específica frente a enterotoxinas estafilocócicas A y B observando un aumento significativo en los pacientes con poliposis nasosinusal y asma sugiriéndose un posible papel de los superantígenos bacterianos (Bachert C. et al., 2001).

Teorías recientes implican a los hongos saprófitos en la patogenia de la poliposis nasosinusal, dando origen al concepto de sinusitis fúngica alérgica (Bent JP. y Kuhn FA., 1994 y 1996) o de sinusitis fúngica eosinofílica (Ponikau JU. et al.,1999).

Otros autores han intentado relacionar la inflamación alérgica de la mucosa nasal a largo plazo con la reacción alérgica evaluada mediante pruebas alérgicas cutáneas, especialmente frente a diferentes especies de hongos (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Candida*, *Trichophyton*, *Fusarium*, *Curvularia*, *Botrytis*, *Pullularia*, *Rhizopus*, *Mucor* y *Helminthosporium*), así como con alérgenos perennes y estacionales (Asero R. y Bottazzi G., 2001). Dos tercios (63%) de los pacientes con poliposis nasosinusal fueron considerados sensibles, como mínimo, a un alérgeno de los evaluados, excediendo en mucho al 15 % de positividad en la población general. Estos

estudios combinan el concepto clásico de alergia respiratoria con la rinosinusitis fúngica alérgica.

Existe la sospecha de una causa genética basada en la observación de una cierta agregación familiar de la poliposis nasosinusal. Diferentes publicaciones hacen referencia a la asociación familiar, destacando los estudios de gemelos idénticos que desarrollan pólipos a la misma edad aun sin vivir juntos (Drake-Lee A., 1992) o en otros casos uno desarrolla pólipos y el otro asma (Lockey RF. et al. 1973). Según esta sospecha genética la poliposis nasosinusal es una enfermedad poligénica. Debido a que los HLA-DR (antígenos HLA de clase II, junto a los DQ y DP, que se localizan en el brazo corto del cromosoma 2) se expresan en la superficie de las células inflamatorias de los senos paranasales y pólipos se han realizado estudios sobre estos alelos. No se ha detectado relación entre la poliposis nasosinusal simple o la poliposis nasosinusal asociada a asma con los alelos HLA-DR, -DQA1 y -DQB1 aunque sí una mayor frecuencia significativa del haplotipo HLA-DR7 en pacientes que asocian poliposis nasosinusal, asma e intolerancia al AAS (Molnar-Gabor E. et al., 2000). Recientemente Papón y cols. han demostrado que la expresión epitelial de HLA-DR7 e ICAM-1 in situ e in vitro confirma el papel activo de las células epiteliales en la inflamación crónica de la vías respiratorias altas (Papón JF. et al., 2002).

En los pólipos nasales de origen inflamatorio hay una importante infiltración y activación de células proinflamatorias. Cuando los pólipos son bilaterales (pólipos nasales de la poliposis simple, asociados al asma y en los de la tríada ASA) existe un predominio celular de eosinófilos y mastocitos. Cuando son unilaterales (pólipo antrocoanal o de Killian) y en la fibrosis quística predominan los linfocitos y los neutrófilos. Recientemente algunos autores han identificado la presencia de numerosos marcadores inflamatorios como citocinas (IL-6, IL-8 y GM-CSF), quimiocinas (RANTES y eotaxina), factores postranscripcionales (NFκB) y eicosanoides (LTB₄, LTC₄-D₄-E₄) (Mullol J. et al., 1995a; Naclerio RM et al., 1999)

Estudios recientes apoyan la hipótesis que la inflamación presente en los pólipos nasales pueden representar un tipo de resistencia adquirida al tratamiento con glucocorticoides (Mullol J. et al., 1997a), hecho que se ve confirmado por la baja respuesta a los corticoides que presentan determinados

grupos de pacientes con poliposis nasosinusal. Uno de estos grupos lo constituye los pacientes afectados de Tríada de Widal (poliposis nasosinusal, asma bronquial e intolerancia al AAS), en los que se ha sugerido un papel potencialmente importante de la ciclooxigenasa (Cox) (Szczeklik A. et al., 1975). La Cox es la enzima responsable de sintetizar diversas prostaglandinas (PGE_2 , PGD_2 y $PGF_{2\alpha}$) a partir del ácido araquidónico (AA). Existen dos isoformas de Cox, Cox-1 y Cox-2. La Cox-1 se expresa en la mayoría de las células de forma "constitutiva", mientras que la Cox-2 es una enzima de expresión "inducible" en algunas células y asociada a un proceso inflamatorio (Mitchell JA. et al., 1994). En estudios in vitro se ha demostrado la presencia constitutiva de Cox-1 y Cox-2 en los pólipos nasales (Picado C. et al., 1999), así como la regulación de la Cox-2 por citocinas proinflamatorias y corticoides (Mullol J. et al., 2002). También se ha demostrado que durante las reacciones adversas frente al AAS en los pacientes intolerantes se produce un aumento de la síntesis de LTs (Picado C. et al., 1992).

B. Teorías etiológicas del asma bronquial.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas que se caracteriza por una serie de hallazgos histológicos, como hipersecreción mucosa, descamación o daño epitelial, infiltración de células inflamatorias, así como engrosamiento de la membrana basal (Hamid QA. y Minshall EM., 2000). Diferentes células (células presentadoras de antígenos, macrófagos, linfocitos, mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, células epiteliales, etc.) y mediadores proinflamatorios (citocinas, moléculas de adhesión, factores de crecimiento, histamina, eicosanoides) contribuyen a la inflamación en el asma bronquial (Lukacs NW. et al., 1995). Actualmente el concepto de asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica que cursa con hiperreactividad y episodios recurrentes de obstrucción bronquial (Laitinen LA. y Haatela T., 1993).

En las tres últimas décadas parece observarse un aumento en la prevalencia y gravedad de la enfermedad. Diversos hechos se han implicado en el aumento del asma, como cambios en el entorno y en los hábitos, entre los cuales destacan el hábito tabáquico, la alimentación y el aumento en la

concentración ambiental de los alérgenos. Además, el tabaquismo de la madre favorece la aparición de síntomas asmáticos en los hijos.

La asociación de pólipos nasales, rinosinusitis, asma e intolerancia al AAS, referido como tríada ASA, sigue siendo un enigma por resolver. Sin duda alguna la inflamación, la obstrucción del drenaje de los senos y la infección son factores que contribuyen a la rinosinusitis crónica. Sin embargo, los estudios histopatológicos revelan cambios muy similares en el tejido sinusal y en los pólipos nasales. Por todo ello las teorías más actuales tienden a considerar la inflamación como el factor contribuyente más poderoso en la aparición de la rinosinusitis crónica (Picado C. y Mullol J., 1998). Respecto a los estudios de expresión del HLA de clase II (DR, DQ y DP) en pacientes con tríada ASA se ha detectado una mayor frecuencia significativa del haplotipo HLA-DR7 en pacientes que asocian poliposis nasosinusal, asma e intolerancia al AAS (Molnar-Gabor E. et al., 2000) o, para otros autores, una mayor frecuencia significativa de los haplotipos HLA-DQB1*0201 y *0202 t (Mullarkey MF. et al., 1986); aun así otros autores no confirman estos hallazgos (Dekker JW. et al., 1997).

C. Etiología de las otras causas de poliposis nasosinusal.

1. Fibrosis quística. Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que presenta una incidencia de 1/2000 nacidos vivos y con unos doce millones de portadores en Estados Unidos. En España la incidencia oscila entre 1/7000 y 1/10.000. El defecto está localizado en el locus q31-32 del gen 7, con una gran variedad de fenotipos posibles. El *screening* genético, como método diagnóstico, es mucho más sensible que el test del sudor (Kingdom T. et al., 1995).

2. Síndrome de Discinesia Ciliar Primaria (SDCP). Fue descrito por primera vez por Oeri en 1901 (Oeri R., 1901), aunque Kartagener le dio su nombre en 1933 (Kartagener M., 1933) al describir la asociación de rinosinusitis crónica, bronquitis crónica con bronquiectasias y situs inversus. La base fisiopatológica es la ausencia de brazos de dineína en cilios y flagelos, con la consiguiente ausencia de transporte mucociliar nasal y bronquial. Existen formas incompletas. Para diferenciar todas estas alteraciones de otras afectaciones

ciliares tóxicas Sleight propuso el término de SDCP (Sleigh M., 1981). La herencia es autosómica recesiva aunque genéticamente heterogénea con una incidencia de 1/15.000 - 1/35.000 nacidos vivos. Afecta a todas las razas humanas por igual. Su diagnóstico obliga a descartar previamente una fibrosis quística. Aun no se conocen los genes implicados.

3. Síndrome de Young. Designa un conjunto de infecciones crónicas pulmonares y de los senos paranasales, además de infertilidad masculina y azoospermia obstructiva. Descrita por Young en 1970, los criterios diagnósticos se establecieron en 1996 por Dombi y Walt (Dombi WH. y Walt H., 1996). Parece existir un defecto del aparato mucociliar, aunque la ultraestructura y frecuencia de vibración de los cilios está conservada. La afectación de los senos paranasales aparece progresivamente a medida que el paciente se va haciendo adulto.

4. Pólipo antrocoanal o de Killian. Fue descrito por G. Killian en 1906 (Killian G., 1906). Suele ser un pólipo único e implantado en una de las paredes del seno maxilar. El pólipo sale por el ostium maxilar y crece ocupando el meato medio, luego la fosa nasal y finalmente el cavum, motivo por el cual, a pesar de ser unilateral, puede provocar una obstrucción bilateral. Su etiopatogenia es diferente a la de la poliposis nasosinusal, al igual que su celularidad, la baja respuesta a los glucocorticoides y el bajo índice de recidivas.

5. Papilomas invertidos nasosinuales. Son tumores de origen epitelial, clínicamente benignos, que se caracterizan por su capacidad de destrucción de hueso, su tendencia a la recidiva y su potencial malignización. Aparecen a cualquier edad aunque predominan entre los 50 y 70 años. Son de predominio masculino y de presentación unilateral. Su incidencia es del 0,5-4% de los tumores de ésta área (Vrabec DP., 1994). Representan un cambio polipoideo de la mucosa nasal acompañado de una metaplasia severa y se le ha vinculado, aunque no de forma clara, al virus del papiloma humano. En un 25% de los casos coexiste con lesiones polipoideas benignas, siendo su tratamiento quirúrgico.

D. Estudios experimentales en los pólipos nasales.

Ocasionalmente se han encontrado pólipos en la trompa de Eustaquio de chimpancés y gatos (Drake-Lee A., 1989), así como en el oído medio de ratas después de otitis medias agudas experimentales (Larsen PL. y Tos M., 1991). Estos hallazgos han sugerido que el daño al epitelio puede ser un factor iniciador en la poliposis nasosinusal, haciendo protruir el tejido fibroso subyacente (Tos M. y Mogensen C., 1977). Esta teoría también apoya el hallazgo de pólipos en sinusitis maxilares experimentales de conejos (Fukami M. et al., 1993; Norlander T. et al., 1993).

Estas teorías explicarían en parte la formación de los pólipos, pero para su mantenimiento es fundamental el edema y la proliferación estromal. El edema es un hallazgo inespecífico asociado a infecciones bacterianas y a una inflamación eosinofílica no bacteriana. La proliferación estromal es el resultado de mediadores y citocinas producidos en el contexto de esta inflamación.

E. Etiología de las alteraciones olfativas

1. Alteraciones primarias del olfato. El estudio más amplio en la población general ha sido realizado con 750 sujetos en la *University of Pennsylvania Smell and Taste Center*. La mayoría (78,1 %) presentaban alteraciones del olfato y un poco más de la mitad (66,4%) alteraciones del gusto. En general podemos incluir las alteraciones primarias del olfato en una de cuatro categorías o grupos etiológicos: (I) enfermedades de la nariz o de los senos, (II) infección respiratoria previa, (III) traumatismo craneal y (IV) idiopática (Deems DA., 1991). En estas cuatro categorías se incluyen más del 80 % de las alteraciones primarias del olfato (Goodspeed RB. et al. 1987) (**tabla 3**).

Tabla 3. Distribución de las alteraciones primarias del olfato.

(I) enfermedades de la nariz o de los senos	22,5 %
(II) infección respiratoria previa	20,7 %
(III) traumatismo craneal	22,4 %
(IV) idiopática	16 %
Otras:	
Exposición a tóxicos	4,7 %
Congénita	4,1 %
Múltiple	4,1 %
Miscelánea	5,3 %

Además de las enfermedades de la nariz y de los senos destacaremos el traumatismo craneal. Alrededor del 5% de los pacientes que sufren un traumatismo craneal sufren pérdida de olfato (Constanzo RM y Becker DP., 1986). La pérdida de olfato tras un traumatismo craneal a veces va acompañada de disosmia y sensaciones olfativas poco agradables. Puede aparecer unas dos semanas después del traumatismo. En alrededor del 80% de estos pacientes la alteración olfativa es severa.

Por último debemos señalar que la edad también supone un declinar de la capacidad neurosensorial, ya que el sentido del olfato disminuye con la edad (van Toller C. Et al., 1985).

2. Alteraciones secundarias del olfato.

2.a. Patologías asociadas a hiposmia o anosmia. Las alteraciones del olfato se han asociado a numerosas alteraciones patológicas que incluyen las endocrinológicas, neuropsiquiátricas y nutricionales (**tabla 4**). La mayoría de estos pacientes no refieren la alteración olfativa como queja.

2.b. Fármacos capaces de afectar al olfato. Muchos fármacos son capaces de afectar el olfato por diferentes mecanismos (**tabla 5**). El mecanismo más frecuente es la alteración del sistema adenilciclasa. Muchos de los mecanismos por los que los fármacos actúan sobre el olfato están por dilucidar.

2.c. La radioterapia terapéutica. En la región craneal también puede afectar al sentido del olfato.

Tabla 4. Patologías que asocian alteraciones del olfato. Tabla modificada de Serby MJ., 1992.

Trastorno endocrino	Insuficiencia corticoadrenal, síndrome de Cushing, síndrome de Kallmann, síndrome de Turner, amenorrea primaria, pseudohipoparatiroidismo y diabetes.
Trastorno neurológico	Disautonomía familiar, traumatismo craneal, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y epilepsia.
Trastorno nutricional	Insuficiencia renal crónica, cirrosis y déficit de vitamina B12.
Enfermedad local / obstrucción mecánica	Hipertrofia adenoidea, rinitis (todos los tipos), poliposis nasosinusal, toda la cirugía endonasal, laringectomía y otras como asma, lepra y síndrome de Sjögren.
Enfermedad psiquiátrica	Esquizofrenia y Depresión.
Tumores intracraneales	Aneurismas de la arteria comunicante anterior, meningioma del bulbo olfatorio, tumores de lóbulo temporal, glioma frontal y meningioma supraselar.
Infecciones víricas	Hepatitis aguda, gripe e infección por virus del herpes simple.
Tumores intranasales	Estesioneuroblastoma, papiloma invertido, carcinoma escamoso, melanoma, adenocarcinoma.

Tabla 5. Fármacos que afectan al olfato.

Anestésicos locales: Clorhidrato de cocaína y clorhidrato de tetracaína.
Fármacos antianginosos: Diltiazem (también utilizado como vasodilatador) y nifedipino.
Agentes antimicrobianos: Estreptomina.
Antitiroideos: Carbamizol, metimazol, metiltiouracilo, propiltiouracilo.
Opiáceos: Codeína, clorhidrato de hidromorfina y morfina.
Drogas simpaticomiméticas: Anfetaminas.
Otras: Sustancias colinérgicas.

FISIOPATOLOGÍA

A. Histopatología de los pólipos nasales.

En la poliposis nasosinusal hay una inflamación difusa de la mucosa de las fosas nasales y senos paranasales (Jordana M. et al., 1995; Djukanovic R., 1995). Los pólipos nasales contienen una gran cantidad de células inflamatorias, sobre todo eosinófilos, linfocitos y mastocitos. Existe un predominio de linfocitos T sobre los B, predominando los T supresores (CD8+) sobre los cooperadores (CD4+). Estas células, además de las células estructurales (fibroblastos y células epiteliales) liberan moléculas que actúan como mediadores inflamatorios, como histamina, citocinas, quimioquinas, factores de transcripción y eicosanoides. La presencia de eosinófilos activados es la característica más destacada de los pólipos nasosinuales y parece ser la responsable de la inflamación crónica persistente en la poliposis nasosinusal.

La mayoría de pólipos se originan en el meato medio y región etmoidal, específicamente de la mucosa del cornete medio y celdas etmoidales, las cuales se llenan de pólipos. Toda la zona endonasal está cubierta de un epitelio respiratorio epitelio columnar pseudoestratificado ciliado con células caliciformes intercaladas y zonas aisladas de metaplasia escamosa. La zona sinonasal además tiene áreas de metaplasia cuboidal. Estas áreas metaplásicas también se aprecian en el epitelio de los pólipos.

En los pólipos nasales se han distinguido cuatro tipos histológicos diferentes (Hellquist HB., 1996), el que caracteriza a la poliposis nasosinusal es el llamado pólipo "alérgico". Es edematoso, eosinofílico y el tipo más común. Sus características son el edema del estroma, hiperplasia de las células caliciformes, gran cantidad de eosinófilos y mastocitos en el estroma y por último una finísima membrana basal que separa el epitelio del estroma. Son bilaterales y representan alrededor de un 80 % de los pólipos nasosinuales (Davidsson A. y Hellquist HB., 1993).

B. Mecanismos fisiopatológicos.

En general, la apariencia histológica de los pólipos nasales guarda un gran parecido en pacientes con poliposis nasosinusal simple y poliposis asociada a asma tolerante o intolerante al AAS. Al igual que en el asma bronquial en los pólipos nasales existe daño epitelial (Jordana M. et al., 1995) y engrosamiento de la membrana basal. Los pólipos nasales también contienen miofibroblastos (Jordana M. et al., 1995), al igual que los descritos en el asma (Brewster CEP. et al., 1990). En el estroma de los pólipos nasales también encontramos un gran edema y una reacción inflamatoria mixta que contiene neutrófilos, linfocitos activados, eosinófilos y mastocitos (Jordana M. et al., 1995).

En los pólipos nasales de origen inflamatorio hay una importante infiltración y activación de células proinflamatorias. En los pólipos nasales los eosinófilos son las células más abundantes y la mayoría de ellas están activadas (EG2+) (Jordana M. et al., 1995). En función del predominio celular podemos decir que (Christodouloupoulos P. et al., 2000):

- En los pólipos nasales, asociados o no al asma y a intolerancia al AAS, predominan los eosinófilos.

- En los pólipos nasales de la fibrosis quística y en el pólipo antrocoanal o de Killian existe un predominio celular de linfocitos y neutrófilos.

En los últimos años, la obtención de biopsias bronquiales mediante fibrobroncoscopia ha permitido conocer mejor las lesiones histopatológicas características del asma observándose fragilidad del epitelio con tendencia a la descamación, infiltración del epitelio y de la submucosa por células inflamatorias y una membrana basal engrosada. El infiltrado inflamatorio del asma está constituido por numerosos eosinófilos activados y linfocitos del tipo colaboradores (CD4+), los cuales están activados (CD25+) secretando interleucina 2 (IL-2). También encontramos aumentado el número de mastocitos y algunas alteraciones en sus gránulos citoplasmáticos sugieren que las dichas células están en actividad. El aumento en el grosor de la membrana basal refleja el incremento del depósito de colágeno. Mediante estudios inmunohistoquímicos se ha comprobado que el depósito está formado por colágeno de los tipos I, III y V, junto con fibronectina. Probablemente estas

sustancias están sintetizadas por un tipo especial de célula, con características intermedias entre el fibroblasto y la célula muscular lisa denominado miofibroblasto, cuyo número está incrementado en esta zona subepitelial (Kaliner MA., 1991). También se puede observar una hipertrofia del músculo liso y de las glándulas mucosas. En los pacientes con asma moderado o grave es habitual la presencia de numerosos tapones de moco que ocluyen parcial o totalmente la luz de bronquios y bronquiolos.

La apariencia histológica de los pólipos nasales en pacientes con asma tolerante o intolerante al AAS no muestra diferencias histológicas con los pólipos nasales simples. Sin embargo, la infiltración por eosinófilos en los pólipos nasales y la mucosa nasosinusal de los pacientes con tríada ASA es, en la mayoría de casos, mayor que en los pacientes con poliposis nasosinusal sin intolerancia al AAS (Hellquist HB., 1996)

C. Células inflamatorias.

1. Mastocitos. Los pólipos nasales contienen un gran número de mastocitos (Ruhno J. et al., 1990; Kawabori S. et al., 1992) que se muestran activados (degranulados) con mayor frecuencia que en la rinitis alérgica. Estos mastocitos tienen un alto contenido de histamina e inmunoglobulina E. Los mastocitos tienen la capacidad de expresar receptores de alta afinidad para IgE (FcεRI). Cuando éstos se activan se produce una degranulación con la secreción de numerosos mediadores como histamina, serotonina, PAF, leucotrienos, prostaglandinas. Los mastocitos también producen citocinas (IL-1β, TNF-α, IFN-γ, IL-4, IL-5 y IL-6) que, mediante la activación de moléculas de adhesión, inducirían la infiltración eosinófila perpetuando la inflamación (IL-3, IL-10 y IL-13). Las enzimas triptasa y quimasa provocan quimiotaxis de eosinófilos y aumento de secreción mucosa. En general los mastocitos están involucrados en la respuesta alérgica inmediata, pero también pueden activarse mediante otros estímulos (frío, ejercicio). La intervención de los mastocitos en el asma bronquial se debe a la alta afinidad que tiene la IgE para fijarse en receptores específicos de la membrana de estas células (Kaliner MA., 1991).

2. Eosinófilos. Una de las características más comunes de la poliposis nasosinusal es la infiltración de la mucosa por eosinófilos (Jordana M. et al., 1997). El infiltrado eosinófilo es el resultado de varios fenómenos: a) aumento de la formación de eosinófilos en la médula ósea por factores de crecimiento; b) atracción hacia la mucosa bronquial desde los vasos por citocinas, moléculas de adhesión y factores quimiotácticos, y c) activación *in situ* para que los eosinófilos liberen sus productos. La liberación de citocinas y mediadores por linfocitos T, mastocitos y otras células (fibroblastos y células epiteliales) provoca la diferenciación y migración de los eosinófilos al lugar de la inflamación. Estos eosinófilos se diferencian de células progenitoras CD34+, células pluripotenciales para basófilos y eosinófilos, presentes en médula ósea y sangre periférica (Sehmi R. et al., 1997). La migración de los eosinófilos se produce mediante las fases de adherencia, rodamiento y diapédesis con activación de moléculas de adhesión leucocitaria, tanto en eosinófilos como en células endoteliales vasculares. Citocinas como IL-1, IL-3, IL-4, y TNF- α inducen en los pólipos la expresión de moléculas de adhesión (P-selectina, VCAM-1) necesarias para la quimiotaxis de los eosinófilos (Jahnsen FL. et al., 1995). La migración de los eosinófilos se produce desde la submucosa a la membrana basal y de allí a la zona epitelial. Una vez en el tejido, el efecto de otras citocinas aumentará la supervivencia y activación de los eosinófilos (Xaubet A. et al., 1994; Mullol J. et al., 1997b) produciendo la liberación una serie de productos granulares como proteína catiónica eosinofílica (ECP, *eosinophilic cationic protein*), proteína mayor básica (MBP, *major basic protein*), y peroxidasa eosinofílica (EPO, *eosinophilic peroxidase*), que poseen funciones citotóxicas, de regulación de los receptores muscarínicos M₂, degranulación de mastocitos y basófilos, y estimulación de secreción mucosa y vascular. Los eosinófilos liberan además una amplia variedad de citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, IL-12, TNF- α , TGF- β , GM-CSF, MIP-1 α , RANTES) que a su vez atraerán más células inflamatorias produciéndose una perpetuación de la inflamación. Algunas de estas citocinas son, además, responsables de la reducida presencia de eosinófilos en fase de apoptosis (Simon HU., 1997). La efectividad de los corticoides en los pólipos nasales se debe en parte a su efecto inductor de la muerte celular programada o apoptosis de los eosinófilos (Mullol J. et al., 1997a). Como en el asma, la presencia de

descamación epitelial en los pólipos se ha relacionado con la presencia de los productos citotóxicos de los eosinófilos.

Uno de los motivos del aumento de los eosinófilos en los pólipos nasales es la estimulación del receptor transmembrana alfa de la IL-5. Esto condiciona, gracias a la liberación de IL-5 y GM-CSF por el propio eosinófilo, un mecanismo de autosupervivencia fundamental para la eosinofilia inflamatoria crónica en la poliposis nasosinusal (**Fig. 7**).

También el asma se caracteriza por la acumulación de eosinófilos y sus productos (proteína básica mayor, proteína catiónica, peroxidasa y neurotoxina). Todo lo citado anteriormente también es válido para el asma, además, el trasiego de eosinófilos posiblemente esté regulado por linfocitos T activados del tipo CD4.

3. Linfocitos T. En el asma los linfocitos T CD4+ están presentes en la mucosa respiratoria y se caracterizan por elaborar las citocinas (IL-3, IL-5 y GM-CSF) que atraen y activan a los eosinófilos. Estudios muy recientes han permitido clasificar los linfocitos T en dos grupos denominados TH₁ y TH₂; los últimos parecen estar involucrados en las reacciones inmunológicas que participan en la inflamación del asma, ya que son los que segregan las citocinas más activas sobre los eosinófilos y elaboran la IL-4, la cual es la responsable de la activación de los linfocitos B y su cambio fenotípico a células productoras de IgE.

4. Linfocitos B. Son los responsables de la fabricación de la inmunoglobulina IgE implicada en las reacciones alérgicas inmediatas. La infiltración por eosinófilos en los pólipos nasales y la mucosa nasosinusal de los pacientes con tríada ASA es, en la mayoría de casos, mayor que en los pacientes con poliposis nasosinusal con tolerancia al AAS (Hellquist HB., 1996). Un estudio reciente del infiltrado eosinofílico en biopsias bronquiales demuestra como en los pólipos de los pacientes intolerantes al AAS hay más eosinófilos (37%) que en los tolerantes (11%) (Nasser SMS. et al., 1996). Por el contrario el nivel de histamina, la cual se produce básicamente en los mastocitos, está claramente reducida en los pacientes con poliposis nasosinusal intolerantes al AAS respecto a la mayoría de poliposis nasosinuales (Hellquist HB., 1996).

El perfil parecido de las células inflamatorias en los pólipos nasales y en las vías respiratorias sugieren una respuesta similar a las señales inflamatorias. Sin embargo, estudios recientes han demostrado algunas diferencias en el tipo de linfocitos T, el origen celular y el tipo de citocinas que promueven la eosinofilia en los pacientes con asma no alérgica y los pacientes con poliposis nasosinusal con asma e intolerancia al AAS (Hamilos D. et al, 1995).

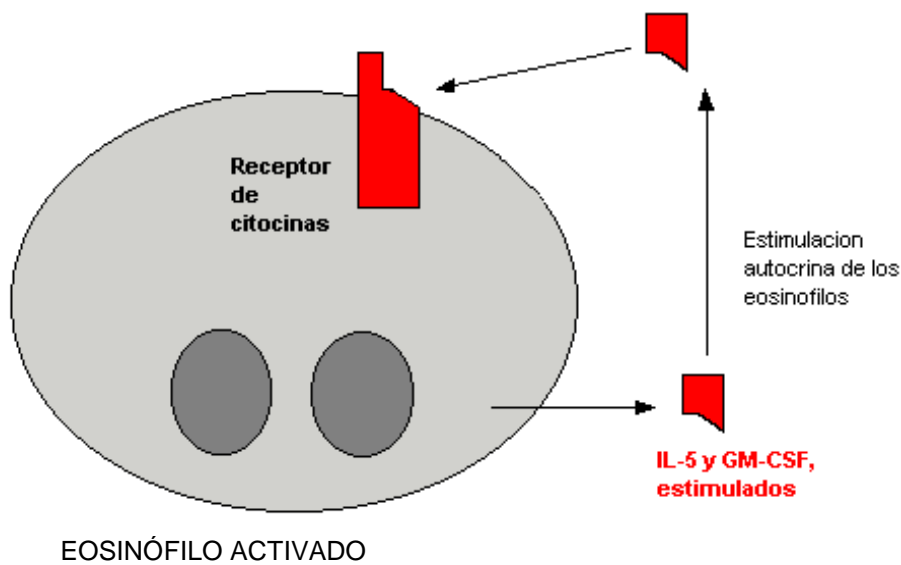


Figura 7: Autosupervivencia de los eosinófilos.

D. Citocinas y mediadores.

1. Histamina. La histamina es un mediador liberado tras la activación de los mastocitos con potentes efectos de constricción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular y edema. Aún existiendo numerosos mastocitos activados en los pólipos nasales y una gran presencia de histamina (Drake-Lee A. y Price J., 1997), los antihistamínicos no han demostrado ninguna eficacia clínica en su tratamiento. Lo mismo ocurre en el asma.

2. Citocinas. Las citocinas son responsables de la comunicación intercelular ejerciendo, mediante la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis celular, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas. Estudios recientes indican que las células estructurales e inflamatorias de los pólipos nasales son una importante fuente de citocinas (Ohno I. et al., 1991; Hamilos D. et al., 1993; Xaubet A. et al., 1994; Hamilos D. et al., 1995; Mullol J. et al., 1995a y b; Denburg J., 1997). En los pólipos nasales, se han identificado citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-8, RANTES, GM-CSF, TNF- α) (Mullol J. et al., 1995a) en mayor cantidad que en la mucosa nasal (**Tabla 6**).

Algunas de estas citocinas secretadas tanto por células inflamatorias como estructurales (fibroblastos, células epiteliales) de los pólipos inducen la quimiotaxis, la supervivencia y la activación de los eosinófilos (Xaubet A. et al., 1994; Mullol J. et al., 1995a y 1995b; Mullol J. et al., 1997a; Bachert C. et al., 1997; Roca-Ferrer J. et al., 1997). El efecto antiinflamatorio de los corticoides en los pólipos nasales se consigue tanto induciendo la apoptosis de los eosinófilos (Xaubet A. et al., 1994; Mullol J. et al., 1997a) como inhibiendo la secreción de citocinas reguladoras de los eosinófilos (Mullol J. et al., 1995a; Roca-Ferrer J. et al., 1997; Mullol J. et al., 2000; Xaubet A. et al., 2001).

2.a. IL-4. Sintetizada por los linfocitos T del tipo TH₂ (Durham SR. et al., 1992) y también por los mastocitos. Es una citocina básica, tanto para el desarrollo de los linfocitos TH₂ como para el cambio fenotípico de los linfocitos B a células productoras de inmunoglobulina E (Del Prete G. et al., 1988). Este último efecto puede verse potenciado por IL-5, IL-10 y TNF- α . La IL-4 también estimula la expresión de VCAM-1 en las células endoteliales, lo cual facilitará la infiltración de eosinófilos.

2.b. IL-3, GM-CSF, IL-5 y TNF- α . Tienen un papel importante en la maduración, la quimiotaxis, la supervivencia y la activación de los eosinófilos en la poliposis nasosinusal. El GM-CSF secretado por las células epiteliales de los pólipos parece jugar un papel muy destacado, junto a la eotaxina y la IL-5, en la supervivencia y activación de los eosinófilos, así como en el mantenimiento de la inflamación crónica de la mucosa nasosinusal. Se ha demostrado que los eosinófilos expresan ARNm para GM-CSF en los pólipos nasales (Ohno I. et al., 1991), es decir, que los eosinófilos producen y responden

al GM-CSF sugiriendo que los eosinófilos activados pueden autoestimularse para producir ésta y otras citocinas. Además, la IL3, la IL5 y el GM-CSF aumentan la producción de leucotrienos con capacidad de promover inflamación tisular y broncoconstricción. También los fibroblastos nasales y las células epiteliales de los pólipos liberan GM-CSF, TNF- α y RANTES (Jordana M. et al., 1995; Ohno I. et al., 1991; Xaubet A. et al., 1994; Mullol J. et al. 1995a y 1995b). Por este motivo las células epiteliales de la mucosa nasal y de los pólipos aumentan la supervivencia de los eosinófilos, sugiriéndose que éste podría ser uno de los mecanismos que expliquen la acumulación de eosinófilos en la nariz (Ohno I. et al., 1991; Xaubet A. et al., 1994; Mullol J. et al. 1995a y 1995b). Así se ha demostrado que las células epiteliales obtenidas de los pólipos nasales son más activas para inducir la supervivencia de eosinófilos que las de la mucosa nasal (Xaubet A. et al., 1994). Estudios recientes han demostrado que GM-CSF y en menor grado TNF- α son los principales contribuyentes en el aumento de la supervivencia de eosinófilos inducida por el sobrenadante obtenido de cultivos de células epiteliales (Mullol J. et al. 1995b). La producción espontánea de GM-CSF es mayor en los cultivos de células epiteliales de pólipos nasales en comparación con los de mucosa nasal (Ohno I. et al., 1991). Estos hallazgos sugieren que las células epiteliales de los pólipos representan un tejido inflamatorio muy activo (Ohno I. et al., 1991; Xaubet A. et al., 1994; Mullol J. et al. 1995b).

2.c. IL-13. Al igual que la IL-4 es sintetizada por linfocitos TH₂ y mastocitos. Modula la función de los monocitos y los linfocitos B, pero no tiene ningún efecto sobre los linfocitos T. Inhibe la producción de IFN- γ e IL-12, mientras que estimula la producción de inmunoglobulina E, la expresión de VCAM-1 en las células endoteliales y activa los eosinófilos.

3. Quimiocinas. Las quimiocinas regulan la quimiotaxis de células inflamatorias como linfocitos T, monocitos y eosinófilos. Existen varias familias, entre las que destacan las C, CC, CXC, CX3C. De la familia CC destacan las quimiocinas RANTES, eotaxina-1, -2 y -3, y MCP-2, -3 y -4 en los pólipos nasales (Beck LA. et al., 1996; Hamilos DL et al., 1998) (**Tabla 6**).

La eotaxina parece tener relevancia por su efecto quimiotáctico sobre los eosinófilos actuando sobre su receptor específico CCR₃ (Ponath PD. et al., 1996). Es sintetizada principalmente por las células epiteliales y también por

macrófagos, eosinófilos, mastocitos, linfocitos T, células musculares lisas y fibroblastos.

El RANTES también induce la quimiotaxis de eosinófilos y linfocitos T (Beck LA. et al., 1996). Los fibroblastos nasales y las células epiteliales de los pólipos liberan RANTES (Ohno I. et al., 1991; Xaubet A. et al., 1994; Jordana M. et al., 1995; Mullol J. et al., 1995a y 1995b).

Por último, la IL-8 contribuye en menor grado al aumento de la supervivencia de eosinófilos inducida por el sobrenadante obtenido de cultivos de células epiteliales (Mullol J. et al., 1995b).

Tabla 6. Citocinas y quimiocinas en pólipos nasales y en mucosa nasal normal (Bachert C., 1999). ns: no significativo

	Pólipos Nasales	Mucosa nasal	Valor de p
IL-1 β	+	++	<0.05
IL-1Ra	++	+++	<0.05
TNF	+	+	ns
IL-4	-	-	ns
IL-5	++	-	<0.01
IL-6 y 8	+	+	ns
IL-10	+	++	ns
RANTES	++	++	ns

4. Factores de transcripción. Son proteínas que, tras unirse a lugares específicos de la región promotora de los genes, facilitan o reprimen la transcripción de ADN a ARN y por tanto la producción de proteínas. De todas las descritas en la poliposis nasal ocupan un papel destacado el c-fos, AP-1 y NF κ B (Ramis I. et al., 2000). Además de ser responsables de la síntesis de citocinas importantes en el asma, la rinitis y la poliposis nasosinusal, los factores transcripcionales AP-1 y NF κ B constituyen una importante diana en el tratamiento antiinflamatorio con corticoides (Baraniuk JN. et al., 1998).

5. Eicosanoides. Los eicosanoides son productos del metabolismo del ácido araquidónico (AA) libre e incluyen dos grandes familias de mediadores, los leucotrienos (LTs) y las prostaglandinas (PGs) (**Fig. 8**). Aunque la mayor parte

es rápidamente reincorporada a fosfolípidos mediante la enzima acetiltransferasa, una pequeña parte del AA libre es metabolizada por diferentes enzimas oxigenasas a eicosanoides. Ante una exagerada producción o por fallo de los mecanismos de degradación, los eicosanoides pueden acumularse e influir en la patogénesis de la poliposis nasosinusal (Picado C. et al., 1999). La ciclooxigenasa (Cox) metaboliza el AA a PGH_2 , origen común de PGs, prostaciclina y tromboxanos (Picot D. et al., 1994). Las lipooxigenasas metabolizan el AA a leucotrienos, lipoxinas y ácidos hidroxieicosatetraenoicos (HETEs) (Samuelsson B., 1987). Los eicosanoides no son almacenados en la célula sino que actúan sobre receptores de membrana específicos tras ser sintetizados *de novo* en respuesta a determinados estímulos proinflamatorios. De manera general podemos decir que, mientras que las PGs parecen mantener un equilibrio entre la broncoconstricción (PGD_2 y TXA_2) y la broncoprotección (PGE_2 y PGI_2), los LTs parecen tener clínicamente propiedades proinflamatorias.

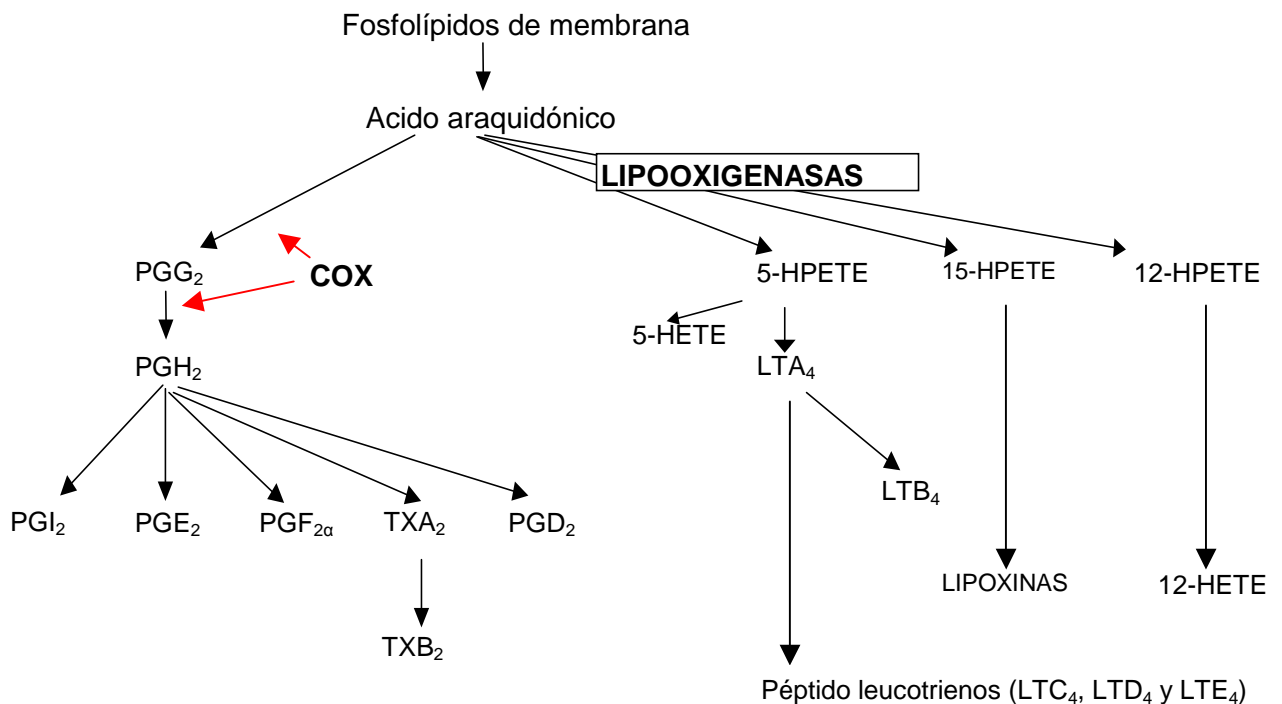


Figura 8. Representación esquemática del metabolismo del ácido araquidónico

Existen dos isoformas de Cox, la Cox-1, que es responsable de la síntesis fisiológica de PGs, y la Cox-2 que es inducible por estímulos proinflamatorios (lipopolisacárido, IL-1 β , TNF- α , EGF, actividad sináptica, TGF- β , IFN- γ , PAF, ácido retinoico, endotelina) (Fernández-Morata JC. et al., 2000). A diferencia de la mucosa nasal sana, la expresión de Cox-2 en los pólipos nasales parece estar retardada, tanto en situaciones basales como tras estímulos proinflamatorios (Fernández-Morata JC. et al., 2000; Mullol J. et al., 2002). La expresión aumentada de Cox-2 en procesos inflamatorios es inhibida en presencia de corticoides y de IL-10.

La vía de las lipooxigenasas se identificó en 1979. Es el mayor productor de la sustancia de reacción lenta de anafilaxis (SRS-A), así como LTs y HETEs. Tanto los LTs como los HETEs participan en la patogénesis del asma, rinitis y poliposis nasosinusal (Salari H. et al., 1986.). Los mastocitos y los eosinófilos metabolizan el LTA₄ primero a LTC₄ y después a LTD₄ y LTE₄. Estos péptidos leucotrienos (LTC₄, LTD₄ y LTE₄) tienen un efecto constrictor sobre el músculo liso, estimulan la secreción mucosa e inducen la vasoconstricción arteriolar, la permeabilidad endotelial y el edema. Los mastocitos de la mucosa respiratoria generan LTC₄ en respuesta a la estimulación por inmunoglobulina E. Los LTs son además potentes quimiotácticos de los eosinófilos desarrollando un papel determinante en la patogénesis de la inflamación nasosinusal. Mientras que el LTB₄ actúa sobre un tipo único de receptor específico denominado receptor del LTB, los LTs sulfidopéptidos actúan sobre dos receptores conocidos (Cys LT₁ y Cys LT₂) (Szczeklił A., 1998). Los fármacos que inhiben la síntesis de los LTs (zileuton), así como los antagonistas de sus receptores (montelukast, zafirlukast, pranlukast), son fármacos potencialmente activos en su tratamiento.

En un 10-20% de los pacientes asmáticos la inhibición de la Cox por ácido acetilsalicílico o AINEs provoca síntomas de rinitis y / o asma. La rinosinusitis crónica con poliposis nasosinusal suele estar presente en más del 50% de los pacientes con asma inducido por AINEs (50%) donde el metabolismo del ácido araquidónico parece estar alterado. Esta alteración se caracteriza por una producción baja de PGE₂ y alta de péptido-leucotrienos. Se ha observado recientemente que la Cox-2 está marcadamente disminuida en los pólipos de pacientes con intolerancia al ácido acetilsalicílico (Picado C. et al.,

1999). Esta anomalía podría explicar la baja producción de PGE₂ en dichos pólipos así como la alta susceptibilidad de dichos pacientes al efecto del ácido acetilsalicílico (Kowalski ML. et al., 2000). La inadecuada expresión de Cox-2 puede dejar a los pacientes con intolerancia al AAS sin el efecto protector de la PGE₂ (que posee efectos protectores e inmunomoduladores de la mucosa respiratoria) y por tanto más susceptibles al efecto de los AINEs. La administración oral o intranasal de AAS induce una reacción nasal en la mayoría de los asmáticos con intolerancia al AAS (Picado C. et al., 1992; Casadevall J. et al., 2000). Esta reacción se ve acompañada por una infiltración de eosinófilos y un aumento de la producción de cisteinil-leucotrienos, triptasa y ECP. Las similitudes en este tipo de reacción entre la nariz y los bronquios de pacientes con intolerancia al AAS nos proporciona suficientes evidencias para sustentar la existencia de un mecanismo patogénico común de la rinosinusitis crónica o poliposis nasosinusal y asma bronquial. Estos pacientes podrían, por tanto, verse beneficiados por el tratamiento con fármacos antileucotrienos.

En el asma, a través de la vía de la ciclooxigenasa, se forman también prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina. Entre las prostaglandinas, la PGD₂ y la PGF_{2α} actúan como potentes broncoconstrictores, mientras que la PGE₂ posee efectos protectores e inmunomoduladores de la mucosa respiratoria. Durante las reacciones alérgicas inmediatas se encuentran cantidades elevadas de PGD₂ en las secreciones bronquiales, lo que permite suponer que esta prostaglandina es en parte responsable de la obstrucción bronquial. El tromboxano B₂ (TX-B₂) también es broncoconstrictor, aunque su posible papel en el asma aún es desconocido. No existen hasta ahora datos que impliquen la prostaciclina (PGI₂) en el asma. La vía de la lipooxigenasa sintetiza diferentes metabolitos dependiendo de las enzimas que intervengan. Las tres vías más importantes son las de las lipooxigenasas 5, 12 y 15, aunque sólo la primera y la última participan en el asma bronquial. Por la vía de la 5-lipooxigenasa se forman los leucotrienos LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄. Los tres últimos se conocen como leucotrienos peptídicos y constituyen lo que antiguamente se denominaba sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (*slow reacting substance of anafilaxis*, SRS-A) y son potentes broncoconstrictores sintetizados por mastocitos, basófilos y eosinófilos. El LTB₄ es un potente secretagogo elaborado sobre todo por los neutrófilos. Estos mediadores

desempeñan un papel activo en el asma. La vía de la 15-lipooxigenasa predomina en las células epiteliales y a su metabolito más importante, el ácido 15-hidroxi-eicosatetraenoico (15-HETE), se le han atribuido funciones reguladoras de la síntesis de otros productos proinflamatorios y broncoconstrictores como los leucotrienos (Szczeklik A., 1998).

El factor activador de plaquetas (PAF), sintetizado también a partir de los fosfolípidos de membrana por efecto de la enzima fosfolipasa A₂, es un potente broncoconstrictor que puede ser liberado por numerosas células inflamatorias como monocitos, macrófagos, neutrófilos y eosinófilos. Es también un potente agente quimiotáctico de los eosinófilos, por lo que su liberación, durante las reacciones alérgicas, puede ocasionar el reclutamiento de estas células hacia la mucosa bronquial. El posible papel del PAF en el asma no es muy conocido y hasta ahora los numerosos preparados anti-PAF ensayados clínicamente han dado resultados escasos o nulos.

Los ataques de asma y rinitis inducidos por el AAS se producen por la inhibición de la ciclooxigenasa (Cox) en mucosa nasal y bronquial. Hay evidencias claras que estas reacciones están directamente relacionadas con la producción de cistenil-leucotrienos (Ferrerri NR. et al., 1988; Christie PE. et al., 1991; Picado C. et al., 1992; Kumlin M. et al., 1992; Sladek K. et al., 1994; Fischer AR. et al., 1994; Szczeklik A. et al., 1996). A modo de resumen de estas evidencias diremos:

Producción de eicosanoides en la nariz y el bronquio en pacientes sensibles al AAS. De manera basal no existen diferencias en la producción de eicosanoides (con niveles similares de PGE₂, PGF₂α, PGD₂ y TXB₂) en los lavados nasales y broncoalveolares en los pacientes tolerantes e intolerantes al AAS (Picado C. et al., 1992; Szczeklik A. et al., 1996). En los pacientes con intolerancia al AAS se ha observado una excreción urinaria aumentada de LTE₄ respecto a los asmáticos tolerantes al AAS (Christie PE. et al., 1991; Kumlin M. et al., 1992). Estos hallazgos sugieren que en los pacientes intolerantes al AAS hay una sobreproducción de cistenil-leucotrienos, aunque basalmente no se ha demostrado ni en los lavados nasales (Picado C. et al., 1992) ni broncoalveolares (Szczeklik A. et al., 1996) realizados a pacientes tolerantes e intolerantes al AAS.

Efecto del AAS sobre la Cox y metabolitos de la lipooxigenasa en la nariz y bronquios en pacientes sensibles al AAS. El AAS oral e inhalado se asocia con un incremento (se triplica) de la excreción de cistenil-leucotrienos en

lavados nasales (Fischer AR. Et al., 1994) y bronquiales (Sladek K. et al., 1994) en los pacientes sensibles al AAS (Christie PE. et al., 1991; Kumlin M. et al., 1992). No se han observado otros cambios significativos en la liberación de otros metabolitos de la lipooxigenasa como el LTB₄ y 15-HETE (Sladek K. et al., 1994; Picado C. et al., 1992). Tras la estimulación directa con AAS en pacientes asmáticos intolerantes los niveles de PGE₂ se reducen, los de PGD₂ y PGF₂α no varían; además, la PGF₂α tiene un efecto broncoconstrictor muy pobre con relación a los pacientes asmáticos tolerantes (Pasargiklian M. et al., 1977).

6. Eicosanoides e intolerancia al AAS. Los metabolitos del AA, con sus potentes propiedades broncoactivas y vasoactivas así como proinflamatorias, son en parte responsables de la inflamación de la mucosa respiratoria en el asma bronquial y en la rinitis (Prat J. et al., 1993). En una pequeña proporción (10-20%) de pacientes asmáticos intolerantes a la administración de aspirina y AINEs estos inhibidores de la Cox desencadenan la constricción de la musculatura lisa bronquial. Esta broncoconstricción parece ser debida a un aumento de la cantidad de AA libre disponible que es metabolizado por la 5-lipooxigenasa, produciéndose una síntesis excesiva de LTs sulfidopéptidos y la aparición de la crisis asmática y rinítica (Israel E. et al., 1993; Plaza V. et al., 1995). Los fármacos que inhiben la síntesis de los LTs, así como los antagonistas de sus receptores, son capaces de bloquear, al menos en parte, la broncoconstricción y la hiperreactividad en el asma bronquial, constituyendo fármacos potencialmente activos en su tratamiento. Por otra parte, la importancia de las PGs en la inflamación respiratoria no está aún bien determinada. Hay pocas evidencias que relacionen el metabolismo de los prostanoïdes con la patogénesis del asma o la rinitis. Los inhibidores no selectivos de la Cox (aspirina y AINEs) y selectivos de la Cox-2 (rofecoxib y celecoxib) tampoco han demostrado ningún efecto beneficioso en el tratamiento del asma o la rinitis.

E. Vía de la ciclooxigenasa.

La mayoría de las células son capaces de sintetizar la enzima ciclooxigenasa (Cox) y metabolizar el ácido araquidónico libre (AA) a prostanoïdes (PGs, prostaciclina y tromboxano). La Cox, unida a la membrana

perinuclear y el retículo endoplasmático, cataliza la oxigenación del AA libre primero a PGG₂ y más tarde a PGH₂, metabolito más estable y origen común en la síntesis del resto de prostanoïdes (Picot D. et al., 1994). La aspirina y los AINEs bloquean la Cox inhibiendo la síntesis de PGs (Vane JR 1971; Mitchell JA. et al., 1993; Masferrer JL. et al., 1994).

En el pulmón la inhibición de la Cox es inespecífica, afectando a todas las clases de PGs. No obstante, en un 10-20% de los pacientes con asma la inhibición de la Cox por AINEs provoca síntomas riniticos y asmáticos (Szczeklik A., 1997). Dichos síntomas son probablemente producidos por un aumento en la síntesis de leucotrienos, viéndose estos pacientes beneficiados por el tratamiento con fármacos antileucotrienos (Israel E. et al., 1993).

1. Dos isoenzimas. El enzima clave en la síntesis de las prostaglandinas es la prostaglandina endoperóxido sintetasa o ciclooxigenasa (Cox), este enzima posee dos sitios catalíticos: el primero, el sitio ciclooxigenasa activo, convierte el AA en el endoperóxido PGG₂; el segundo, el sitio peroxidasa activo, convierte la PGG₂ en PGH₂ que será procesado por otras enzimas. La Cox como enzima activa fue aislada en 1976 (Hemler M. et al., 1976). De este enzima existen dos isoformas, la Cox-1 y la Cox-2. La isoforma Cox-1 es la responsable de la síntesis constitutiva de PGs, mientras que la Cox-2 es inducida por estímulos proinflamatorios y es la responsable de la síntesis de PGs en el lugar de la inflamación (Wu T. et al., 1992; Copeland RA. et al., 1994; Fernández-Morata JC. et al., 2000).

El AAS y la mayoría de AINEs inhiben la Cox por acetilación irreversible del sitio ciclooxigenasa activo, dejando activo el sitio peroxidasa. Sin embargo, algunos AINEs como el ibuprofeno y la indometacina, producen una inhibición reversible o irreversible por competición con el sustrato, AA, del sitio activo del enzima.

La estructura tridimensional de las Cox fue descrita por el equipo de Gravito (Picot D. et al., 1994) (**Fig. 9**). La estructura tridimensional de la Cox-2 (Loung C. et al., 1996) (**Fig. 10**) es bastante parecida a la de la Cox-1, diferenciándose en que el sitio catalítico es un poco mayor y puede acomodar estructuras mayores que no son capaces de unirse a la Cox-1. La diferencia de tamaño con la Cox-1 es de alrededor del 17%. La selectividad de los

inhibidores de la Cox-2 depende de la posición 523, que en la Cox-2 es valina y en la Cox-1 es isoleucina.

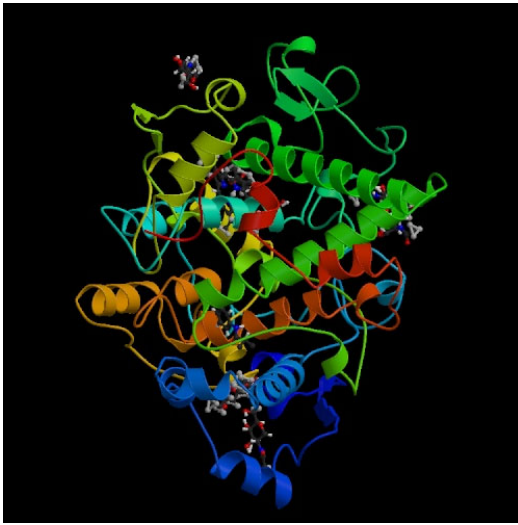


Figura 9. Representación tridimensional de Cox-1.



Figura 10. Representación tridimensional de Cox-2.

2. Funciones fisiológicas y patológicas. La isoforma constitutiva es la Cox-1, la cual tiene clarísimas funciones fisiológicas. La existencia de la isoforma inducible, Cox-2, fue sospechada en 1989 y descrita en 1991 (Xie W. et al.,1991) como una isoforma diferente de la Cox-1 codificada por un gen diferente. Los genes que codifican Cox-1 y Cox-2 están localizados en los cromosomas 9 y 1 respectivamente.

El gen humano de la Cox-1 tiene 22 Kd. El gen humano de la Cox-2 tiene 8,3 Kd. La secuencia de aminoácidos que ambos codifican tienen una homología del 60%.

En general, los niveles de Cox-2 en las células son muy bajos, siendo menos estable que la Cox-1. La Cox-1 realiza las funciones de mantenimiento de la síntesis de prostaglandinas a fin de regular la actividad celular normal. En general su concentración se mantiene estable, aunque pueden ocurrir pequeños incrementos de su expresión como respuesta a la estimulación con hormonas o factores de crecimiento. Sus funciones más importantes están en el mantenimiento de las funciones fisiológicas de tejidos como la mucosa gástrica, el epitelio de la vía aérea, el endotelio arterial y la médula renal.

La Cox-2 se expresa mínimamente o no se detecta en situaciones basales, aunque puede producirse un incremento espectacular después de la exposición de células a lipopolisacáridos bacterianos, ésteres de forbol, citocinas o factores de crecimiento. Aún así se han detectado niveles constitutivos de Cox-2 en el cerebro y en el útero gestante.

En los procesos inflamatorios los niveles de Cox-1 permanecen casi invariables. En los asmáticos existe un incremento de la expresión del ARNm de Cox-2 sin cambios en los niveles de Cox-1 y lo mismo ocurre frente a otros varios estímulos inflamatorios. También se aprecia un incremento de la expresión del gen de la Cox-2 en las células epiteliales de pulmón frente a la hipoxia (Childa M. y Voelkel NF., 1996). La exposición de polutante de coches a las células epiteliales de pulmón también induce el gen de la Cox-2 (Samet JM. et al., 1996).

3. Efecto de los corticosteroides en la Cox. Los glucocorticoides (GC) pueden estimular la producción de lipocortina-1 que actúa sobre la fosfolipasa A₂ (que cataliza el paso de los fosfolípidos de membrana a AA) inhibiendo su acción, y por tanto, la cascada del ácido araquidónico (Peers SH. et al., 1993). Actualmente se cree que el efecto de los GC sobre la síntesis de metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos) se debe sobre todo a sus efectos directos sobre los enzimas responsables de su síntesis, como la inhibición de la transcripción del gen de la fosfolipasa A₂ o de la Cox-2 (Schalkwijk C. et al., 1991, O'Banian MK. et al., 1992).

Los glucocorticoides son además, inhibidores de los genes que codifican los inductores de la Cox-2 en células epiteliales y mononucleares (O'Banian MK. et al., 1992). Otros estudios informan que la prednisona incrementa la expresión del ARNm de Cox-2 en monocitos sanguíneos de sujetos atópicos y la disminuye en sujetos normales (Dworski RT. et al., 1997).

F. Fisiopatología de la alteración olfativa.

Las alteraciones del olfato se pueden dividir (Doty RL. y Snow JB., 1987) en:

- Alteraciones conductivas, que se originan de la interferencia del acceso de las sustancias odorantes a los receptores olfatorios.

- Alteraciones neurosensoriales, como resultado del daño directo a los receptores o a las vías nerviosas.

Ninguna de las pruebas diagnósticas disponibles en la actualidad puede distinguir entre estas dos etiologías. Generalmente las enfermedades de la nariz y de los senos paranasales se incluyen en las alteraciones conductivas como resultado de la disminución del flujo aéreo (obstrucción nasal). La expresión de la anosmia es en general severa, siendo más frecuente que la hiposmia. La mayoría de los pacientes con rinitis alérgica y anosmia y con poliposis y anosmia mejoran tras el tratamiento corticoideo sistémico (Goodspeed RB. et al., 1986) o la administración tópica continuada (Scott AE. et al., 1988) lo que sugiere la importancia de la inflamación local alrededor de los receptores y no sólo de la obstrucción del flujo aéreo hacia el epitelio olfatorio.

CLÍNICA

A. Manifestaciones clínicas de la poliposis nasosinusal.

La mayoría de los pacientes con pólipos nasales tiene una larga historia de síntomas parecidos a los de la rinitis perenne (Slavin RG.,1997). Los síntomas de inicio suelen ser la sensación de ocupación nasal sin obstrucción completa a veces referida como mucosidad nasal imposible de eliminar a pesar de los esfuerzos o lavados nasales. Los síntomas se producen por la aparición de pólipos sin que llegue a ocuparse la zona inferior de las fosas nasales. A medida que la enfermedad progresa van apareciendo otros síntomas como la obstrucción respiratoria nasal clara y un agravamiento de la hiposmia. La alteración del olfato puede ser el primer síntoma.

1. Hiposmia y anosmia. En la poliposis nasosinusal la hiposmia es un síntoma progresivo que suele evolucionar a anosmia. En muchas ocasiones será la investigación clínica detallada la que sacará a la luz este síntoma, olvidado o menospreciado por el paciente, agobiado por otros síntomas más llamativos. En otras ocasiones la pérdida del olfato queda diluida en una sensación de pérdida del sabor, que no es sinó la manifestación de la ausencia del retro-olfato.

En general, la hiposmia es una condición capital en la poliposis nasosinusal. Aún así a veces podemos observar pacientes con poliposis nasosinusal simple que no refieren una alteración del sentido del olfato. En estos pacientes la exploración instrumental de su olfato con cualquiera de los test más utilizados, a menudo nos revelará alteraciones subclínicas. En otros pacientes la alteración olfativa se manifestará más tarde, siendo este último grupo menos frecuente.

Otra de las características de estos pacientes es el empeoramiento en los procesos infecciosos que afecten a la vía respiratoria superior. Por eso algunos pacientes suelen recordar el inicio de la anosmia, y con ello el diagnóstico de su poliposis, como un hecho coincidente con una infección nasosinusal.

2. Obstrucción nasal. La insuficiencia respiratoria nasal suele ser el síntoma princeps referido por la mayoría de pacientes. Inicialmente la obstrucción nasal es cambiante en el tiempo en clara relación con la variabilidad del tamaño de los pólipos endonasales, ya sea por la propia evolución de la enfermedad o bien por otros factores externos como temperatura, contaminación o infecciones de las vías altas. Muchas veces el paciente relata una mezcla de síntomas, atribuyendo la obstrucción a la mucosidad imposible de retirar mediante sonado o lavados nasales.

A veces los pacientes refieren una variabilidad exagerada de la insuficiencia respiratoria nasal. Este síntoma es el reflejo de la hiperreactividad nasal propia del proceso inflamatorio, base fisiopatológica de la poliposis nasosinusal. En raras ocasiones la obstrucción nasal es completa, siendo en general la rinorrea la que condiciona la obstrucción definitiva de las fosas nasales.

3. Otros síntomas nasales. La rinorrea, ya sea anterior o posterior, es un síntoma frecuente. La rinorrea tiene algunas particularidades respecto a la de la rinitis alérgica, ya que suele ser espesa y con frecuentes sobreinfecciones que precisan un período de tratamiento más prolongado por los problemas de drenaje sinusal. Los estornudos y el prurito nasal podrían parecer fruto de la alergia, sin embargo pueden estar ocasionados por los problemas irritativos condicionados por la ocupación de las fosas nasales dando una hiperreactividad nasal. Las molestias faríngeas por la respiración oral, la cefalea y el prurito ocular son menos frecuentes y se presentan sobre todo en fases de exacerbación clínica.

B. Manifestaciones clínicas en el asma.

Desde el punto de vista clínico el asma se clasifica en intermitente y persistente. La forma intermitente predomina en la infancia. La forma persistente o crónica suele iniciarse en edad adulta.

- Asma intermitente. Cursa con episodios de disnea con sibilancias que característicamente son de intensidad variable e intercaladas con periodos asintomáticos.

- Asma persistente. Los síntomas son continuos, predominando la tos, las sibilancias y la sensación disneica oscilante en intensidad. Los síntomas aumentan por la noche y especialmente de madrugada (se conoce como “patrón de caídas matutinas”). Este tipo de asma tiene peor pronóstico que el asma intermitente requiriendo tratamiento y supervisión médica de por vida.

En la agudización grave del asma se requiere tratamiento inmediato y supervisión médica hasta su resolución. Existen dos formas de instauración: una subaguda, con instauración en unos días o semanas y poco efecto de los broncodilatadores a pesar de su uso continuo y otra, de presentación súbita, en la que hay una alteración de las constantes vitales y de la gasometría.

C. Manifestaciones clínicas en la intolerancia al AAS.

El paciente con asma inducida por el AAS inicia su reacción con una intensa rinitis vasomotora caracterizada por una profusa rinorrea, seguida de congestión nasal y pérdida del olfato (hiposmia o anosmia) (Szczeklik A., 1992). Suele ser en estos momentos iniciales cuando los pacientes solicitan atención médica y ya son visibles los pólipos nasales.

Algunos pacientes nunca desarrollan asma y el AAS sólo precipita síntomas nasales; la situación inversa (asma que nunca presente síntomas nasales asociados) es muy rara.

Hay casos donde el primer ataque de asma se precipita por el AAS u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En estos casos el asma y la sensibilidad al AAS se detectan al mismo tiempo. Esta reacción aparece entre los treinta minutos y las dos horas tras la ingesta de AAS u otro AINE. Los síntomas incluyen broncoespasmo, rinorrea profusa y congestión nasal. Además de estos síntomas de las vías respiratorias los pacientes refieren con frecuencia inyección ocular, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Algunos pacientes con idéntica patología (rinosinusitis, pólipos y asma) nunca desarrollan intolerancia al AAS. Pero aún más intrigante es el grupo de pacientes con rinosinusitis y pólipos nasales cuyo asma y rinitis se alivia con la ingesta de AAS (Kodansky D. et al., 1978; Szczeklik A. y Nizankowska E., 1983).

DIAGNÓSTICO

La asociación clínica de poliposis intranasal con sensación subjetiva de ocupación de ambas fosas nasales, anosmia o hiposmia no tiene ninguna dificultad diagnóstica y probablemente es suficiente con una exploración otorrinolaringológica básica que incluya una rinoscopia anterior seguida de una exploración endoscópica. Gracias a la exploración endoscópica evaluaremos el meato medio, la bulla etmoidal, la región cercana a la rima olfatoria, la zona anterior al seno esfenoidal y la rinofaringe o cavum.

A pesar de lo dicho anteriormente hemos de ser precavidos en el diagnóstico sin olvidar la importancia de realizar biopsias en casos de lesiones unilaterales.

En niños la presencia de pólipos nasales debe tener otras consideraciones teniendo en cuenta las posibilidades de fibrosis quística en los casos bilaterales y del meningoencefalocele en los casos unilaterales. La fibrosis quística es la causa más frecuente de poliposis nasal en niños.

Una vez identificamos los pólipos en las fosas nasales puede estar indicado investigar otras etiologías o investigar enfermedades que asocian pólipos como el papiloma invertido, el pólipo antrocoanal, la sinusitis fúngica alérgica o las inmunodeficiencias.

Respecto a las tumoraciones hay que tener en cuenta la gran utilidad de la tomografía computerizada (TC) con especial atención a la presencia de erosión ósea. En la poliposis nasosinusal puede existir reabsorción ósea y expansión de los límites normales del hueso, consecuencia de la presión, aunque la erosión debe hacernos sospechar una etiología tumoral. Para determinados casos la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) nos proporciona información de los tejidos blandos permitiendo la diferenciación entre meningocele y meningoencefalocele, así como diferenciar entre secreciones y tejido sólido por ejemplo, en el caso de ocupación de un seno maxilar.

A. Exploraciones complementarias en la poliposis nasosinusal

1. Endoscopia nasal. Actualmente no se concibe el diagnóstico de la poliposis nasosinusal sin una visión endoscópica, mucho más eficaz que la rinoscopia anterior con fotóforo.

Requerimientos mínimos:

- Endoscopio nasal rígido, siendo la angulación básica la de 30°
- la fuente de luz y
- cable de fibra óptica.

2. Pruebas de alergia cutáneas. El diagnóstico etiológico de una alergia se puede realizar in vivo e in vitro. El diagnóstico in vitro se realiza mediante el recuento de eosinófilos en sangre, la determinación de eosinófilos en el moco nasal, la determinación de Ig E total y la determinación de Ig E específica frente a los alérgenos. La determinación de Ig E específica en suero es un método seguro y poco invasivo, indica el grado de sensibilización del paciente frente al alérgeno y tiene una buena correlación con las pruebas cutáneas aunque tiene menor sensibilidad. Las variedades que existen son los métodos enzimáticos como el ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) y la inmunofluorescencia como el RAST (*Quantitative Radioallergosorbent Test*) y el CAP test (*Immuno CAP allergy blood test*).

Dentro de las pruebas in vivo encontramos los test cutáneos y los test de provocación nasal. Los test cutáneos fueron introducidos en 1865 por Blackley (Blackley CH., 1880) que realizó escarificaciones cutáneas, introdujo gramíneas sobre éstas y estudió las reacciones. La expresión inmediata de la reacción es el habón y el eritema como fruto de la degranulación mastocitaria. A las 3 ó 5 horas puede aparecer una reacción edematosa tardía que depende de los anticuerpos IgE. Existen tres tipos de pruebas cutáneas: la intradermorreacción, el prick (prueba de la picadura) y el prick modificado, que incluye una ligera rotación de la lanceta, con la que se hace la picadura, hacia arriba y sin llegar a penetrar en la dermis. El prick test es la técnica de elección para la valoración de la respuesta ante los diferentes alérgenos testados ya que es más sensible y específica que

las pruebas intradérmicas y está prácticamente exenta de riesgos (la intradermorreacción presenta un 2% de reacciones adversas).

3. Inmunoglobulina E total en sangre. Valores de Ig E sérica superiores a 100 UI/ml (240 µg/L) suelen considerarse anormalmente altos. El valor muy elevado de Ig E (>500 UI/ml), una vez descartadas sobre todo las parasitosis, es un dato muy sugestivo de alergia. Los valores de 100 a 500 UI/ml tienen escaso valor práctico. Los valores de Ig E varían con la edad y diversos factores, aparentemente no inmunológicos, pueden aumentar el valor de esta inmunoglobulina, como es el caso del hábito tabáquico. Además, individuos claramente alérgicos pueden presentar valores normales de inmunoglobulina E.

4. Eosinofilia nasal. Los eosinófilos no constituyen un componente celular normal en la mucosa nasal. Su elevación se observa tanto en rinitis alérgica como en rinitis eosinofílica no alérgica.

5. Rinomanometría. Las resistencias nasales representan el 50% del total del árbol respiratorio. La fiabilidad de la rinomanometría anterior activa informatizada se basa en la correlación existente con las mediciones obtenidas por tomografía computerizada y por resonancia magnética (Valero AL, 2000).

La mecánica y las características cuantitativas y cualitativas del flujo aéreo se estudian actualmente mediante rinomanometría anterior activa, utilizando mascarilla y registro informatizado. Este sistema nos permite estudiar los flujos en cm³/seg a diferentes valores de presión (75,100.150 y 300 Pascales) en las dos fases de la respiración (inspiración y espiración) y de forma unilateral. Estos valores pueden expresarse en dos registros: eje de coordenadas X-Y y eje sinusoidal oscilográfico de los 30 seg. más significativos de la prueba (Fabra JM., 1988).

Dentro de las indicaciones de esta prueba descritas por Fabra encontramos la cuantificación de las variaciones de la resistencia nasal inducidas por la ocupación de la fosa nasal (Fabra JM., 1988), como la producida por la poliposis nasal.

6. Tomografía computerizada (TC). La TC tiene un poder de resolución de contraste mucho mayor que otras técnicas radiológicas y una gran resolución espacial que permite valorar perfectamente y con gran exactitud las estructuras óseas, incluso las más pequeñas, y a la vez las posibles lesiones de las partes blandas asociadas. También permite valorar la existencia de asimetrías discretas en la calcificación, de esclerosis o de descalcificación de zonas focales o de toda una pared de un seno paranasal, secundarias a un proceso inflamatorio o infeccioso, o a un tumor (Berenguer J, 2002a).

Dependiendo del tipo de patología que se vaya a valorar, el estudio con TC se efectúa de distinta forma: con el paciente en posición supina, cortes axiales, con el paciente en prono, cortes coronales. Los cortes coronales sirven fundamentalmente para evaluar celdas etmoidales y la región osteomeatal (Berenguer J, 2002b). Con esta técnica es posible efectuar reconstrucciones en cualquier plano del espacio a partir de cortes axiales o coronales. Estas reconstrucciones permiten valorar detalles anatómicos que ayudan a completar el estudio. Las imágenes reconstruidas no son tan buenas como las que se obtienen con cortes directos.

Es discutible el significado patológico de las imágenes de ocupación o afectación de la mucosa sinusal cuando se encuentra de forma fortuita. En los casos de poliposis nasosinusal es importante que el paciente haya seguido un tratamiento que elimine el edema mucoso y los cambios secundarios al mismo. Así, es posible valorar sólo las lesiones residuales tras un correcto tratamiento médico.

Desde un principio se ha señalado la posibilidad de practicar la TC con vasoconstrictor nasal a fin de minimizar los errores y perfilar los contornos y contrastes. Actualmente no hay ningún argumento que justifique el uso de vasoconstrictores de manera estandarizada, ya que sólo se encuentran diferencias significativas en la retracción de los cornetes, permaneciendo los senos maxilares, etmoidales y los meatos medios sin ninguna modificación (Elbez M.,1993).

B. Diagnóstico de la intolerancia al AAS

Un asmático con rinitis crónica, disminución de la capacidad de olfacción y pólipos nasales siempre debe ser considerado como un candidato a desarrollar una intolerancia al AAS. En los pacientes con esas características e historia de ataques repetidos de rinitis y broncoespasmo precipitados por AINEs es fácil llegar a establecer el diagnóstico de rinitis y asma inducida por aspirina. A veces, no obstante, es necesario pruebas de provocación frente al AAS para llegar a establecer el diagnóstico con seguridad. Existen tres tipos de test de provocación en función de la vía de administración de la aspirina: oral, inhalado y nasal. La provocación oral ha sido utilizada durante muchos años para el diagnóstico de asma inducido por la aspirina (Stevenson DD., 1984; Castillo JA. y Picado C., 1986). Este procedimiento tiene un riesgo elevado de provocar una reacción bronquial y/o sistémica severa. No es un procedimiento de uso rutinario en clínica. La inhalación bronquial de AAS es un sistema más seguro que el oral, pero no puede ser usado en pacientes con obstrucción bronquial moderada-severa, debiendo tener un volumen espirado en el primer segundo (FEV₁) mayor del 65-70% (Dahlen B. y Zetterstrom, 1990). La aplicación intranasal de AAS es un sistema seguro de fácil aplicación y con una sensibilidad de más del 80% (Patriarca G. et al., 1991; Casadevall J. et al., 2000).

C. Evaluación de la olfacción: olfatometría

Se utilizan diferentes términos para describir las distintas manifestaciones de las alteraciones del olfato (Kimmelman CP., 1986):

- *Anosmia*: pérdida completa del olfato.
- *Hiposmia*: disminución de la sensibilidad a sustancias odoríferas.
- *Hiperosmia*: aumento de la sensibilidad a sustancias odoríferas.
- *Disosmia*: distorsión de la percepción a sustancias odoríferas (una de ellas es la cacosmia, en la que es desagradable).
- *Parosmia*: distorsión de la percepción frente a un estímulo odorífero específico.
- *Fantasmia*: percepción odorífera sin estímulo específico.

En el diagnóstico de las alteraciones del olfato la anamnesis es fundamental. Debe identificarse la naturaleza de los síntomas, la duración de la sintomatología y especialmente los hechos relacionados con su inicio, así como analizar la multitud de causas que pueden originar la pérdida de olfato.

Existen dos formas de medir la olfacción según el medio-soporte que acompañe como transportador de la sustancia olorosa. El disolvente puede ser un gas inodoro (nitrógeno o aire limpio) o bien un medio líquido inodoro o sólido en forma de resina sintética (Doty RL., 1983). A su vez las olfatometrías pueden dividirse en estáticas y dinámicas. Las primeras aprovechan los movimientos respiratorios, entrando el olor pasivamente (más fisiológico). Las dinámicas transmiten el estímulo oloroso a través de una corriente permanente de un gas inodoro. Algún estudio ha demostrado que las condiciones de libre respiración dan lugar a mayores grados de sensibilidad (Berglund B. y Lindwall T., 1986).

Existen varios sistemas de evaluar la olfacción:

1. Sistema UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification test*). Consiste en cuatro libretas con tarjetas que llevan impregnado el olor (parche odorífero microencapsulado, de olores no puros y de concentración aleatoria) y consta de 10 preguntas. La puntuación se basa en el número de respuestas correctas del total de 40 preguntas. La ventaja del UPSIT es que existen datos normativos y correlacionados con la edad y que no requiere personal entrenado para realizarla, la desventaja es que está diseñado para investigación olfatoria bilateral (Doty RL., 1983).
2. Test de umbral de butano del *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center* (University of Connecticut Health Center). Utiliza diluciones de butanol al 4% en agua destilada (que estimularía el trigémino, siendo detectable incluso por anósmicos) y 18 diluciones progresivas, aunque sólo se utilizarán las diluciones 1-3-6-9-12-15 y 18. El paciente deberá distinguir unilateralmente la dilución de butanol entre otras 7 de agua destilada. Esta prueba tiene otro componente de identificación de olores (8 sustancias a identificar sobre una lista de 20).
3. Modelo Zurich (Briner HR y Simmen D., 1999). Este modelo es mucho más sencillo con material impregnado de la sustancia odorífera y

protegido por un recipiente de plástico y una funda. Consta de 7 sustancias para el primer par craneal y una para el quinto par craneal. Permite exploraciones unilaterales.

4. Nosotros utilizamos el test de olfatometría HMB-HCP (Hospital Municipal de Badalona y Hospital Clínico de Barcelona) (de Haro J., 1999). Este sistema se encuentra en un medio sólido y la prueba se realiza por un proceso estático y en condiciones de libre respiración, tal como se describe en el capítulo de Material y Métodos.

Ninguno de los tipos de exploración olfatoria está exenta de inconvenientes, parcialidad de los datos y resultados discutibles. Todas las olfatometrías de aplicación clínica citadas previamente aportan datos objetivos a partir de respuestas subjetivas.

D. Sistemas de estadiaje en la poliposis nasosinusal

Ya en 1893 Caldwell remarcó la necesidad de un sistema de estadiaje para la rinosinusitis crónica (Caldwell GW, 1893). Desde entonces se han descrito varios intentos de sistematización de la rinosinusitis crónica, incluyendo la poliposis nasosinusal.

1. Síntomas clínicos. Los estudios en los que se evalúan los síntomas clínicos proponiéndose un estadiaje o algún tipo de clasificación son innumerables y es poco práctico revisarlos todos. Revisaremos sólo una selección de los diferentes sistemas de evaluación presentados en los últimos años. Varios autores no encuentran una buena correlación entre los síntomas nasales y la gravedad de la enfermedad evaluada por otros métodos (Johansson L. et al., 2000; Stewart MG. et al., 2000). Entre los diferentes sistemas de estadiaje de los síntomas clínicos debemos destacar dos de ellos.

A principios de los 90 Lund y Mackay (Lund VJ. et al., 1991; Lund VJ. y Mackay I., 1993 y 1997) proponen evaluar los síntomas clínicos en varias escalas visuales analógicas (EVA) de 0 a 100 mm, donde la marca en 0 mm indica la ausencia de síntomas y en 100 mm la presencia de obstrucción nasal severa o congestión nasal, cefalea, dolor facial, alteración olfativa, rinorrea y estornudos.

También se le pide al paciente que señale cuáles son sus tres síntomas más severos con el fin de poder priorizar entre diferentes puntuaciones iguales. Este es un método en el cual la valoración la realiza el propio paciente (subjetiva).

En 1996 Rasp (Rasp G. et al., 1996) evalúa los síntomas nasales, obstrucción nasal, rinorrea, estornudos y alteración olfativa de 0 a 3. Para cada síntoma 0 es la ausencia del síntoma, 1 síntoma suave, 2 síntoma moderado y 3 síntoma severo.

2. Estadiaje endoscópico. La evaluación endoscópica ha sido clasificada por varios autores.

2.1. En 1993, Lund y Mackay (Lund VJ. y Mackay I., 1993) describen un sistema que puntúa la ocupación endonasal como 0, 1 ó 2 (**Tabla 7**). En su clasificación original incluye dentro del apartado de valoración endoscópica referencias al edema y a la rinorrea.

Tabla 7. Clasificación por endoscopia nasal de Lund y Mackay.

0	Ausencia de pólipos
1	Pólipos hasta el meato medio
2	Pólipos que rebasan el meato medio

2.2. En 1995, Lildholdt (Lildholdt T. et al., 1995) los clasifica a partir de unos límites anatómicos precisos en una gradación que va de 0 a 3 (**Tabla 8**).

Tabla 8. Clasificación por endoscopia nasal de Lildholdt.

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 más caudal del cornete inferior.
3	Poliposis severa: pólipos de gran tamaño que rebasan el borde inferior del cornete inferior.

- 2.3. En 1996, Rasp (Rasp G. et al., 1996) describe un sistema puramente endoscópico en 37 pacientes, en los que realiza una gradación de 1 a 4 (**Tabla 9**).

Tabla 9. Clasificación por endoscopia nasal de Rasp.

Grado 1	Pólipos en meato medio sin pasar el borde inferior del cornete medio
Grado 2	Pólipos en meato medio que rebasan el borde inferior del cornete medio pero sin ocupar la fosa nasal.
Grado 3	Pólipos en meato medio que rebasan el borde inferior del cornete medio y ocupan la fosa nasal, sin llegar al suelo de la fosa nasal. Ausencia de pólipos en el techo de la fosa nasal
Grado 4	Fosa nasal ocupada en techo y suelo por pólipos.

- 2.4. En 2000, Johanson (Johanson L. et al., 2000) investiga la reproductibilidad y variabilidad de varios sistemas entre 22 y 30 pacientes, incluyendo entre ellos dos interesantes sistemas basados en escalas visuales de valoración analógica (EVA):

Valoración de la obstrucción por pólipos donde la marca de 0 mm es la ausencia de pólipos y en 100 mm significa que la fosa nasal esta completamente llena de pólipos.

Impresión del espacio de la vía aérea nasal donde 0 mm es la ausencia de posible paso de aire y 100 mm supone que la fosa nasal tiene el máximo paso aéreo posible.

Ambos sistemas tienen una elevada reproductibilidad y una escasa variabilidad, el único problema estriba en la dificultad de realizar estos sistemas en la práctica clínica.

3. Estadiaje por tomografía computerizada. Se han desarrollado diversos sistemas de clasificación de la afectación sinusal mediante TC. Las más significativas, por utilizar conceptos diferentes, son:

3.1. En 1990, Friedman (Friedman WH. et al., 1990) presenta una clasificación de la rinosinusitis de 0 a IV (**Tabla 10**).

Tabla 10. Clasificación tomográfica de Friedman.

Estadio 0	Normal.
Estadio I	Enfermedad focal (única o afectación de un solo seno)
Estadio II	Enfermedad multifocal aunque no confluyente en senos etmoidales
Estadio III	Enfermedad difusa sin cambio óseos.
Estadio IV	Enfermedad difusa con cambio óseos.

3.2. En 1991, Jorgensen (Jorgensen RA., 1991) clasifica todos los senos de cada lado en función de su ocupación donde 0= no ocupación, 1= leve, 2= moderada, 3= severa y 4= total. La oclusión de los ostium de drenaje se valora como 0= no oclusión, 1= leve, 2= moderada, 3= severa. El tamaño de los pólipos se valora en 0= no hay pólipos, 1= pequeños, 2= moderados y 3= grandes. La puntuación oscila de 0 a 35 en cada lado y de 0 a 70 en total (**Tabla 11**).

Tabla 11. Clasificación tomográfica de Jorgensen.

Estructura afectada		Izquierda	Derecha
Opacificación:	Seno frontal	0-1-2-3-4	0-1-2-3-4
	Antro maxilar	0-1-2-3-4	0-1-2-3-4
	Laberinto etmoidal anterior	0-1-2-3-4	0-1-2-3-4
	Laberinto etmoidal posterior	0-1-2-3-4	0-1-2-3-4
	Seno esfenoidal	0-1-2-3-4	0-1-2-3-4
Pólipo en el antro maxilar (tamaño)		0-1-2-3	0-1-2-3
Oclusión:	Hiatus semilunar	0-1-2-3	0-1-2-3
	Ostium del seno maxilar	0-1-2-3	0-1-2-3
	Receso frontal	0-1-2-3	0-1-2-3
	Infundíbulo etmoidal	0-1-2-3	0-1-2-3

- 3.3. En 1992, Kennedy (Kennedy DW., 1992) presentó una clasificación basada en la afectación etmoidal como eje de la patología polipoidea (**Tabla 12**).

Tabla 12. Clasificación de Kennedy.

Estadio 0	Normal
Estadio I	Anormalidades anatómicas y/o enfermedad unilateral o enfermedad bilateral limitada a los senos etmoidales.
Estadio II	Enfermedad etmoidal bilateral que afecta otro seno (sólo uno).
Estadio III	Enfermedad etmoidal bilateral que afecta a más senos (más de uno).
Estadio IV	Poliposis nasosinusal difusa.

- 3.4. En 1993, Lund y Mackay (Lund VJ. y Mackay I., 1993) clasifican todos los senos de cada lado en función de su ocupación (0= no ocupado, 1= ocupación parcial y 2= ocupación total) y el complejo ostiomeatal (0= no ocupado y 2=ocupación total). La puntuación total oscila de 0 a 24 en ambas fosas nasales y de 0 a 12 en cada lado (**Tabla 13**).

Tabla 13. Clasificación tomográfica de Lund y Mackay.

Estructura afectada	Izquierda	Derecha
Seno maxilar	0-1-2	0-1-2
Laberinto etmoidal anterior	0-1-2	0-1-2
Laberinto etmoidal posterior	0-1-2	0-1-2
Esfenoides	0-1-2	0-1-2
Frontal	0-1-2	0-1-2
Complejo ostiomeatal	0-2	0-2

- 3.5. En 1994, Gliklich y Metson (Gliklich RE. y Metson R., 1994) hacen una valoración en función de la afectación progresiva. Presentan como novedad la valoración de un engrosamiento de la mucosa de la pared internasosinusal <2cm como índice de normalidad. (**Tabla 14**).

Tabla 14. Clasificación tomográfica de Gliklich.

Estadio 0	Normal o grosor de la mucosa internasosinusal de menos de 2 cm.
Estadio I	Enfermedad unilateral o anomalías anatómicas.
Estadio II	Enfermedad bilateral limitada a etmoides o senos maxilares.
Estadio III	Enfermedad bilateral, afecta como mínimo a un esfenoides o un frontal.
Estadio IV	Pansinusitis

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento, médico o quirúrgico, van destinados a reducir o eliminar los pólipos, restablecer la respiración nasal, restaurar el sentido del olfato, reducir los síntomas de la rinosinusitis y por último prevenir las recurrencias de los pólipos nasales.

Los corticoides tienen un probado efecto terapéutico en los síntomas de la poliposis nasosinusal y pueden reducir la causa subyacente de la poliposis nasosinusal, la inflamación. También retrasan las recurrencias después de la cirugía.

A. Tratamiento médico de la poliposis nasosinusal.

La eficacia de los glucocorticoides (GC) sobre la poliposis nasosinusal ha sido demostrada en diferentes estudios aleatorizados, a doble ciego y frente a placebo (Mygind N., 1999). Constituyen la piedra angular del tratamiento médico de la poliposis nasosinusal y actualmente son considerados como el tratamiento de primera línea en las enfermedades que cursan con inflamación crónica de la mucosa respiratoria tales como el asma bronquial, rinitis alérgica y poliposis nasosinusal (National Heart, Lung and Blood Institute, 1991). Revisaremos también el tratamiento antibiótico, los vasoconstrictores, los antihistamínicos y los antileucotrienos en la poliposis nasosinusal.

1. Los corticoides. A mediados del siglo XIX Addison observó la importancia de la glándula adrenal para la vida del ser humano (Addison T., 1855). En la primera mitad del siglo XX se observó que la corteza adrenal constaba de dos partes: una interna, reguladora del metabolismo de los carbohidratos (glucocorticoide), y otra externa, reguladora del balance hidroelectrolítico (mineralocorticoide). En 1932, Cushing describió el síndrome asociado a la hiperactividad de la corteza adrenal y su relación con la glándula pituitaria (Cushing H., 1932) lo cual llevaría a la purificación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) por Astwood en 1952 (Astwood EB. et al., 1952). Durante los años 30 y 40 se identificaron y sintetizaron numerosos GC naturales entre los que destacó la cortisona. A partir de 1949 se inició el uso

clínico de la cortisona en la artritis reumatoide (Hensch PS. et al., 1949) y el asma bronquial. A mediados de los años 70 se introdujeron los GC intranasales, cuyo uso evita buena parte de los efectos adversos de la administración oral. En 1981 Vale describió la estructura de la hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin releasing hormone*) (Vale W. et al., 1981).

El organismo secreta unos 10 mg de cortisol al día con un pico máximo a las 8 de la mañana pudiendo llegar a multiplicarse por 10 en casos de stress intenso (Esteban NV. et al., 1991). Aunque los GC tienen múltiples efectos una de sus acciones más importantes es la antiinflamatoria-inmunosupresora. Según su potencia relativa, los corticoides se clasifican tradicionalmente en glucocorticoides (cortisol, prednisona), con una acción primordial sobre el metabolismo de los carbohidratos, y mineralocorticoides (aldosterona), con una acción primordial sobre el balance hidroelectrolítico.

Mediante la modificación química de la molécula de cortisol se han podido generar derivados que separan mejor la actividad mineralocorticoide de la glucocorticoide, más potentes y con una acción más prolongada y mínimos efectos sobre los electrolitos. Dado que los efectos antiinflamatorios y metabólicos de los GC vienen mediados por el mismo receptor de glucocorticoides (RG), los diferentes derivados esteroideos no separan efectivamente los efectos antiinflamatorios de los producidos sobre el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas, las grasas o la supresión del eje hipotálamo hipofisario.

1.1. Mecanismos de acción. La hidrocortisona y muchos de sus análogos sintéticos son efectivos cuando se suministran por vía oral. Los GC administrados tópicamente en lugares como el espacio conjuntivo, la piel y el tracto respiratorio son absorbidos en parte sistémicamente. Cuando la administración tópica de corticoides es prolongada, la aplicación es oclusiva o se ven afectadas grandes áreas de piel, la absorción puede ser suficiente para causar efectos sistémicos adversos.

Después de su absorción, más del 90% del cortisol del plasma se encuentra unido a proteínas, siendo únicamente la fracción de corticoide no unida la que puede entrar en las células y producir los efectos biológicos. Hay dos proteínas plasmáticas principales que se unen a los esteroides: la transcortina, con alta afinidad pero baja capacidad, y la albúmina, con baja

afinidad pero alta capacidad. Los corticoides compiten entre ellos para unirse a los lugares de fijación de la transcortina.

En cuanto a su metabolismo, la degradación de las hormonas esteroideas implica la adición secuencial de átomos de oxígeno e hidrógeno, seguido de su conjugación para formar derivados solubles en agua siendo éstas las formas predominantemente excretadas por la orina. Ni la excreción biliar ni la fecal es cuantitativamente importante en humanos.

1.2. El receptor de glucocorticoides. Los efectos de los GC en los diferentes tejidos se producen a través de un único tipo de receptores específicos, los receptores de GC (RG). Estos RG actúan sobre diferentes genes produciendo cambios (estimulación o inhibición) en la síntesis de proteínas y por tanto en la respuesta tisular. Este proceso requiere tiempo y por tanto los efectos de los GC no aparecen de inmediato sino al cabo de algunas horas. Los RG se encuentran prácticamente en todo tipo de células con una densidad que varía entre 2.000 y 30.000 sitios de ligación por célula. Se localiza predominantemente en el citoplasma de las células diana y solamente después de unirse al corticoide se desplaza hacia el núcleo (Picard D. y Yamamoto KR., 1987; Wikstrom AC. et al., 1987). Existen dos isoformas proteicas del receptor: $RG\alpha$ y $RG\beta$. La isoforma alfa parece ser la más abundante y es la única que presenta unión al ligando (Hollenberg SM. et al., 1985, Enclo IJ. y Detera-Wadleigh., 1991) el papel de la isoforma beta no está totalmente aclarado.

En su estado inactivo, el RG se encuentra en el citoplasma unido a un complejo proteínico que incluye entre otras dos subunidades de unas proteínas de 90 KDa (hsp90) activadas por calor (Rexin M. et al., 1991). Las hsp90 parece facilitar el plegamiento adecuado del RG en una conformación óptima para que pueda unirse al GC actuando como una chaperona que impide el desplazamiento hacia el núcleo del RG no unido al GC. Cuando el GC se une al RG, la hsp90 se disocia permitiendo por tanto el desplazamiento del complejo activado RG-GC al núcleo celular y su posterior unión al ADN (Picard D. y Yamamoto KR., 1987).

La expresión del RG puede ser regulada por diversos factores, así después de una exposición aguda a corticoides se produce una regulación a la baja del RG (Cidlowski NB., 1981; Pujols L. et al., 2000).

El complejo activo RG-GC regula la transcripción de entre 10 y 100 genes diana (Baughman G. et al., 1991). De todas formas otros genes también están regulados de una forma indirecta por los GC. Este complejo activo RG-GC se une a unos lugares consensus del ADN denominados elementos de respuesta a los GC (ERG), situados en la región 5' promotora de los genes diana. Esta interacción da lugar a la inducción o represión de dichos genes. Los ERG son secuencias palindrómicas de 15 pares de bases de las que existen dos tipos según produzcan activación (ERG+) o inhibición (ERGN) de la transcripción genética (O'Malley BW., 1984).

En los últimos años se ha observado un mecanismo clave por el cual los GC ejercen su función antiinflamatoria mediante la capacidad de unión directa del RG a determinados factores de transcripción, tales como la proteína activadora 1 (AP-1) y el factor nuclear kapa B (NF- κ B) (**Fig. 11**).

Existen estudios que demuestran que los ésteres de forbol y diversas citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-2 o el TNF α inducen la activación de los factores de transcripción AP-1 y NF- κ B los cuales, tras ser activados, se unen a sus propias secuencias consensus en el ADN (ERT y κ B respectivamente) y activan la transcripción de una gran variedad de genes proinflamatorios (Kishimoto T. et al., 1994).

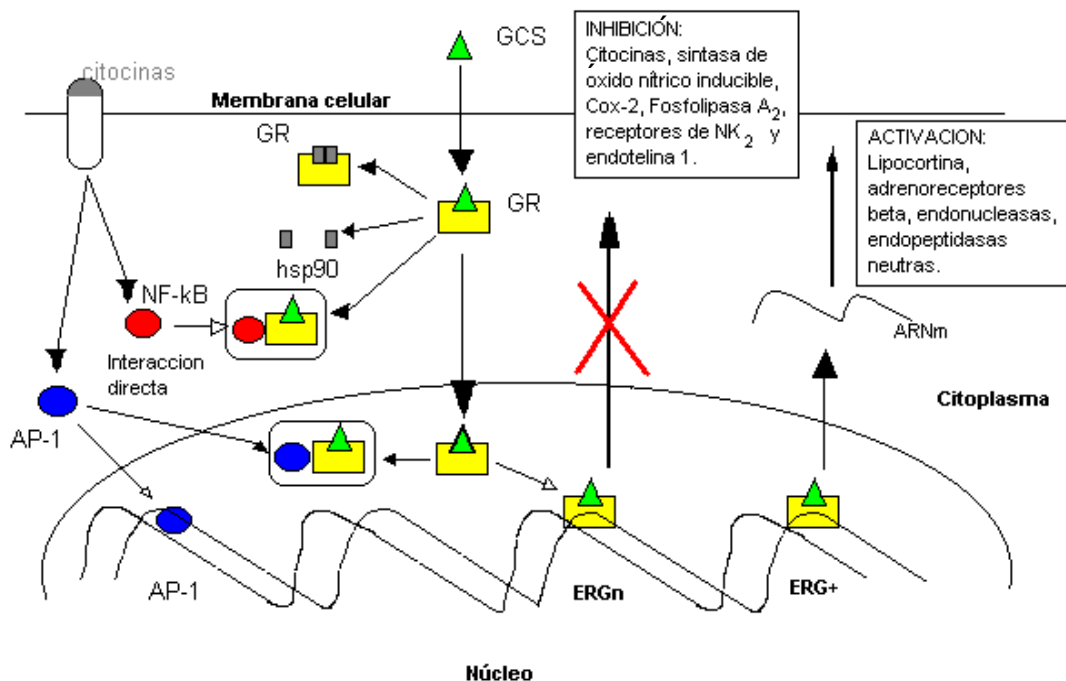


Figura 11. Mecanismo molecular de acción de los glucocorticoides. hsp90: proteína de contacto por calor. GCS: glucocorticoide. GR: receptor de glucocorticoide. ERG: elemento de respuesta de los glucocorticoides, puede ser activadora (ERG+) o inhibidora (ERGN) (Modificado de O'Malley BW., 1984).

1.3. Funciones y efectos farmacológicos. Los GC son los fármacos más potentes y efectivos en la prevención y supresión de la inflamación ocasionada por estímulos de tipo mecánico, químico, infeccioso e inmunológico. Los GC inhiben diferentes aspectos de la inflamación al estimular o inhibir la transcripción de genes y la expresión de mediadores, receptores, moléculas de adhesión y citocinas.

Citocinas. El principal efecto antiinflamatorio de los GC se basa en la inhibición de la síntesis de numerosas citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ , GM-CSF) y en múltiples células (macrófagos, monocitos, linfocitos, células epiteliales o endoteliales), ya sea inhibiendo la transcripción mediante la interacción del RG con ERG negativos o evitando la traducción a proteínas al destruir el ARNm (Guyre PM. et al., 1988; Kern JA. et al., 1988).

Mediadores. Se ha descrito que los GC estimulan la síntesis de lipocortina la cual inhibiría el efecto de la fosfolipasa A₂ (PLA₂) y por tanto la cascada del ácido araquidónico (Peers SH. et al., 1993). Actualmente se cree que el efecto de los GC sobre la síntesis de metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos) se debe sobre todo a sus efectos directos sobre los enzimas responsables de su síntesis como la inhibición de la transcripción del gen de la PLA₂ o de la Cox-2 (Schalkwijk C. et al., 1991; O'Banian MK. et al., 1992). Se ha observado además que los GC bloquean también el efecto de la bradicinina al estimular su degradación por enzimas como la endopeptidasa neutra (NEP) (Borson DB. et al., 1991). También bloquean el efecto del LTB₄ y PAF por bloqueo de la proteína AP-1 cuya acción es necesaria para la acción proinflamatoria de estos mediadores (Stankova J. y Rola-Pleszczynski M., 1992).

Receptores. Los GC pueden estimular la expresión de los receptores adrenérgicos β_2 en pulmón (Mak JC. et al., 1995) y mucosa nasal (Baraniuk JN. et al., 1997) y disminuir la de los receptores de sustancia P (NK-1), cuyo número está aumentado en el asma bronquial (Adcock IM. et al., 1993).

Moléculas de Adhesión Leucocitaria. Las moléculas de adhesión son necesarias para la migración de las células inflamatorias al lugar de la inflamación y los GC pueden modificar su expresión inhibiendo la síntesis de

citocinas o la expresión genética de moléculas de adhesión como la ICAM-1 o la ECAM-1 (Cronstein BN. et al., 1992).

Metabolismo de las proteínas, hidratos de carbono y lípidos.

Aunque los mecanismos de acción no son totalmente conocidos, se sabe que los GC inhiben la utilización celular de glucosa, aumentan la producción de glucosa a partir de proteínas y glicerol aumentando sus niveles en plasma y favorecen la gluconeogenesis hepática al estimular la transcripción de las enzimas responsables de ésta. Los GC facilitan además la redistribución de la grasa corporal (cuello de búfalo, cara de luna). Los GC aumentan también los niveles de ácidos grasos libres al facilitar la lipólisis inducida por hormonas del crecimiento y agonistas adrenérgicos.

Otras acciones. Los GC reducen la supervivencia de los eosinófilos al inhibir la síntesis de citocinas por otras células (Xaubet A. et al., 1995 y 2000), o al bloquear el efecto de las citoquinas en los eosinófilos mediante la activación de endonucleasas y la inducción de apoptosis (Mullol J. et al., 1995a y 1997). Los GC también inhiben la exudación de plasma en las zonas inflamadas así como la secreción mucosa mediante un mecanismo de acción en el que puede intervenir o no la lipocortina-1 (Carnuccio R. et al., 1987. Lundgren JD. et al., 1988. Shimura S. et al., 1990; Roca-Ferrer J., 2000 y 2001).

1.4. Efectos adversos de los glucocorticoides. El tratamiento prolongado con GC sistémicos puede provocar numerosos efectos adversos como:

- hipertensión arterial, por un aumento de receptores adrenérgicos en las paredes vasculares.
- Osteoporosis, por un efecto directo sobre la formación ósea (función de los osteoclastos) junto a la inhibición de la absorción intestinal de calcio y al aumento de su eliminación urinaria.
- cataratas y miopatía, cuyo mecanismo de acción es todavía desconocido.
- Sobre el sistema nervioso central, produciendo ansiedad, depresión o incluso psicosis debido a una alteración de la excitabilidad neuronal (Mellon SH., 1994).

- Finalmente, el cese brusco de un tratamiento prolongado con GC está asociado a un alto riesgo de insuficiencia adrenal que puede ser fatal para el individuo al suprimirse el funcionalismo del eje hipotálamo- hipofisario.

1.5. Resistencia a los glucocorticoides. Un reducido número de pacientes pueden presentar diferentes grados de resistencia a los GC (Schwartz HJ. et al., 1968). Esta resistencia se ha observado en pacientes con asma bronquial, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y en el rechazo a transplantes. Actualmente se considera que existen dos tipos de resistencia a los GC, la resistencia primaria familiar y la secundaria o adquirida (Barnes PJ. y Pedersen S., 1993).

- Resistencia primaria familiar a los GC. Es rara siendo el mecanismo causal desconocido. Parece haber un defecto de ligación del cortisol a los RG cursando por tanto con niveles altos de cortisol y ACTH en plasma (Lamberts SW. et al., 1992).

- Resistencia secundaria o adquirida. Podría estar relacionada con problemas farmacocinéticos en la absorción o eliminación del GC (Szeffler S., 1991), en la afinidad de ligación del GC con el RG o en la translocación del RG al núcleo (Corrigan CJ. et al., 1991; Spahn JD. et al., 1995) a la presencia de anticuerpos anti-lipocortina-1 (Chung KF. et al., 1991), o a un déficit en el número de RG (Pujols L. et al., 2001).

2. Corticoides tópicos. Importancia clínica en la poliposis nasosinusal. En 1968, Czamy y Brostoff observaron que el tratamiento tópico con valerato de dexametasona era eficaz a dosis pequeñas en las afecciones sinusales sin producir efectos colaterales detectables (Czamy D. y Brostoff J., 1968). Aún así tuvieron que pasar diez años hasta que comenzara a comercializarse un derivado, el dipropionato de beclometasona, para el tratamiento de la rinitis. Posteriormente se han introducido otros corticoides tópicos con resultados terapéuticos similares y con menor toxicidad (Mygind N., 1996b). Por todo ello los corticoides intranasales deben ser utilizados como fármacos de primera línea en el tratamiento de la poliposis nasosinusal.

Hay una amplia variedad de corticoides tópicos entre los que destacan: budesonida, flunisolida y fluororinbutil (no comercializados en España),

propionato de fluticasona, acetónido de triamcinolona y furoato de mometasona. Todas estas sustancias se administran en forma de aerosol, de nebulizador de bomba mecánica, en polvo seco o en gotas nasales. Son extraordinariamente bien toleradas, incluso utilizadas ininterrumpidamente durante años, sin que se hayan descrito efectos sistémicos o locales importantes.

Dentro de los efectos secundarios de los corticoides tópicos se han descrito sequedad nasal, costras y en ocasiones mínima epistaxis. El riesgo de supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal es prácticamente inexistente por la baja dosis administrada y la baja disponibilidad de estos fármacos. Así, con una dosis total administrada de 371 mg / año de budesonida durante 3 años Amanou no observa alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario (Amanou L. et al., 2000). Con una dosis de 500 microgramos al día durante 2 años de propionato de fluticasona Li no observa alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario (no hay alteraciones del cortisol plasmático matutino), no observa alteraciones en los parámetros oftalmológicos (glaucoma y cataratas subcapsulares) ni alteraciones en la densidad ósea respecto al placebo (Li JT. et al., 1999).

Los corticoides intranasales mejoran todos los síntomas de la rinosinusitis: prurito, estornudos, hidrorrea y obstrucción nasal (Naclerio RM. et al., 1999). La eficacia de los corticoides intranasales se observa a todos los niveles:

- Síntomas. La reducción de la obstrucción nasal, la rinorrea y los estornudos es del orden del 50% con un incremento significativo del flujo aéreo nasal. Esta eficacia se mantiene mientras dura el tratamiento, pero al abandonarse recurren los síntomas de forma lenta cuando la poliposis es leve y rápida cuando es grave. En el caso del dipropionato de beclometasona la reducción de los síntomas es significativamente superior a la del placebo tras un año de tratamiento (Mygind N. et al., 1975; Mygind N. y Lildholdt T., 1996a; Mygind N., 1999).

- Tamaño de los pólipos. Se reduce significativamente respecto al placebo con el uso de budesonida (Mygind N., 1999).

- Recurrencias postquirúrgicas. Los corticoides intranasales aplicados durante 30 meses después de la cirugía reducen la recurrencia de síntomas y la necesidad de nuevas polipectomías (Mygind N., 1999).

– Sentido del olfato: los corticoides intranasales tienen un efecto limitado en la recuperación de la pérdida de olfato en los pacientes con poliposis nasosinusal. Algunos estudios han demostrado una mejoría de la función olfativa, aunque ésta no haya sido significativa (Lildholdt T. et al., 1995 y El Naggar M. et al., 1995). La administración de corticoides sistémicos permite la recuperación del sentido del olfato, pero si se abandona el tratamiento el sentido del olfato vuelve a perderse.

Diversos estudios han demostrado que las acciones sobre células, mediadores, citocinas y moléculas de adhesión descritas para los corticoides sistémicos también se presentan en el uso intranasal (Rack S. et al., 1994; Fokkens WJ. et al., 1997; Mullol J. y Picado C., 2001) (**Tabla 15**).

Tabla 15: Células, mediadores y citocinas afectados directamente o indirectamente por glucocorticosteroides tópicos (Bachert C. y Geveart P., 1999).

<p>Células:</p> <p>Linfocitos T, Eosinófilos, macrófagos, monocitos, basófilos, fibroblastos, mastocitos, células de Langerhans y neutrófilos.</p>
<p>Mediadores:</p> <p>Metabolitos del ácido araquidónico, PAF, histamina, triptasa, ECP e ICAM.</p>
<p>Citocinas:</p> <p>IL-1, IL-6, TNF, IL-2, IL-10, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, IL-8, RANTES, IFNγ, TGF.</p>

3. Antibioticoterapia. Existe una compleja relación entre la poliposis y la infección bacteriana de los senos paranasales, pudiendo actuar como factor precipitante de la enfermedad. Además, los pólipos pueden causar obstrucción de los ostium de drenaje facilitando la sobreinfección. Por último, la sobreinfección también puede ser un factor etiológico en el crecimiento de los pólipos.

Los gérmenes más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarralis*. La antibioticoterapia debe cubrir estos gérmenes. Se ha demostrado que también debería realizarse una cobertura de gérmenes entéricos Gram negativos (Bolger W., 1994).

4. Otros fármacos.

4.1. Vasoconstrictores o descongestionantes nasales. Cuando la nariz está muy congestionada, el uso controlado de descongestionantes nasales, de efecto terapéutico inmediato, facilita que el corticoide tópico pueda alcanzar la mucosa nasal con más facilidad. Esta asociación puede ser recomendable durante las primeras semanas de tratamiento.

4.2. Antihistamínicos. Los antihistamínicos de nueva generación han demostrado, además de actividad sobre los receptores H₁, una actividad inhibidora in vitro frente a la 5-lipoxigenasa y la reducción de la expresión de ICAM-1 (Horak F., 2000), que podría ser de cierta utilidad en el tratamiento continuado de la poliposis nasal, aunque no hay estudios clínicos que validen su uso.

4.3. Antileucotrienos. Los antagonistas de los receptores de leucotrienos (montelukast, zafirlukast y pranlukast) podrían presentar actividad sobre la génesis de los pólipos (Holmström M. et al., 2002). Serían útiles especialmente en el caso de la tríada de Widal, como tratamiento continuado del asma y la poliposis nasosinusal. Sin embargo, no existen estudios controlados que lo hayan demostrado.

B. Tratamiento quirúrgico de la poliposis nasosinusal.

La cirugía como tratamiento de la poliposis nasosinusal no es una solución definitiva y por sus riesgos la dificultad reside en saber en qué momento se debe indicar. Actualmente debe aplicarse en todos los casos la técnica endoscópica, cirugía endoscópica nasosinusal (CENS).

Indicaremos la CENS:

- Cuando la respiración nasal está severamente comprometida por los pólipos y la respuesta al tratamiento médico correcto sea nula o insuficiente. Si bien la cirugía radical es la auténticamente efectiva no debemos olvidar que es posible realizar polipectomías endonasales simples bajo anestesia local (Holmberg K. y Karlsson W., 1996). Esta alternativa puede ser una primera indicación antes de proponer una cirugía endoscópica radical o bien en pacientes reintervenidos en los que la reintervención tiene pocas expectativas curativas.
- Cuando hay infección persistente o recidivante por la obstrucción causada por los pólipos. Debemos tener en cuenta que en ocasiones la combinación de obstrucción e infección puede dar lugar al desarrollo de mucocelos (Bernal-Sprekelsen M. et al., 2001).
- Por último, la contraindicación de tratamiento con corticosteroides sistémicos o intranasales en pacientes con poliposis nasosinusal masiva deja a la CENS como única alternativa terapéutica.

Con frecuencia estos tres supuestos se cumplen en los pacientes con tríada ASA (Amar YG. et al., 2000).

El objetivo de la cirugía es restaurar la funcionalidad nasal; desafortunadamente los pólipos pueden recidivar pronto, especialmente en los pacientes con intolerancia al AAS. Es fundamental introducir el tratamiento médico una vez finalizada la cicatrización precoz tras la intervención quirúrgica, con objeto de interrumpir o retrasar la recidiva.

El tratamiento quirúrgico no agrava el asma, más bien al contrario, la mejoría de la función nasal puede mejorar el curso del asma con una reducción sustancial de la dosificación de corticoides inhalados o sistémicos (Nishioka GJ. et al., 1994).

C. Enfermedades asociadas.

1. Pacientes con poliposis nasosinusal y asma. Los GC y los agonistas adrenérgicos β_2 constituyen los dos tipos de fármacos más potentes y eficaces que existen para el tratamiento del asma bronquial, pero su interacción ha adquirido en los últimos tiempos una importancia capital. Por una parte, altas dosis de agonistas adrenérgicos β_2 podrían prevenir el efecto antiinflamatorio de los corticosteroides (Adcock IM. et al., 1995). Por otra parte, los GC incrementan el número de receptores adrenérgicos β_2 (Mak JC. et al., 1995; Davies AO. y Lefkowitz RJ., 1984). El tratamiento prolongado con GC podría pues provocar un efecto beneficioso indirecto en los pacientes asmáticos al aumentar la eficacia del uso esporádico o la demanda de los broncodilatadores β -adrenérgicos. (Corrigan CJ. et al., 1991)

2. Pacientes con poliposis nasosinusal, asma e intolerancia al AAS. El tratamiento de los pacientes con tríada ASA incluye la evitación de los AINEs, los glucocorticoides (sistémicos y tópicos), la desensibilización al AAS y el tratamiento quirúrgico. El tratamiento con glucocorticoides o el tratamiento quirúrgico, no presentan variaciones respecto a lo citado anteriormente.

1. Evitación de los AINEs. Los pacientes con tríada ASA deben evitar los fármacos que inhiben la ciclooxigenasa. La mayoría de estos pacientes toleran el paracetamol a dosis que no excedan de los 1000 mg al día. Pueden recibir tranquilamente codeína, dextropopoxifeno, opiáceos y sus derivados (tramadol, pentazocina). Sin embargo, la evitación de los AINEs no es una terapia específica para la tríada ASA, porque no altera el curso de la enfermedad nasal o bronquial. Cuando estos pacientes requieren una terapia antiinflamatoria los glucocorticoides son la terapia idónea para cortos periodos de tiempo.

Existen dos nuevos AINEs disponibles, los inhibidores selectivos de Cox-2 : el celecoxib y el rofecoxib. Tienen una eficacia antiinflamatoria similar a la de los antiinflamatorios más frecuentemente utilizados (diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno). Las autoridades sanitarias

españolas han aprobado las siguientes indicaciones para el uso de los inhibidores selectivos de Cox-2: artrosis y artritis reumatoide para el celecoxib y artrosis el para rofecoxib (Salido M. et al., 2001).

2. Desensibilización. La desensibilización a la aspirina fue introducida después de observarse un período refractario a la broncoconstricción inducida por AAS (Zeiss CR. y Lockey RF., 1976). La duración de este período refractario varía de forma individual desde unas pocas horas hasta 7 días. El mecanismo por el que se produce esta desensibilización es desconocido, aunque dando aspirina de manera regular se ha llegado a conseguir un estado permanente de desensibilización. Esta desensibilización debe llevarse a cabo sólo por expertos, pudiendo usar un método rápido o lento:

- El método rápido consiste en progresivos incrementos de dosis en pocos días (Lumry WR. et al., 1983; Stevenson DD., 1984.). El objetivo es llegar a tolerar la dosis de 500 mg sin broncoespasmo. Entonces debe mantenerse la administración regular de una dosis diaria de 500-1000 mg.
- En el método lento se empieza con 30 mg de AAS y se va doblando cada uno o dos días hasta conseguir dosis de mantenimiento de 500-1000 mg. Se han descrito efectos adversos gastrointestinales en un 15 a 20 % de estos pacientes (Sweet JM. et al., 1990).

Parte Experimental_____

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

A. Hipótesis de trabajo.

La poliposis nasal es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta de un 2 a un 5% de la población general. Con frecuencia se asocia a asma: así el 7% de los asmáticos tienen pólipos nasales. La intolerancia a la aspirina se presenta en el 10% de los asmáticos y más de la mitad de éstos asocian pólipos, conformando lo que se conoce como tríada de Widal o enfermedad de Samter.

Los factores que determinan la aparición de la poliposis nasosinusal aún no están claramente determinados, pero su origen parece ser multifactorial involucrando tanto factores genéticos como ambientales. Entre estos factores destacan la alergia, la presencia de hongos saprófitos, la contaminación ambiental, las alteraciones del flujo aerodinámico del aire, las disfunciones del sistema nervioso autónomo, las infecciones, las alteraciones ciliares de las células de la mucosa nasosinusal, las alteración del metabolismo y la homeostasis celular y por último los factores de edema local. La inflamación de la mucosa nasosinusal en la poliposis nasosinusal tiene características similares a la presente en el asma bronquial, con la que, como hemos visto, se asocia frecuentemente. Una de las características de la inflamación, presente tanto en los pólipos nasales como en el asma, parece ser un trastorno en el metabolismo del ácido araquidónico, concretamente en la regulación de la ciclooxigenasa y de la síntesis de prostaglandinas. Los síntomas iniciales de la poliposis nasosinusal son la sensación de ocupación nasal y la hiposmia, luego aparece una obstrucción respiratoria nasal evidente y síntomas semejantes a los de la rinitis (prurito nasal, hidrorrea, congestión nasal y estornudos). La aparición precoz de la pérdida de olfato, cuando la ocupación de los senos paranasales es mínima, obliga a pensar en otras causas aparte de la obstrucción al flujo aéreo.

La **hipótesis de este estudio** establece, por una parte, que la sintomatología de la poliposis nasosinusal es debida a la inflamación de la mucosa nasosinusal que se presenta de forma gradualmente creciente

coincidiendo con la asociación a asma bronquial e intolerancia a la aspirina y a otros antiinflamatorios no esteroideos y, por otra parte, que la respuesta al tratamiento con corticoides depende del grado de este componente inflamatorio. Esta gradación de la inflamación se manifestará pues tanto en el ámbito clínico, histológico, radiológico y olfatométrico como en el nivel de respuesta al tratamiento antiinflamatorio.

B. Objetivos.**1. GENERAL.**

Investigar la presencia del componente inflamatorio gradualmente creciente en la poliposis nasosinusal aislada y en la asociación al asma bronquial y a la intolerancia a la aspirina tanto a nivel clínico, histológico, radiológico y olfatométrico, así como en la diferente respuesta al tratamiento antiinflamatorio con corticoides orales e intranasales.

2. CONCRETOS.

2.1. Estudiar el diferente grado de inflamación presente en la poliposis nasosinusal sin y con asma, y con y sin intolerancia al AAS.

2.2. Investigar la respuesta de los síntomas nasales y del tamaño de los pólipos al tratamiento con glucocorticoides en la poliposis nasosinusal así como analizar la existencia de diferencias endoscópicas, rinomanométricas, tomográficas y olfatométricas en la respuesta al tratamiento cuando a la poliposis nasosinusal se le asocia asma tolerante o intolerante al AAS.

2.3. Evaluar si existen síntomas más característicos y su respuesta al tratamiento corticoideo, en pacientes que asocian poliposis y asma, y dentro de estos entre los tolerantes e intolerantes al AAS.

2.4. Investigar la expresión de los genes de ciclooxigenasa 1 y 2 en respuesta al tratamiento con glucocorticoides, orales e intranasales.

2.5. Estudiar la correlación existente entre la evaluación clínica, endoscópica, del olfato y de la tomografía computerizada, antes y después del tratamiento con glucocorticoides.

MATERIAL Y MÉTODOS

A. Selección de la población.

1. Sujetos de estudio. El estudio se realizó sobre un total de 59 pacientes con pólipos nasales. Fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona, diseñándose un formulario de recogida de datos y una hoja de consentimiento informado en catalán y castellano (**Fig. 12 y 13**). Los pacientes se distribuyeron de la siguiente forma:

- Grupo Experimental (n= 49). Formado por pacientes con poliposis nasosinusal sin asma (n= 17) y poliposis nasosinusal con asma bronquial (n= 32). Entre los pacientes con poliposis y asma se formaron dos subgrupos, los que presentaban asma tolerante al AAS (ATA) (n= 18) y los que presentaban asma intolerante al AAS (AIA) (n= 14).

- Grupo Control (n= 10). Pacientes con poliposis nasosinusal que fueron incluidos en el estudio, pero que no recibieron tratamiento con corticosteroides.

2. Criterios de inclusión.

a. Conocer y haber aceptado las características del protocolo, prestando su consentimiento mediante la lectura y autorización de la hoja del consentimiento informado.

b. Diagnóstico de poliposis nasosinusal por clínica, rinoscopia anterior, endoscopia nasal y TC.

c. Diagnóstico de asma bronquial por clínica y espirometría con prueba broncodilatadora positiva.

d. Diagnóstico de intolerancia al AAS por clínica y confirmación mediante prueba de provocación intranasal con L-ASA (16 mg) y rinometría acústica, técnica desarrollada por nuestro grupo de investigación (Casadevall J. et al., 2000).

A) INFORMACIÓ DE L'ESTUDI ALS PACIENTS VOLUNTARIS

La **Poliposi Nasal** és una malaltia inflamatòria crònica, però benigna, d'origen desconegut que afecta les cavitats nasals i paranasals. Pot presentar-se aïlladament o en associació a d'altres patologies com la fibrosi quística, la rinitis, l'asma bronquial, o la intolerància als antiinflamatoris no esteroïdals (aspirina i similars). El tractament habitual i més efectiu de la poliposi nasal és l'administració de corticoides sistèmics i/o intranasals o, en cas de no ser aquests efectius, la cirurgia.

A l'**Hospital Clínic** estudiem les causes de la poliposi nasosinusal així com la seva resposta al tractament antiinflamatori. Alguns pacients amb poliposi nasal, sobretot aquells que sofreixen a més a més d'asma i intolerància a l'aspirina, presenten una resistència al tractament amb corticoides. L'objectiu d'aquest estudi és investigar la possibilitat de **poder predir** l'eficàcia del tractament amb corticoides sobre el curs clínic de la poliposi nasal. L'estudi consisteix en un període inicial de 4 setmanes sense administrar corticoides sistèmics o tòpics, seguit de 2 setmanes de tractament amb prednisona per via oral (30 mg al dia, en dosis decreixents) conjuntament amb 12 setmanes de budesonida intranasal (400 µg cada 12 hores). Aquests fàrmacs són habitualment emprats en el tractament de la poliposi nasosinusal.

La participació en l'estudi és lliure, voluntària i no remunerada, per part de persones amb **poliposi nasal**, amb o sense **asma**, i amb o sense **intolerància a l'aspirina**. Aquest estudi pot aportar un millor coneixement de les causes de la poliposi nasal així com determinar quins marcadors són predictius de la resposta de la malaltia al tractament amb corticoides. Per això cal obtenir teixit inflamatori mitjançant **biòpsies** dels pòlips nasals. A més a més de les proves generals (analítica, proves al·lèrgiques, rinomanometria, TAC i espirometria) necessàries per al diagnòstic de la malaltia, es farà doncs biòpsies dels pòlips abans i a l'acabar el tractament amb corticoides orals (a les 2 setmanes) i tòpics (a les 12 setmanes). Aquesta tècnica es practica amb anestèsia local, amb molèsties nasals o risc d'hemorràgia nasal mínims.

El nombre previst de visites és de 4 per pacient, durant un període de 4 mesos. Les dades obtingudes en aquest estudi seran confidencials i sols hi tindran accés els investigadors principal i col·laboradors que hi participin. L'investigador principal del projecte és el Dr. Joaquim Mullol i Miret (telèfon de contact en cas necessari: 93-2275400, ext. 2906).

B) CONSENTIMENT INFORMAT PER ALS PACIENTS VOLUNTARIS

Jo, he llegit el full d'informació que m'han lliurat, he rebut la informació suficient sobre l'estudi i he pogut fer preguntes sobre el mateix al Dr.....
Entenc que la meua participació en l'estudi és voluntària, podent retirar-me quan vulgui, sense tenir que donar explicacions i sense que això afecti el meu control i tractament mèdics. Per tot això, dono lliurement la meua conformitat per participar en l'estudi.

Barcelona, a de de 199...
Firma del Participant

Figura 12. Modelo de consentimiento informado en catalán.

A) INFORMACION DEL ESTUDIO A LOS PACIENTES VOLUNTARIOS

La **Poliposis Nasal** es una enfermedad inflamatoria crónica de origen desconocido que afecta la nariz y senos paranasales. Puede presentarse aisladamente o asociada a otras enfermedades como fibrosis quística, rinitis, asma bronquial, o intolerancia a la aspirina. El tratamiento habitual y más efectivo de la poliposis nasal es la administración de corticoides sistémicos y/o intranasales o, en caso de no ser éstos efectivos, la cirugía.

En el **Hospital Clinic** estudiamos las causas de la poliposis nasosinusal así como su respuesta al tratamiento inflamatorio. Algunos pacientes con poliposis nasal, sobretudo los que padecen además de asma e intolerancia a la aspirina, presentan una resistencia al tratamiento con corticoides. El objetivo de este estudio es investigar la posibilidad de **poder predecir** la eficacia del tratamiento con corticoides sobre el curso clínico de la poliposis nasal. El estudio consiste en un período inicial de 4 semanas sin administrar corticoides sistémicos o tópicos, seguido de 2 semanas de tratamiento con prednisona por vía oral (30 mg al día, en dosis decrecientes) conjuntamente con 12 semanas de budesonida intranasal (400 µg cada 12 horas). Estos fármacos son habitualmente empleados en el tratamiento de la poliposis nasosinusal.

La participación en el estudio es libre y voluntaria, sin compensación económica, para personas con **poliposis nasal simple**, con o sin **asma**, y con o sin **intolerancia a la aspirina**. Dicho estudio puede aportar un mejor conocimiento de las causas de la poliposis nasal así como determinar qué marcadores son predictivos de la respuesta de la enfermedad al tratamiento con corticoides. Para ello es preciso obtener tejido inflamatorio mediante **biopsias** de los pólipos nasales. Además de las pruebas generales (analítica general, pruebas alérgicas, rinomanometría, TAC y espirometría) que se realizan para el diagnóstico de la enfermedad, se practicará pues una biopsia de los pólipos antes de iniciar el tratamiento y otra biopsia al acabar el tratamiento con corticoides. Esta técnica se practica con la aplicación previa de anestesia local, siendo mínimas las molestias nasales o el riesgo de hemorragia nasal (epistaxis).

El número previsto de visitas es de 4 por paciente, durante un período de 4 meses. Los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y sólo tendrán acceso a ellos los investigadores principal y colaboradores que participen en él. El investigador principal del proyecto es el Dr. Joaquim Mullol i Miret (teléfono de contacto en caso necesario: 93-2275400, ext. 2906).

B) CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PACIENTES VOLUNTARIOS

Yo, he leído la hoja de información que se me ha entregado, he recibido información suficiente sobre el estudio y he podido realizar preguntas sobre el mismo al Dr Entiendo que mi participación en el estudio es voluntaria, pudiendo retirarme cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos. Por todo ello, doy libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Barcelona, a de de 199...

Firma del Participante

Figura 13. Modelo de consentimiento informado en castellano.

3. Criterios de exclusión.

- a. No haber podido leer o entender el consentimiento informado.
- b. Haber recibido tratamiento corticoideo oral o intranasal durante las cuatro semanas anteriores al inicio del estudio.
- c. Haber padecido un cuadro respiratorio infeccioso durante las cuatro semanas anteriores al inicio del estudio.
- d. Padecer alguna de las enfermedades que contraindican el tratamiento con corticoides sistémicos: glaucoma, queratitis herpética, diabetes mellitus, inestabilidad psicológica, hipertensión arterial severa, tuberculosis activa, osteoporosis y cualquier infección crónica.

B. Calendario.

El estudio se inició en Enero de 1999 finalizando la recogida de datos en Diciembre de 2001.

C. Diseño experimental.

Estudio prospectivo con un periodo inicial de cuatro semanas sin tratamiento corticoideo sistémico o intranasal (periodo de blanqueo). También se retiraron otros tratamientos intranasales, permitiendo tan solo los lavados con suero fisiológico. En el caso de los pacientes asmáticos en tratamiento la pauta de corticoides bronquiales inhalados no se modificó.

Una vez finalizado el periodo de blanqueo se inicio el tratamiento (**Fig. 14**):

- Prednisona oral durante las 2 primeras semanas. Prednisona (Dacortin® 30 mg, Merck. Darmstadt, Alemania). Dosificación: 30 mg días 1 a 3; 20 mg días 4 a 8; 15 mg días 9 y 10; 10 mg días 11 y 12; 5 mg los días 13 y 14. Dosis total de 250 mg.
- Budesonida intranasal durante 12 semanas. Budesonida (Rhinocort® Aqua, Astra. España). Dosificación de 200 µg en cada fosa nasal cada 12 horas. Dosis diaria 800 µg. Dosis total de 67,2 mg.

El grupo control está formado por pacientes a los que se les realizó también un periodo de blanqueo de 4 semanas. Después se les realizó una visita en la semana 0 y en la semana 2, de las mismas características que el grupo experimental, pero sin recibir tratamiento corticoideo oral e intranasal (**Fig. 15**). El objetivo de este grupo control fue el de evaluar si la mejoría producida se debe al tratamiento médico o a la inclusión de los pacientes en el protocolo del estudio, así como a la atención médica recibida. La evaluación de este grupo control no se alargó más allá de la semana dos por justificaciones de orden ético. Está suficientemente probado que el tratamiento corticoideo mejora la clínica de los pacientes afectos de poliposis nasosinusal y mantenerlos 16 semanas sin tratamiento no fue considerado apropiado según los principios éticos de la práctica médica.

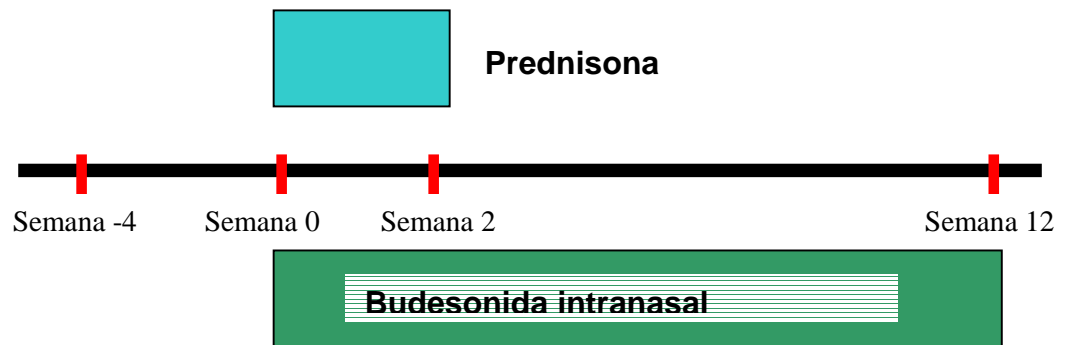


Figura 14. Diseño del estudio para los pacientes del grupo experimental. Después de 4 semanas sin tratamiento se inició tratamiento con corticoides orales (prednisona) durante dos semanas y corticoides intranasales (budesonida) durante doce semanas.

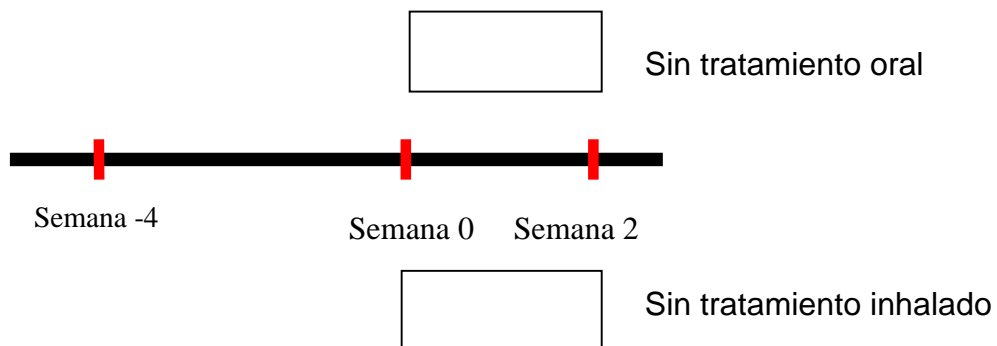


Figura 15. Diseño del estudio para los pacientes del grupo control. Tras 4 semanas de blanqueo entre la semana 0 y la 2 estos pacientes no recibieron tratamiento alguno.

D. Variables del estudio.

Se realizó una evaluación al iniciar el periodo de blanqueo (semana -4), otra evaluación previa al tratamiento (semana 0) y evaluaciones en las semanas 2, 7 y 12 (**Tabla 16**). Inicialmente se incluyeron datos epidemiológicos como sexo, edad, edad de inicio de la poliposis, edad de inicio del asma y edad de inicio de la intolerancia al AAS.

La determinación de las variables del estudio se realizó para el grupo experimental en las semanas 0, 2, 7 y 12 y para el grupo control en las semanas 0 y 2.

Tabla 16. Relación de las variables epidemiológicas, clínicas y experimentales. Quedan señaladas en rojo las semanas del estudio en que se evaluó cada una de las variables.

<i>Variable estudiada</i>	<i>Semana</i> - 4	<i>Semana</i> 0	<i>Semana</i> 2	<i>Semana</i> 7	<i>Semana</i> 12
Edad					
Sexo					
Edad de inicio poliposis					
Edad inicio del asma					
Edad inicio de intolerancia al AAS					
Pruebas alérgicas cutáneas					
Eosinofilia en sangre					
IgE Total					
Obstrucción nasal					
Síntomas nasales					
Evaluación endoscópica					
Rinomanometría					
Tomografía computerizada					
Detección por olfatometría					
Expresión del gen de Cox-1					
Expresión del gen de Cox-2					

1. Síntomas clínicos. Se evaluaron en el grupo experimental (semanas 0, 2, 7 y 12) y en el grupo control (semanas 0 y 2). Valoramos la obstrucción nasal subjetiva de forma separada a los otros síntomas nasales: prurito, hidrorrinorrea y estornudos. La obstrucción nasal subjetiva bilateral se valoró con una puntuación de 0 a 4, donde 0 es la ausencia de obstrucción, 1 la obstrucción ligera, 2 la obstrucción moderada, 3 la obstrucción severa y 4 la obstrucción completa. El paciente fue interrogado directamente respecto a cual de las cinco posibilidades citadas describía mejor su situación en el momento de la visita.

Para evaluar los síntomas nasales utilizamos para cada síntoma el sistema de estadiaje de síntomas presentado por Rasp (Rasp G. et al., 1996), que evalúa los síntomas de 0 a 3, donde 0 es la ausencia de síntomas, 1 síntomas suaves, 2 síntomas moderados y 3 síntomas severos. La puntuación final de los síntomas resultó de la suma de la puntuación de los tres, pudiendo oscilar de 0 a 9.

2. Endoscopia nasal. En todas las visitas del grupo experimental (semanas 0, 2, 7 y 12) y del grupo control (semanas 0 y 2) se realizó endoscopia nasal. Evaluamos el tamaño de los pólipos en cada fosa nasal siguiendo la clasificación propuesta por Lildholdt en 1995 (Lildholdt T. et al., 1995) convirtiendo la escala de 0 a 3 en una escala de 1 a 4, con el fin de obviar el 0, de cara al procesado estadístico de los datos (**Tabla 17**).

Tabla 17. Ocupación endoscópica de la fosa nasal.

1	Ausencia visible de pólipos
2	Poliposis leve: pólipos de tamaño pequeño que no llegan al dorso del cornete inferior.
3	Poliposis moderada: pólipos de tamaño medio que están entre el borde craneal y caudal del cornete inferior.
4	Poliposis severa: pólipos de gran tamaño que rebasan el borde inferior del cornete inferior, o bien si se sitúan entre el cornete medio y el septum.

Para el diagnóstico de la poliposis nasosinusal mediante endoscopia nasal hemos utilizado,

- Endoscopio nasal rígido. Endoscopio de 30° de angulación con un diámetro de 4 mm (Karl Storz®, Karl Storz Ibérica S.A., Madrid, España).
- Fuente de luz fría Xenon Nova, acoplada al endoscopio a través de un cable de fibra óptica (Karl Storz®, Karl Storz Ibérica S.A., Madrid, España).

En la mayoría de pacientes se pudo realizar una exploración completa sin necesidad de proceder al uso de anestesia tópica. Cuando fue necesario el uso de anestesia tópica utilizamos una solución de tetracaína HCl al 2% y adrenalina (1/10.000).

3. Inmunoglobulina E total. Se analizó en la semana 0 (antes del tratamiento) para el grupo experimental y el control. A partir de una muestra de sangre en tubo sin heparina se obtiene el valor de Ig E total mediante radioinmunoanálisis. Valores de la Ig E sérica superiores a 100 UI/ml (240 µg/L) suelen considerarse anormalmente altos.

4. Eosinofilia nasal. Esta prueba se realiza la semana 0 para el grupo experimental y para el grupo control. En individuos sanos y en ausencia de patología no deben observarse eosinófilos en la secreción nasal.

Material empleado:

Torunda de algodón o cepillo.

Portaobjetos.

Tinción May-Grünwald Giemsa (Giemsa es una solución metélica de azul-II y eosina).

Microscopio óptico (debe disponer de 100 aumentos).

Descripción de la técnica. Mediante una torunda o un cepillo se recoge secreción nasal, idealmente realizando el frotis sobre el septum o cornete inferior. Haremos una extensión sobre un portaobjetos y sobre ésta aplicaremos la tinción. La tinción de May-Grünwald Giemsa consiste en la inmersión de los portaobjetos en tres recipientes, en el primero tenemos tinción de May-Grünwald puro y permanecerá durante un minuto, en el segundo tenemos tinción de May-Grünwald al 50% durante un minuto y en el tercero

tinción Giemsa al 10% durante 5 minutos. Una vez preparada buscaremos la presencia de eosinófilos con un microscopio óptico a 100 aumentos. Revisaremos todos los campos de la muestra cuantificando la media del número de eosinófilos.

5. Rinomanometría. Se realiza en las semanas 0, 2 y 12 para el grupo experimental y en las semanas 0 y 2 para el grupo control. Hemos utilizado un rinomanómetro anterior activo (Rhinospir® 164, Sibelmed. Barcelona, España). Los resultados son valores de flujo a presión de 75, 100, 150 y 300 Pascales (Pa) en inspiración y espiración, en cada fosa nasal. Estos valores pueden expresarse en dos registros: eje de coordenadas X-Y y eje sinusoidal oscilográfico de los 30 segundos más significativos de la prueba. Si consideramos exclusivamente parámetros cuantitativos se pueden valorar básicamente los flujos en la parte media del ciclo respiratorio, es decir a 100 y 150 Pa de presión. El inicio y fin del ciclo respiratorio, es decir los flujos a 75 y 300 Pa carecen de interés en el estudio de rutina de esta técnica.

Se utilizan los valores del flujo a 150 Pa de presión en comparación con los valores de normalidad siguientes,

- El flujo total a 150 Pa es normal a partir de 630 cm³/s en las mujeres y 700 cm³/s en los varones.

- Variaciones de hasta un 20 % pueden ser debidas al ciclo nasal, por lo que valores de 504 a 840 cm³/s se consideran normales.

6. Pruebas cutáneas (prick test). Se realizan mediante la técnica del prick test (prueba de la puntura). Esta prueba se realizó en la semana 0 (antes del tratamiento) para el grupo experimental y el control. Es la técnica de elección para valorar la sensibilización cutánea ante los aeroalergenos más prevalentes de nuestra zona. Es más sensible y específica que las pruebas intradérmicas o la determinación de la IgE sérica específica.

Descripción de la Técnica. Se coloca en el antebrazo una gota de cada alergeno a estudiar. Los extractos son soluciones acuosas glicerinadas y fenoladas para lograr su estabilidad y conservación. Mediante una lanceta se realiza una punción superficial de la epidermis (puntura), utilizando una técnica modificada que implica una ligera rotación. Se estudia también una solución

control negativa (con suero salino) y positiva (con histamina, 10 mg/ml). La reacción cutánea se produce al existir IgE específica en los mastocitos de la piel, produciéndose un edema (pápula o habón) y un eritema circundante. Realizamos la medición del diámetro mayor del edema. Se considera el resultado como positivo si el diámetro mayor del habón es superior en 3 mm al control negativo. Es preciso tener presentes los fármacos que inhiben las reacciones cutáneas (antihistamínicos).

Los alérgenos testados en nuestro estudio fueron:

- a. Acaros: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* y *Acarus siro*.
- b. Pólenes: mezcla de gramíneas cultivadas *Cynodon* y *Phragmites*, olivo, plátano, *parietaria* y *mercurialis*.
- c. Mohos: *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Alternaria*.
- d. Epitelios: epitelio de perro y gato.
- e. Otros: harina de soja, cucaracha (*blatella germánica*) y látex.

7. Detección por olfatometría. Se utilizó el equipo de olfatometría HMB-HCP (De Haro J., 1999). Se realizó esta prueba en las semanas 0, 2 y 12 para el grupo experimental y en las semanas 0 y 2 para el grupo control. La olfatometría HMB-HCP se encuentra en un medio sólido y la prueba se realiza por un proceso estático, en condiciones de libre respiración. Utilizamos 20 sustancias, estandarizadas que siguen el patrón de esencias de la industria química de perfumería y alimentación (**Tabla 18**). La olfatometría permite evaluar la detección, la caracterización, el conocimiento y el acierto de cada sustancia. En esta tesis sólo evaluaremos la detección como característica primordial para evaluar cuantitativamente la reducción de la capacidad olfativa en comparación con unos estándares poblacionales realizados en el Hospital Clínic.

Tabla 18. Olores utilizados en la olfatometría HMB-HCP.

1. Anís	6. Melón	11. Piña	16. Seta
2. Coco	7. Plátano	12. Queso	17. Vahos
3. Limón	8. Mandarina	13. Cebolla	18. Clavo
4. Vainilla	9. Almendra amarga	14. Rosa	19. Aguarrás
5. Ahumados	10. Gasolina	15. Fresa	20. Melocotón

Sin embargo, la olfatometría conlleva una serie de pasos:

1. Oclusión de la fosa nasal contralateral. Explicación del procedimiento a realizar, destacando la importancia de la limitación de las posibilidades de respuesta a sí / no.
2. Exposición al primer frasco hermético de olor estandarizado y en medio sólido. Se pide al paciente que realice una inspiración suave, realizando a continuación la pregunta respecto a la detección: ¿Nota esta sustancia?, la respuesta posible será sí / no, es decir, detecta / no detecta.
3. Seguimos sucesivamente repitiendo el procedimiento hasta completar los 20 olores.
4. Repetimos los pasos 1, 2 y 3 para el lado contralateral.

Con el conjunto de estas cuestiones se obtiene el grado cuantitativo de la alteración olfatoria (hiposmia y anosmia).

8. Tomografía computerizada. La realizamos en las semanas 0 y 12 del grupo experimental y en la semana 0 para el grupo control. Evaluamos la ocupación de los senos paranasales siguiendo la clasificación propuesta por Lund y Mackay (Lund VJ. y Mackay I., 1993). Según esta se evalúan todos los senos de cada lado en función de su ocupación, donde 0 es la ausencia de ocupación, 1 la ocupación parcial y 2 la ocupación total. El complejo ostiomeatal puntúa sólo como 0, cuando está libre y 2 cuando está ocupado. La puntuación total oscila de 0 a 24 bilateral y de 0 a 12 unilateral (ver **Tabla 13**, página 80). La lectura y puntuación de las tomografías fueron realizadas por un mismo y único observador, de forma ciega.

9. Biopsias de pólipos nasales. Las biopsias de pólipos nasales se realizaron en una sala habilitada para ello en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínic de Barcelona. Una vez anestesiada la mucosa nasal con lentinas largas embebidas con tetracaína al 2% + adrenalina (1:10.000), utilizando un máximo de 10 ml, se practican las biopsias de los pólipos con pinzas de pico-pato (Blackesley rectas, Karl Storz®, Karl Storz Ibérica S.A., Madrid, España). La biopsia que servirá para evaluar la expresión de Cox-1 y Cox-2 se congeló en nitrógeno líquido. Estas biopsias se realizaron antes,

durante y después del tratamiento con corticoides (semana 0, 2 y 12) en el grupo experimental y en las semanas 0 y 2 para el grupo control.

Los posibles efectos indeseables de la realización ambulatoria de biopsias de pólipos nasales se reducen, en la práctica, a la hemorragia nasal. Todos los pacientes se mantuvieron controlados durante una hora después de realizar las biopsias.

E. Estudio de los niveles de expresión de Cox-1 y Cox-2.

La expresión del ARN mensajero de los genes de Cox-1 y Cox-2 en las biopsias de pólipos obtenidas se analizó por el sistema de reacción en cadena de la polimerasa (*polimerase chain reaction*, PCR) utilizando un sistema de cuantificación a tiempo real (LightCycler®, Roche. Mannheim, Alemania). Para ello se realizaron las oportunas modificaciones de la técnica de PCR semicuantitativa para Cox-1 y Cox-2 descrita previamente por nuestro grupo (Picado C. et al., 1999; Fernández-Morata J. et al., 2000).

1. Cuantificación y clonaje de los estándares internos de Cox-1 y Cox-2. El estándar interno contiene las secuencias complementarias a los iniciadores de Cox-1 o Cox-2. Primero se diseñaron unos iniciadores híbridos (sense / antisense) consistentes en dos secciones, la porción 3' tiene una secuencia que se anillará con el ADNc del gen constitutivo de GAPDH, y la porción 5' que se anillará con el gen específico de la Cox (**Tabla 19**).

Tabla 19. Iniciadores híbridos para estándares internos de Cox-1 y Cox-2 (en negrita las secuencias que se anillarán con el gen GAPDH y Cox).

hCox-1•GAPDH	5'- TGC CCA GTC CCT GGC CCG CCG CTT CCA CCC ATG GCA AAT TCC ATG GCA 3'- GTG CAT CAA CAC AGG CGC CTC TTC TCT AGA CGG CAG GTC AGG TCC ACC
hCox-2•GAPDH	5'- TTC AAA TGA GAT TGT GGG AAA ATT GCT CCA CCC ATG GCA AAT TCC ATG GCA 3'- AGA TCA TCT CTG CCT GAG TAT CTT TCT AGA CGG CAG GTC AGG TCC ACC

Cuando el ADNc de GAPDH se amplifique con estos iniciadores compuestos, las secuencias complementarias correspondientes a la Cox quedarán incorporadas a los extremos del fragmento GAPDH.

Condiciones de amplificación: desnaturalización a 95°C, anillamiento a 55°C (58°C para Cox-2•GAPDH) y extensión a 72°C. Con los productos de PCR se realiza una electroforesis de la construcción híbrida GAPDH•Cox obtenida que posteriormente será electroeluida con el Biotrap® Startekit (Inc. Keene California, EE.UU.). Cada fragmento electroeluido se ligará a un plásmido pCR2.1 y se clonará con el kit de clonación TA (Original TA cloning®, Original TA. California, EE.UU.), de acuerdo con la siguiente metodología: en un volumen de 50 µl, se incubarán 10 µl de vector de ligación con una cantidad equimolar del producto de PCR (10 µl), y con 1 µl de T4 ADN ligasa concentrada, durante 16 h a 14°C. Las reacciones de transformación se realizan mediante choques térmicos a 42°C durante 30 s, en presencia de β-mercaptoetanol.

Después, las células transformadas se dejan una hora en agitación a 225 revoluciones por minuto en presencia de medio de crecimiento. Estas células (50 µl) se cultivan y crecen en platos de LB (Luria-Bertani) - agar con kanamicina y X-Gal. Las colonias transformadas se analizan mediante a-complementación del gen LacZ, seleccionándose las colonias blancas, que son las que contienen el plásmido ligado. Los estándares son purificados obteniéndose preparaciones de ADN plasmídico mediante lisis alcalina de las mejores colonias y, finalmente, se incuban con la enzima de restricción EcoRI, que lineariza el plásmido. Se realizará una electroforesis de los fragmentos en un gel de agarosa al 1%, siendo electroeluido el correspondiente al estándar interno. Este se utiliza a diferentes diluciones (de 10^{-6} a 10^{-9}) como control interno juntamente con los iniciadores de la Cox. Una vez purificados, se corre el estándar en un gel de agarosa al 1%, junto a una serie de diluciones del marcador fago I digerido con HindIII (otro linearizador), de concentración y pesos conocidos. Las bandas se comparan por densitometría, cuantificándose la concentración de cada estándar.

2. Aislamiento del ARNTOTAL. Los fragmentos de pólipos nasales congelados se homogenizan con un Polytron. El ARNTOTAL del tejido se obtiene mediante un método de aislamiento rápido con TRI Reagent® (MRC Inc., Cincinnati, EE.UU.) empleando una técnica modificada respecto al método clásico de extracción del tiocianato de guanidina-fenol-cloroformo descrito por Chomczynski y Sacchi en 1987 (Chomczynski P y Sacchi N., 1987). El ARNTOTAL obtenido se resuspende en agua dietilpirocarbonatada (0,05%), se valora su integridad y se cuantifica mediante electroforesis en gel de formaldehído desnaturizante con agarosa al 1%, junto con los estándares conocidos de ARN.

3. Transcripción reversa (RT). Una vez aislado y purificado, el ARN (2-4 µg) se transcribe a ADNc mediante incubación con 400 U del enzima "Moloney Murine Leukemia Virus Reverse Transcriptase" (MmLV RT), en presencia de: tampón 1x PCR (50 mM de Tris HCl, 40 mM de KCl, 4 mM de MgCl₂, 10 mM de ditioneitol, pH= 8,3), 2 mM de dNTPs, 30 U de inhibidor de ARNasas (ARNSin®, Promega. Wisconsin, USA) y 1,5 µg de hexanucleótidos, en un volumen final de 30 µl. La reacción se incubaba a 37°C durante 60 min y se inactiva con una incubación a 95°C durante 10 min.

4. PCR a tiempo real de Cox-1 y Cox-2. El sistema LightCycler de cuantificación a tiempo real se basa en la visualización y monitorización, ciclo a ciclo, de los productos de PCR amplificados mediante la utilización de un marcador fluorescente (SYBR Green I) que se une al ADN de doble cadena. La reacción de PCR se realiza en una solución tamponada que contiene 2 µl de LC-FastStart ADN Master SYBR Green I, 3 mM de MgCl₂, 0,5 µM (para Cox-1) ó 1 µM (para Cox-2) de iniciadores y 1 µL de la enzima uracil-ADN glicosilasa, en un volumen final de 20 µL (**Tabla 20**).

Tabla 20. Iniciadores para PCR a tiempo real de Cox-1 y Cox-2.

Gen	Tamaño del producto (pb)	Posición	Secuencia de los iniciadores
hCox-1	304 pb	516	5' - TGC CCA GCT CCT GGC CCG CCG CTT -3'
		819	5' - GTG CAT CAA CAC AGG CGC CTC TTC-3'
hCox-2	306 pb	573	5' - TTC AAA TGA GAT TGT GGG AAA ATT GCT-3'
		878	5' - AGA TCA TCT CTG CCT GAG TAT CTT-3'
GAPDH	594 pb	216	5' - CCA CCC ATG GCA AAT TCC ATG GCA-3'
		809	5' - TCT AGA CGG CAG GTC AGG TCC ACC-3'

Condiciones de amplificación: tras una desnaturalización inicial de 10 minutos a 95°C, se realizan 40 ciclos de desnaturalización a 95°C durante 5 s, anillamiento a 60°C (para Cox-1) ó 57°C (para Cox-2) durante 5 s, extensión a 72°C durante 40 s y adquisición de fluorescencia a 84°C (para Cox-1) ó 82°C (para Cox-2) durante 5 s.

Finalizados los ciclos de amplificación se realiza una identificación de los productos de PCR amplificados mediante el análisis de la curva de fusión (melting) característica de cada molécula de ADN. Para ello los productos de PCR se desnaturalizan a 95°C, se anillan a 65°C durante 15 s, y a continuación se calienta progresivamente de 65°C a 95°C en incrementos de 0,05°C, midiendo la fluorescencia en cada uno de estos incrementos.

Finalmente se cuantifican mediante soporte informático el número de copias de Cox-1 y Cox-2 que hay en las muestras mediante un sistema de extrapolación de la recta estándar de Cox-1 y Cox-2 (**Figuras 16 y 17**).

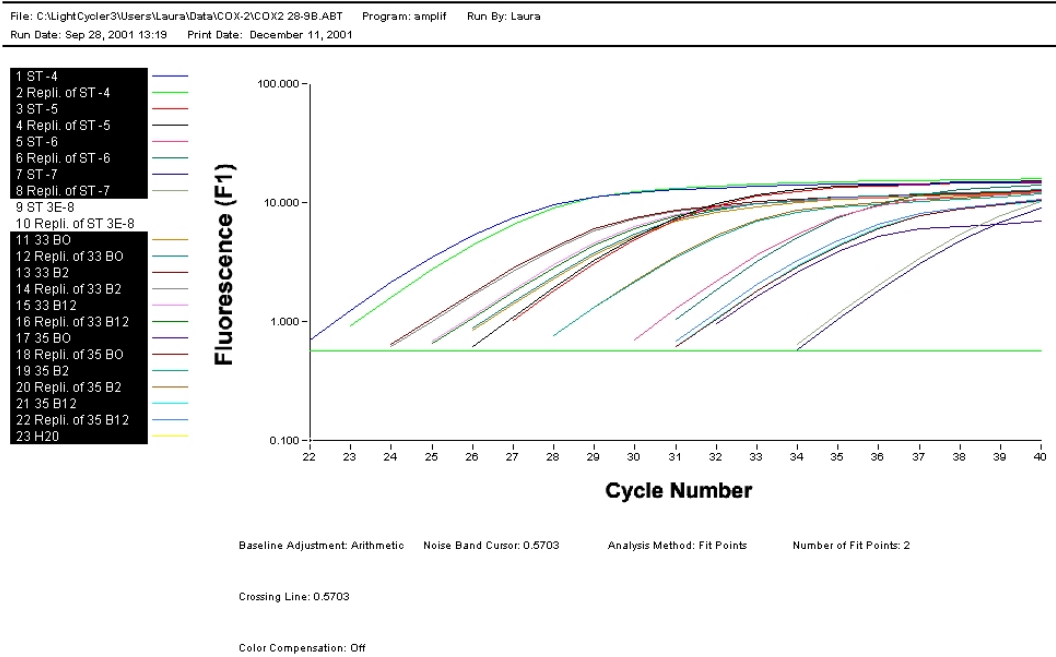


Figura 16. Curvas de fluorescencia para Cox-2 en uno de los pacientes del estudio.

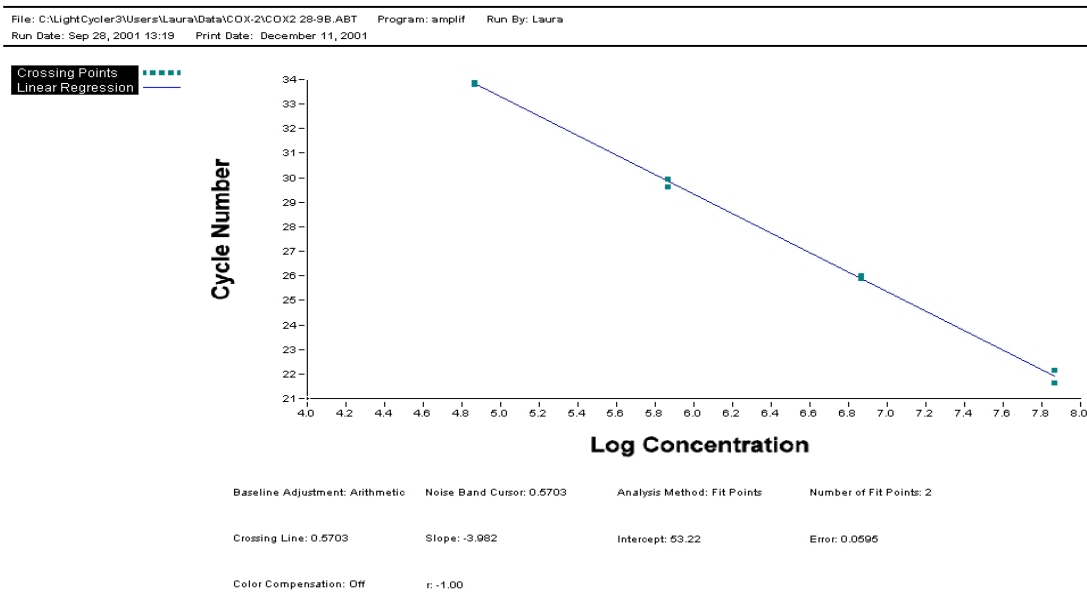


Figura 17. Extrapolación en la recta estándar para Cox-2 en uno de los pacientes del estudio.

E. Análisis estadístico.

1. Estudio de las variables. Las variables nos configuran el marco del estudio y son los datos que caracterizan nuestra población de estudio. En las variables descriptivas de la población se han incluido las características inmunoalérgicas de la población estudiada. Estas variables descriptivas son:

- a. Edad, en años.
- b. Sexo, hombre o mujer.
- c. Edad de inicio de la poliposis nasosinusal, del asma y de la intolerancia al AAS en años.
- b. Resultado del prick test, negativo o positivo, especificando la positividad.
- e. Eosinofilia nasal, positivo o negativo.
- f. Porcentaje de eosinófilos en sangre.
- g. Valor de la IgE total en KU/l.

El resultado de estas variables se expresa como media \pm error típico de la media (e.t.m.).

Otras variables nos definen los cambios a lo largo del estudio. Son las variables longitudinales de nuestro trabajo:

- a. Obstrucción nasal, de 0 a 4.
- b. Síntomas nasales, de 0 a 9.
- c. Evaluación endoscópica de la ocupación de la fosa nasal por los pólipos, cada fosa nasal de 1 a 4, el total de 1 a 8. El 1 equivale a una ocupación del 0% y el 8 al 100 % de ocupación.
- d. Rinomanometría anterior, se emplea el sumatorio derecho e izquierdo del valor en fase inspiratoria a 150 Pascales expresado en cm^3/s .
- e. Tomografía computerizada, puntuación de 0 a 24.
- f. Detección por olfatometría, expresado en porcentaje de 0 a 100.
- g. Expresión de los genes de Cox-1 y 2, con unidades de 10^6 moléculas de ADNC por $1 \mu\text{g}$ de ARNTOTAL (10^6 m ADNC / μg ARNTOTAL).

Todos los resultados de las variables descriptivas y de las variables longitudinales fueron almacenados utilizando el programa Microsoft® Acces 2000 del paquete Office de Microsoft® (Microsoft® Corporation, EE.UU.). El

tratamiento estadístico de los resultados se realizó con el programa Statistical Package for the Social Science, SPSS v.10.0 para Windows (SPSS® Inc. Illinois, EE.UU.)

2. Evaluación de normalidad de las muestras. Estudiamos la posibilidad de una distribución normal del grupo experimental, del grupo control y de cada uno de los grupos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En esta prueba, si el valor de significación es de $p < 0,05$ la distribución no reúne características de normalidad, si el valor de $p > 0,05$ se considera que la distribución es normal.

3. Estudio del grupo experimental respecto al grupo control. En primer lugar se comparan los resultados del grupo control entre la semana 0 y la semana 2 mediante la prueba de los rangos de Wilcoxon con un valor de significación de $p < 0,05$. Después se comparan los resultados entre el grupo experimental y el grupo control en las semanas 0 y 2, mediante la prueba t de Student con un valor de significación de $p < 0,05$. Posteriormente, presentado con los resultados de cada variable, se compara la distribución del grupo de estudio con el grupo control mediante la prueba de los rangos de Wilcoxon con un valor de significación de $p < 0,05$.

4. Estudio longitudinal del efecto de los corticoides. Comparamos los resultados de las variables del estudio antes (semana 0) y después (semana 2, 7 y 12) del tratamiento con corticoides. El objetivo es buscar diferencias que puedan deberse al tratamiento con corticoides orales (semana 2) o intranasales (semanas 7 y 12). En este apartado se incluye la comparación con el grupo control con el fin de descartar el posible efecto placebo de la inclusión de los pacientes en un estudio clínico de estas características. Se emplea la prueba paramétrica t de Student, con un valor de significación de $p < 0,05$, cuando los valores siguen una distribución normal y la prueba no paramétrica de los Rangos de Wilcoxon, con un valor de significación de $p < 0,05$, cuando no se cumple la condición de normalidad.

5. Estudio de las diferencias entre los subgrupos experimentales. Se comparan los resultados de las variables de los subgrupos de estudio antes del

tratamiento (semana 0), después del tratamiento con corticoides orales (semana 2) y después del tratamiento con corticoides intranasales (semana 7 y 12). Nuestro objetivo es buscar diferencias entre los pacientes con poliposis nasosinusal con y sin asma, y dentro de los pacientes con poliposis nasosinusal y asma entre los tolerantes y los intolerantes al AAS. Se empleó la prueba U de Mann Whitney con un valor de significación de $p < 0,05$.

6. Correlaciones. Se buscaron correlaciones entre las variables descriptivas mediante la prueba de correlación de Pearson con un valor de significación de $p < 0,05$. Para las variables del estudio en el grupo experimental se empleó también la prueba de correlación de Pearson mientras que para analizar los diferentes subgrupos se utilizó la prueba de correlación de Spearman, también con un valor de significación de $p < 0,05$. En todos los casos se señala el valor de la pendiente de la recta de correlación (r y ρ), que nos orienta respecto a la fuerza de correlación.

7. Correcciones. Cuando se comparan dos o más variables se realizó la corrección de Bonferroni, siguiendo la fórmula:

$$p_{\text{ corregida}} = 1 - (1 - p_{\text{ de la muestra}})^{n^{\circ} \text{ de comparaciones}}$$

(al n° de comparaciones hay que sumarle una unidad equivalente al total).

RESULTADOS

A. Estudio descriptivo de la población de estudio y del grupo control.

Se ha estudiado una población de 59 pacientes voluntarios con poliposis nasosinusal, de ellos 49 pertenecen al grupo de estudio y 10 al grupo control.

1. Edad y sexo (Tabla 21). La edad media de nuestros pacientes es de 52,4 años con un rango que oscila de 22 a 84 años. La relación de sexo es de 2,06 hombres por cada mujer. Cuando agrupamos a los pacientes en función de su sexo no existen diferencias significativas respecto a la distribución de la edad. Si comparamos la media de edad de nuestro grupo de estudio con el grupo control, la distribución de ambas no muestra diferencias significativas.

Analizamos también la **edad** y el **sexo** (Tabla 22) en los grupos de poliposis nasal simple (PNS), poliposis nasal asociada a asma (PN+Asma), y dentro de este grupo los asmáticos tolerantes (PN+ATA) e intolerantes (PN+AIA) al AAS. La distribución de hombres y mujeres en los diferentes grupos no demuestra diferencias significativas. La relación hombre / mujer es de 2,4 para el grupo PNS; 2,6 para el grupo PN+ATA y 1,3 para el grupo PN+AIA.

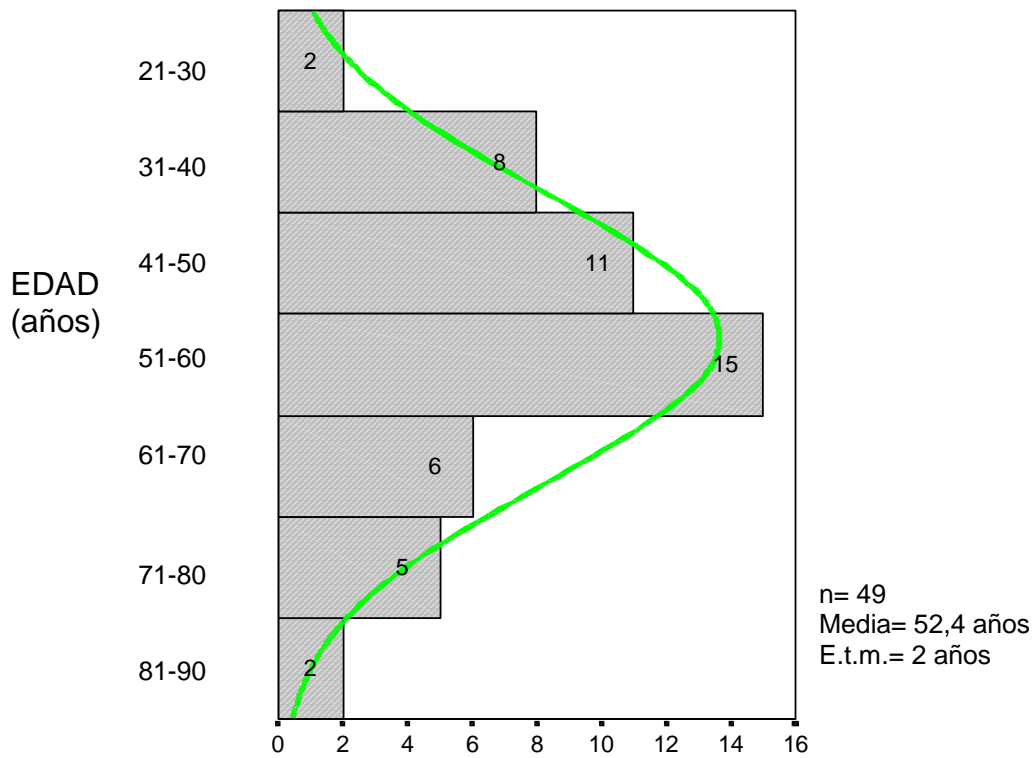
Se representa la edad de los pacientes mediante histograma con la curva de normalidad superpuesta (Fig. 18). La distribución normal de la figura se confirmó mediante la Prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Tabla 21. Edad y sexo de la población de estudio y en los controles.

	Sexo	n	Edad (años)
Grupo de estudio	mujeres	16	50 ± 3 (rango: 31-74)
	hombres	33	54 ± 3 (rango: 22-84)
	Total	49	52 ± 2 (rango: 22-84)
Controles	Mujeres	2	54 ± 5 (rango: 34-84)
	Hombres	8	

Tabla 22. Distribución de la edad y sexo en cada grupo.

		Edad (años)
PNS (n=17)	Hombres (n=12)	53 ± 5
	Mujeres (n=5)	55 ± 5
	Total	53 ± 4
PN + Asma (n=32)	Hombres (n=21)	54 ± 3
	Mujeres (n=11)	47 ± 3
	Total	52 ± 2
PN + ATA (n=18)	Hombres (n=13)	57 ± 4
	Mujeres (n=5)	45 ± 3
	Total	54 ± 3
PN + AIA (n=14)	Hombres (n=8)	49 ± 5
	Mujeres (n=6)	49 ± 6
	Total	49 ± 4

Figura 18. Histograma de la edad en el grupo experimental. Obsérvese, superpuesta, la curva de normalidad.

2. Edad del diagnóstico de la enfermedad. Hemos analizado la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico de la poliposis nasal, del asma y de la intolerancia al AAS.

2.1. Edad del paciente en el momento del diagnóstico de poliposis nasosinusal (Tabla 23). La edad media es de 43 años. No observamos diferencias significativas cuando comparamos el grupo de estudio con el grupo control (47 años). Tampoco existen diferencias significativas entre los pacientes con y sin asma.

2.2. Edad del paciente en el momento del diagnóstico de asma (Tabla 24). La media de edad es de 41 años. No hay diferencias entre sexos respecto a la edad de diagnóstico del asma. No existen diferencias significativas entre los grupos de asmáticos tolerantes e intolerantes.

2.3. Edad del paciente en el momento del diagnóstico de intolerancia al AAS (Tabla 25). Media de 41 años. No existen diferencias significativas en la edad del diagnóstico de la intolerancia al AAS entre hombres y mujeres.

Tabla 23. Edad de inicio de la poliposis nasosinusal.

		EDAD de inicio PN (años)
Grupo de estudio	Mujeres (n=16)	39 ± 4
	Hombres (n=33)	45 ± 3
	Total (n= 49)	43 ± 2
PNS	n=17	41 ± 4
PN + Asma	n=32	44 ± 3
PN + ATA	n=18	47 ± 3
PN + AIA	n=14	42 ± 4
Controles	n= 10	47 ± 5

Tabla 24. Edad de inicio del asma.

		Edad de inicio del asma (años)
Grupo de estudio (n=32)	Mujeres (n=11)	40 ± 4
	Hombres (n=21)	42 ± 3
	Total	41 ± 2
PN + ATA	n=18	43 ± 4
PN + AIA	n=14	39 ± 4

Tabla 25. Edad de inicio de la intolerancia al AAS.

		Edad de inicio de la intolerancia al AAS (años)
Grupo de estudio PN+AIA	Mujeres (n=6)	43 ± 6
	Hombres (n=8)	40 ± 6
	Total	41 ± 4

3. Eosinofilia en sangre periférica e inmunoglobulina E total. Ambos valores son marcadores potenciales de la situación inmunoalérgica de nuestros pacientes con poliposis nasosinusal (**Tabla 26**).

3.1. Eosinófilos en sangre periférica. Este valor se obtuvo en 46 de los 49 pacientes y en todos los controles. La media del grupo de estudio es de 5,9%. No observamos diferencias significativas cuando comparamos el grupo de estudio con el grupo control (5,7%). En función del sexo, no existen diferencias significativas respecto al % de eosinófilos en sangre periférica. Al observar los diferentes grupos se observa un aumento progresivo del % de eosinófilos en pacientes con PN+ATA y PN+AIA. Observamos diferencias significativas entre PN+Asma vs PNS ($p < 0,005$; U de Mann Withney) y PN+AIA vs PNS ($p < 0,001$; U de Mann Withney).

3.2. Valor de la IgE total en plasma. Pudo realizarse en 31 de los 49 pacientes del grupo de estudio y en 9 de los 10 del grupo control. La media del grupo de estudio es de 164 KU/l. No observamos diferencias significativas cuando comparamos el grupo de estudio con el grupo control (156 KU/l). Se observa una diferencia entre los valores de hombres (194 KU/l) y mujeres (61

KU/l) aunque no es estadísticamente significativa. Si comparamos los pacientes PN+Asma vs PNS no observamos diferencias significativas, lo mismo ocurre al comparar PN+AIA vs. PN+ATA.

Tabla 26. Porcentaje de eosinófilos en sangre periférica y valor de IgE total.

		% EOSINÓFILOS EN SANGRE			Ig E TOTAL (KU/l)
Grupo de Estudio	Mujeres (n=15)	6,1 ± 1	Mujeres (n=7)	61 ± 29	
	Hombres (n=31)	5,9 ± 1	Hombres (n=24)	194 ± 42	
	Total (n=46)	5,9 ± 0,8	Total (n=31)	164 ± 34	
PNS	n=16	3,2 ± 0,5	n=13	141 ± 64	
PN + Asma	n=30	7,4 ± 1	n=18	180 ± 39	
PN + ATA	n=18	6,5 ± 0,9	n=11	133 ± 29	
PN + AIA	n=12	8,8 ± 2,2	n=7	254 ± 86	
Control	n= 10	5,7 ± 1,3	n= 9	156 ± 30	

4. Pruebas alérgicas cutáneas. Realizamos las pruebas cutáneas en 48 de los 49 pacientes (**Tabla 27**). Presentaron una prueba positiva 17 pacientes con poliposis nasal (35%). Entre los controles realizamos la prueba en 8 de los 10, siendo positiva en 4 (50%).

La mayoría de las pruebas cutáneas positivas en nuestros pacientes del grupo experimental (64%) y del grupo control (50%) lo fueron frente a los ácaros del polvo (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *farinae*). Presentaron positividad frente al polen de gramíneas el 41% de los pacientes con pruebas alérgicas cutáneas positivas del grupo experimental y el 50% del grupo control.

Es interesante destacar que entre los pacientes con pruebas cutáneas positivas el 41% de los del grupo experimental y el 25% de los del grupo control presentaron positividad a los mohos, aunque ninguno de manera aislada sino junto a otros alérgenos. Un único paciente presentó positividad para el látex. Aunque el número de pacientes con pruebas cutáneas positivas es bajo debemos destacar el escaso número de positividades en los pacientes con poliposis nasosinusal y asma intolerante al AAS (sólo 3 de 14 pacientes, un

21%) respecto a los no asmáticos (37,5%) y a los asmáticos tolerantes (38,8%).

Tabla 27. Resultado de las pruebas cutáneas.

		PRICK +	+ ácaros	+ gramíneas
Grupo de Estudio	Mujeres (n=15)	4	1	1
	Hombres (n=33)	13	10	6
	Total (n=48)	17	11	7
PNS	n=16	6	5	4
PN + Asma	n=32	11	6	3
PN + ATA	n=18	7	5	2
PN + AIA	n=14	3	1	1
Controles	n=8	4	2	2

5. Eosinofilia nasal. La eosinofilia nasal se estudió en todos los pacientes del grupo experimental (n=49) y del grupo control (n=10) (**Tabla 28**). El 38% del grupo experimental y el 30% del grupo control presentó eosinofilia nasal positiva. Debemos destacar la diferencia marcada que existe entre los pacientes con poliposis nasosinusal y asma tolerante o intolerante al AAS, entre los tolerantes la eosinofilia nasal es positiva en un 22% de los casos en tanto que entre los intolerantes al AAS lo es en un 57%.

Tabla 28. Valor de la eosinofilia nasal.

		Eosinofilia nasal positiva
Grupo de Estudio (n=49)	Mujeres (n=16)	5
	Hombres (n=33)	14
	Total	19
PNS	n=17	7
PN + Asma	n=32	12
PN + ATA	n=18	4
PN + AIA	n=14	8
Controles	n=10	3

B. Correlación entre las variables descriptivas.

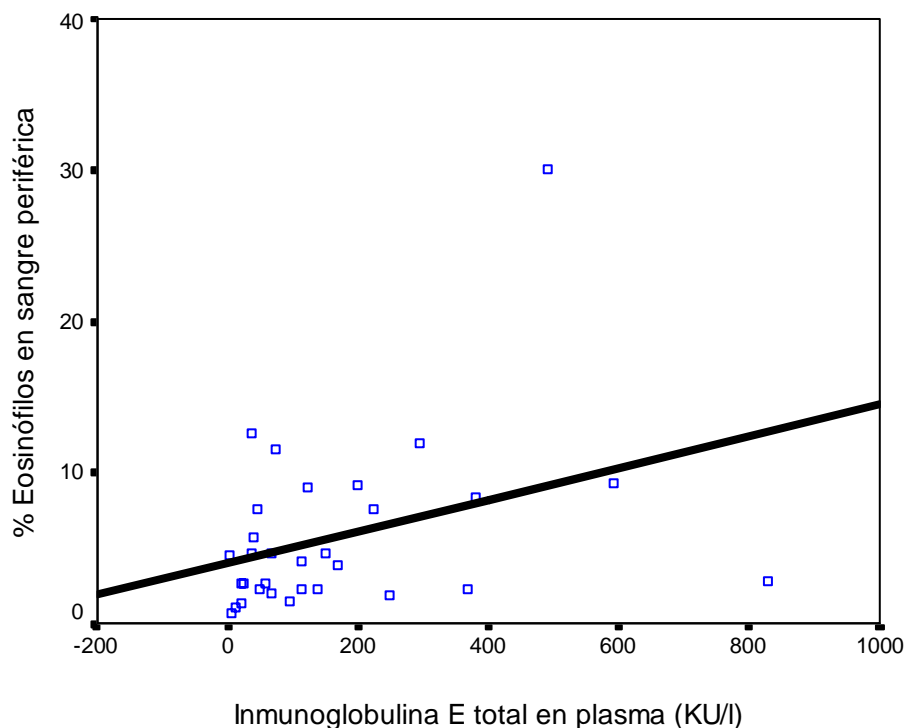
1. Edad del diagnóstico. En el grupo de estudio el análisis de los coeficientes de correlación de Pearson entre las variables de edad de inicio de la poliposis (43 años), edad de inicio del asma (41 años) y edad de inicio de la intolerancia al AAS (41 años) da correlaciones significativas entre ellas (**Tabla 29**). Debemos destacar que en el grupo de pacientes con poliposis nasosinusal y asma intolerante al AAS la secuencia fue: asma (39 años) seguido de la intolerancia al AAS y poliposis nasosinusal (ambas 41 años).

Tabla 29. Valores significativos de correlación (Pearson) de las variables de población

	r	p
Edad de inicio de la poliposis – Edad de inicio del asma	0,83	0,001
Edad de inicio de la poliposis – Edad de inicio de la intolerancia al AAS	0,96	0,001
Edad de inicio del asma– Edad de inicio de la intolerancia al AAS	0,94	0,001

2. Eosinofilia en sangre y valor de la Ig E. Con valores de correlación significativos ($p < 0,05$; $r = 0,35$) existe una relación de signo positivo entre estas dos variables (**Fig. 19**).

Figura 19. Correlación % eosinófilos en sangre periférica / IgE total.



C. Grupo control:

El grupo control consta de 10 pacientes voluntarios con poliposis nasosinusal. A estos pacientes les practicamos una visita inicial (Semana 0) y una visita a las dos semanas (Semana 2). En ambas visitas se realizaron los mismos procedimientos descritos para los pacientes del estudio experimental. Durante este periodo, y a diferencia del grupo de estudio, los pacientes del grupo control no recibieron tratamiento. El objetivo de este grupo es descartar el efecto placebo que pueda tener sobre la evolución de la enfermedad la incorporación de los pacientes en un estudio de estas características.

Cuando comparamos las variables en la semana 2 respecto a la semana 0 no apreciamos diferencias significativas confirmando que por incluir a los pacientes en el estudio no se modifican los resultados de las variables estudiadas (**Tabla 30**).

Tabla 30. Grupo control. Valor de n, media \pm e.t.m. Valor de p para la comparación del valor semana 2 respecto a la semana 0.

		N	Media \pm e.t.m.	p
Obstrucción nasal (0 a 4)	semana 0	10	2,9 \pm 0,2	n.s.
	semana 2	10	2,9 \pm 0,3	
Síntomas nasales (de 0 a 9)	semana 0	10	4,8 \pm 1	n.s.
	semana 2	10	4,8 \pm 0,7	
Endoscopia nasal (0 a 100 %)	semana 0	10	87 \pm 6	n.s.
	semana 2	10	86 \pm 6	
Rinomanometría (aire inspirado en cm³/segundo)	semana 0	7	393 \pm 109	n.s.
	semana 2	10	351 \pm 83	
Detección (olfatometría) (0 a 100%)	semana 0	10	27 \pm 9	n.s.
	semana 2	10	22 \pm 6	
Cox- 1 (10⁶ moléculas de ADNc / ug de ARN total)	semana 0	8	4,7 \pm 1,4	n.s.
	semana 2	9	4,7 \pm 0,9	
Cox-2 (10⁶ moléculas de ADNc / ug de ARN total)	semana 0	9	0,46 \pm 0,14	n.s.
	semana 2	10	0,38 \pm 0,11	

* Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. n.s.= no significativo, p > 0,05

e.t.m. : error típico de la media

D. Efecto de los corticoides sobre la poliposis nasosinusal.

Evaluaremos sucesivamente las variables, reflejando los valores de las medias \pm error típico de la media (e.t.m.) para toda la población y después para el grupo de poliposis nasosinusal sin asma (PNS) y con asma (PN+Asma). En los pacientes con poliposis nasosinusal y asma, para los tolerantes (PN+ATA) y los intolerantes (PN+AIA) al AAS. Por último reflejaremos también los datos del grupo control en comparación al grupo experimental (todos los pacientes con poliposis nasosinusal).

1. Obstrucción nasal. La obstrucción nasal es un síntoma subjetivo que engloba ambas fosas nasales. Su escala de evaluación oscila de 0 a 4, donde 0 es la ausencia de obstrucción y 4 la obstrucción nasal completa. Se evaluó su respuesta al efecto de los corticoides orales (semana 2) e intranasales (semana 7 y 12) respecto a la semana 0 (sin tratamiento).

En la población total de pacientes con poliposis nasosinusal no apreciamos diferencias por pertenecer a uno u otro sexo en ninguna de las evaluaciones de la obstrucción nasal (semana 0, 2, 7 y 12). La obstrucción nasal subjetiva mejora con valores estadísticamente significativos tras dos semanas de tratamiento con corticoides orales y tras 7 ó 12 semanas de tratamiento con corticoides intranasales (**Fig. 20, Tabla 31**). Esta mejoría se observó en todos los pacientes con poliposis nasosinusal, con y sin asma. En los pacientes que asocian asma la mejoría se observó tanto en los tolerantes como en los intolerantes al AAS. Finalmente no se observaron diferencias significativas en la mejoría de la obstrucción nasal en respuesta al tratamiento con corticoides orales e intranasales, ni en la población total de estudio ni en cada uno de los grupos.

Se comparó también la obstrucción nasal subjetiva entre el grupo de estudio (n= 49) y el grupo control (n= 10). A diferencia del grupo experimental (con tratamiento), en el grupo control (sin tratamiento) no se observó una mejoría significativa en la semana 2 (**Fig. 21**).

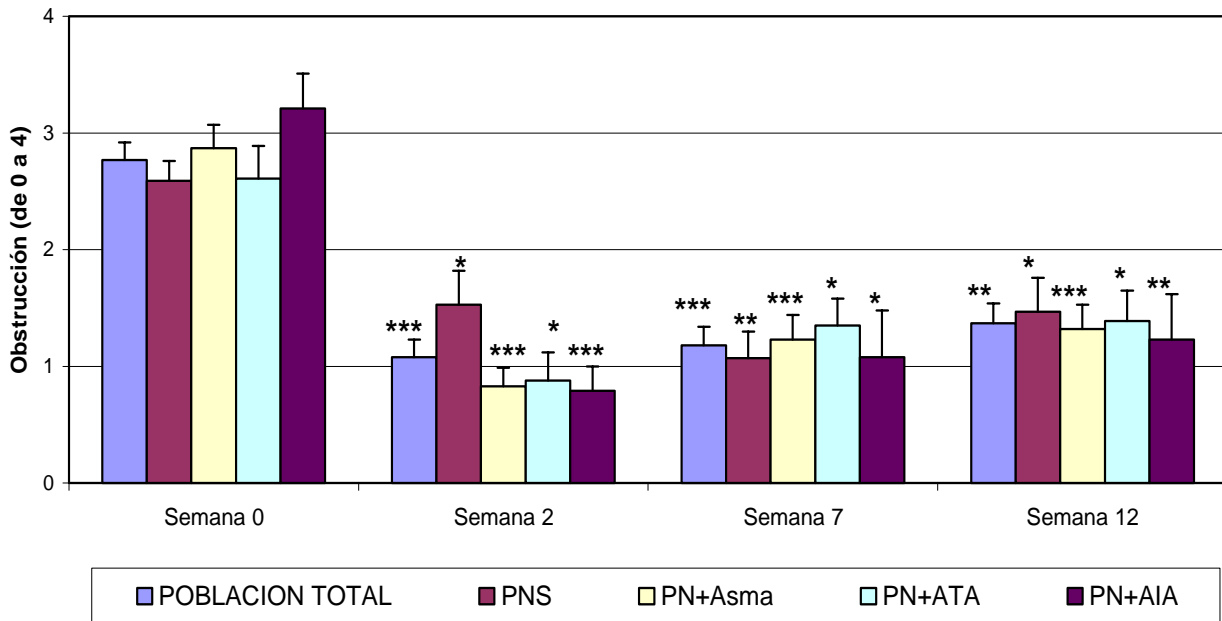


Figura 20. Obstrucción nasal subjetiva (de 0 a 4) evaluada por los pacientes con poliposis nasosinusal. Efecto de los corticoides orales (semana 2) e intranasales (semana 7 y 12) respecto a la semana 0 (sin tratamiento). PNS, poliposis nasosinusal simple (sin asma); PN+Asma, poliposis nasosinusal asociada a asma; PN+ATA, poliposis nasosinusal asociada a asma tolerante al AAS; y PN+AIA, poliposis nasosinusal asociada a asma intolerante el AAS.

Prueba t de Student para la población total y de los rangos de Wilcoxon para los grupos.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Tabla 31. Valores de la obstrucción nasal (de 0 a 4) en los pacientes con poliposis nasosinusal.

	n	Semana 0	n	Semana 2	n	Semana 7	n	Semana 12
Población Total	49	2,8 ± 0,1	48	1,1 ± 0,1	45	1,2 ± 0,2	48	1,4 ± 0,2
PNS	17	2,6 ± 0,2	17	1,5 ± 0,3	15	1,1 ± 0,2	17	1,5 ± 0,3
PN + Asma	32	2,9 ± 0,2	31	0,8 ± 0,2	30	1,2 ± 0,2	31	1,3 ± 0,2
PN + ATA	18	2,6 ± 0,3	17	0,9 ± 0,2	17	1,3 ± 0,2	18	1,4 ± 0,3
PN + AIA	14	3,2 ± 0,3	14	0,4 ± 0,2	13	1,1 ± 0,4	13	1,2 ± 0,4
Controles	10	2,9 ± 0,2	10	2,9 ± 0,3				

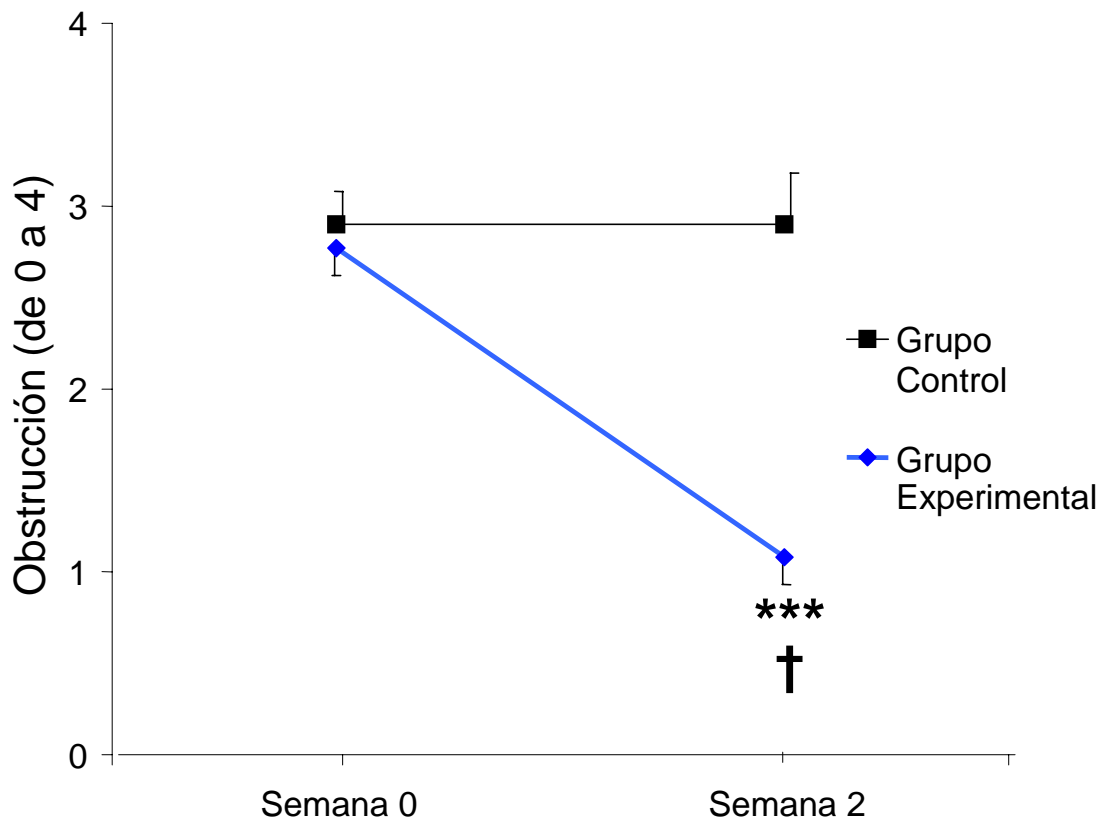


Figura 21. Obstrucción nasal subjetiva (de 0 a 4) evaluada por los pacientes con poliposis nasosinusal. En el grupo experimental (n=49) se observa una mejoría significativa de la obstrucción tras dos semanas de tratamiento con corticoides orales respecto a la semana 0 (sin tratamiento). En el grupo control (n=10) no se observa mejoría del grado de ocupación tras dos semanas sin tratamiento.

Prueba de los rangos de Wilcoxon Semana 2 respecto a semana 0 (** $p < 0,001$).

Prueba U de Mann Whitney para grupo experimental vs grupo control († $p < 0,05$).

2. Ocupación nasal por valoración endoscópica. Mediante visión endoscópica se valoró la ocupación porcentual de la fosa nasal, donde el 0 % representa la ausencia de ocupación bilateral por pólipos y 100% la ocupación completa de ambas fosas nasales. Estudiamos el efecto de los corticoides orales (semana 2) e intranasales (semana 7 y 12) respecto a la semana 0 (sin tratamiento). Dado que en la semana 0 no se observaron diferencias de ocupación según el lado, presentamos la valoración bilateral. Antes de empezar el tratamiento (semana 0) y a lo largo del tratamiento (semanas 2, 7 y 12) no se observan diferencias de la ocupación nasal por el hecho de ser hombre o mujer.

En los pacientes con poliposis nasal (n=49), la ocupación endoscópica mejoró significativamente tras 2 semanas de tratamiento con corticoides orales y después de 7 y 12 semanas de tratamiento con corticoides intranasales (**Fig. 22, Tabla 32**). Esta mejoría se observó en todos los pacientes con poliposis nasosinusal, con y sin asma. En los pacientes con asma la mejoría se observó tanto en los tolerantes como en los intolerantes al AAS. No se observaron diferencias en la mejoría de la ocupación nasal entre el tratamiento con corticoides orales e intranasales, ni en la población total del estudio ni en cada uno de los grupos de pacientes.

Se comparó también la ocupación nasal por endoscopia entre el grupo experimental (n=49) y el grupo control (n=10). A diferencia del grupo experimental (con tratamiento) en el grupo control (sin tratamiento) no se observó mejoría significativa en la ocupación nasal en la semana 2 (**Fig. 23**).

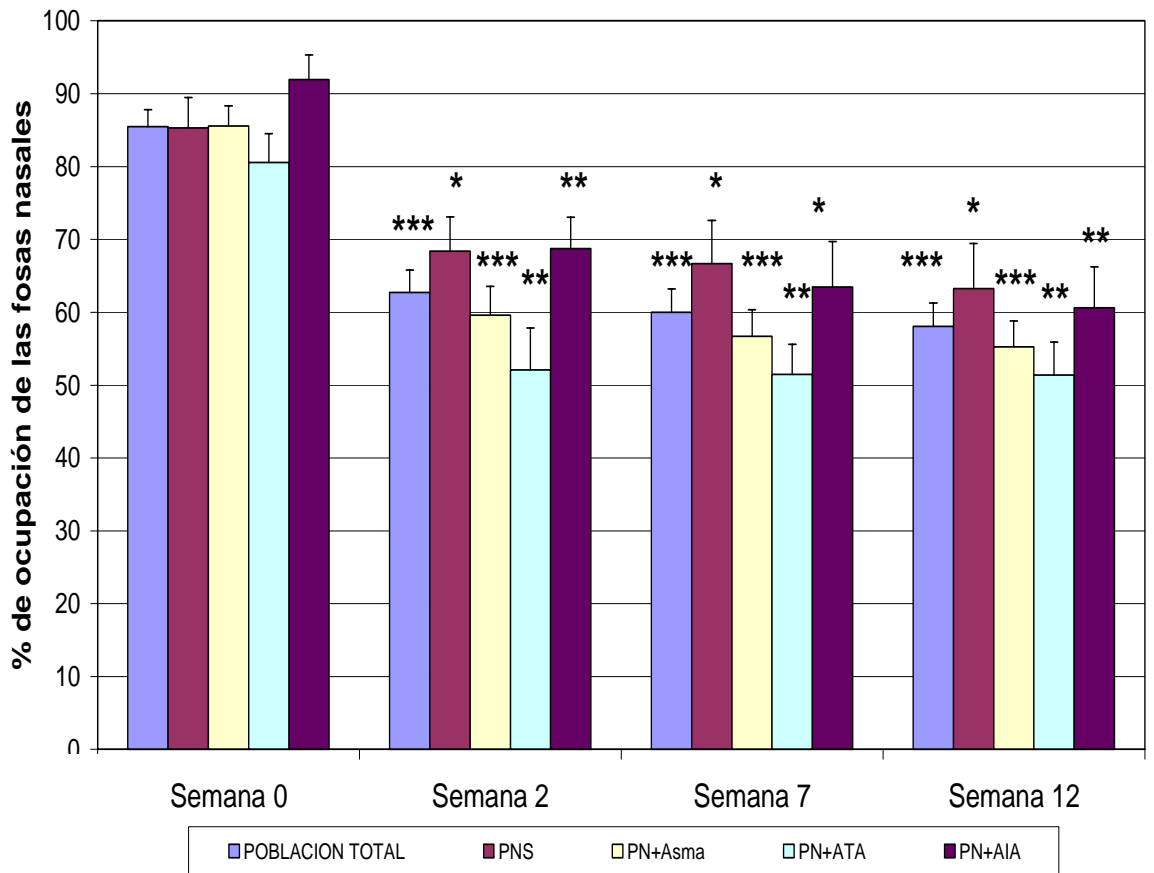
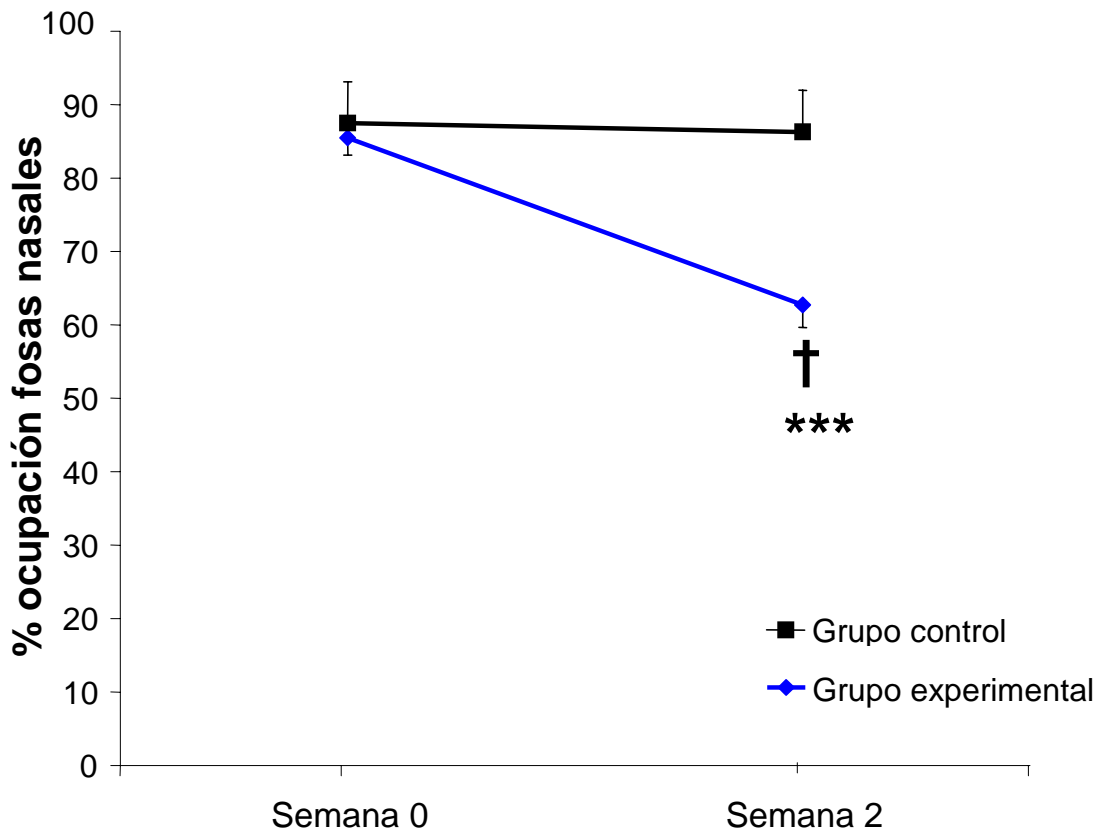


Figura 22. Ocupación de las fosas nasales (de 0 a 100%) evaluada por endoscopia nasal en pacientes con poliposis nasosinusal. Efecto de los corticoides orales (semana 2) e intranasales (semana 7 y 12) respecto a la semana 0 (sin tratamiento). PNS, poliposis nasosinusal simple (sin asma); PN+Asma, poliposis nasosinusal asociada a asma; PN+ATA, poliposis nasosinusal asociada a asma tolerante al AAS; y PN+AIA, poliposis nasosinusal asociada a asma intolerante el AAS.

Prueba t de Student para la población total y de los rangos de Wilcoxon para los grupos (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Tabla 32. Valores de la puntuación endoscópica (de 0% a 100%) en pacientes con poliposis nasosinusal.

	n	Semana 0	n	Semana 2	n	Semana 7	n	Semana 12
Población Total	49	85 ± 2	48	63 ± 3	45	60 ± 3	48	58 ± 3
PNS	17	85 ± 4	17	68 ± 5	15	67 ± 6	17	63 ± 6
PN + Asma	32	85 ± 3	31	60 ± 4	30	57 ± 4	31	55 ± 4
PN + ATA	18	81 ± 4	17	52 ± 6	17	51 ± 4	18	51 ± 4
PN + AIA	14	92 ± 3	14	69 ± 4	13	63 ± 6	13	61 ± 6
Controles	10	87 ± 6	10	86 ± 6				

**Figura 23.** Ocupación de las fosas nasales (de 0 a 100%) evaluada por endoscopia nasal en pacientes con poliposis nasosinusal. En el grupo experimental (n=48) se observa una mejoría significativa de la obstrucción tras dos semanas de tratamiento con corticoides orales respecto a la semana 0 (sin tratamiento). En el grupo control (n=10) no se observa mejoría del grado de ocupación tras dos semanas sin tratamiento.

Prueba de los rangos de Wilcoxon Semana 2 respecto a semana 0 (***) $p < 0,001$.

Prueba U de Mann Whitney para grupo experimental vs grupo control (†) $p < 0,05$.

3. Obstrucción al flujo aéreo evaluada por rinomanometría anterior.

Estudiamos el valor rinomanométrico total en fase inspiratoria a 150 Pascales. Este valor evalúa la obstrucción nasal de una forma objetiva. Cuanto mayor es el valor, menor es la obstrucción al paso del aire. Estudiamos el efecto de los corticoides orales (semana 2) e intranasales (semana 12) respecto a la semana 0 (sin tratamiento). Antes de empezar el tratamiento (semana 0) ni después de los corticoides orales (semana 2) e intranasales (semana 12) se observan diferencias en la ocupación nasal por el hecho de ser hombre o mujer.

En los pacientes con poliposis nasal (n=49), el flujo aéreo nasal mejoró significativamente tras 2 semanas de tratamiento con corticoides orales (**Fig. 24, Tabla 33**). Esta mejoría se observó en todos los pacientes con poliposis nasosinusal, con y sin asma. En los pacientes con asma la mejoría se observó tanto en los tolerantes como en los intolerantes al AAS. Después de 12 semanas de tratamiento con corticoides intranasales se observó mejoría del flujo aéreo en todos los pacientes excepto en los que asocian asma tolerante al AAS, en los que la mejoría no llegó a ser significativa respecto a la semana 0. No se observaron diferencias en la mejoría del flujo aéreo entre el tratamiento con corticoides orales e intranasales, ni en la población total del estudio ni analizando cada uno de los grupos de pacientes.

Se comparó también la mejoría de los valores de rinomanometría anterior entre el grupo experimental (n=44) y el grupo control (n=10). A diferencia del grupo experimental (con tratamiento) en el grupo control (sin tratamiento) no se observó mejoría significativa en el flujo aéreo en la semana 2 (**Fig. 25**).

Tabla 33. Valores de rinomanometría anterior en pacientes con poliposis nasosinusal.

	n	Semana 0	n	Semana 2	n	Semana 12
Población Total	44	294 ± 42	44	580 ± 37	45	533 ± 33
PNS	15	243 ± 67	16	509 ± 75	16	498 ± 67
PN + Asma	29	321 ± 54	28	620 ± 38	29	552 ± 36
PN + ATA	17	415 ± 72	17	602 ± 55	18	526 ± 46
PN + AIA	12	187 ± 65	11	649 ± 50	11	596 ± 58
Controles	7	393 ± 109	10	351 ± 83		

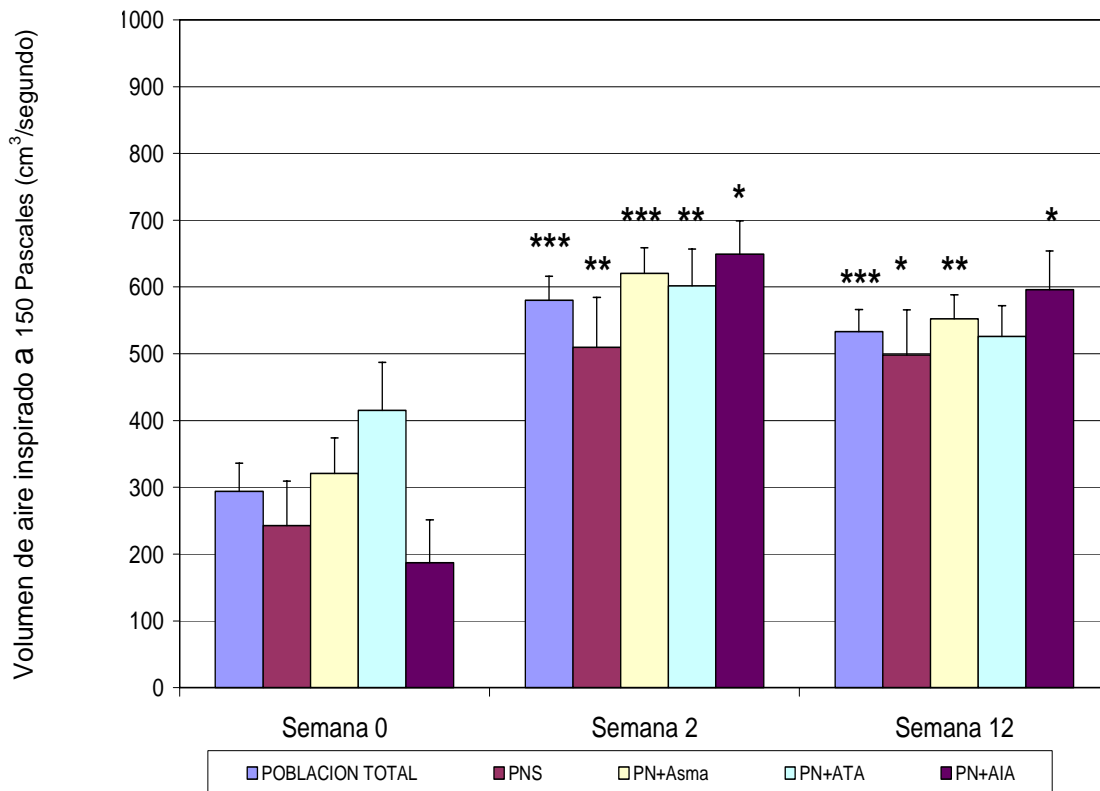


Figura 24. Obstrucción al flujo aéreo evaluada por rinomanometría anterior en pacientes con poliposis nasosinusal. Efecto de los corticoides orales (semana 2) e intranasales (semana 12) respecto a la semana 0 (sin tratamiento). PNS, poliposis nasosinusal simple (sin asma); PN+Asma, poliposis nasosinusal asociada a asma; PN+ATA, poliposis nasosinusal asociada a asma tolerante al AAS; y PN+AIA, poliposis nasosinusal asociada a asma intolerante el AAS.

Prueba t de Student para la población total y prueba de los rangos de Wilcoxon para los grupos (* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001).

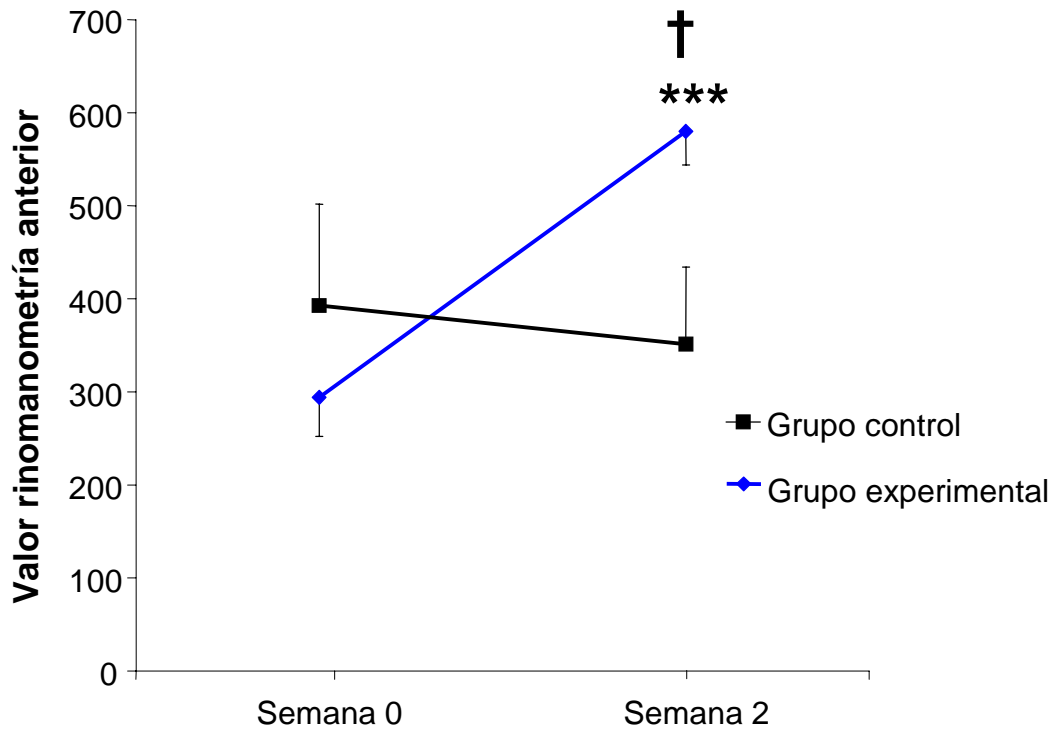


Figura 25. Obstrucción al flujo aéreo evaluada por rinomanometría anterior en pacientes con poliposis nasosinusal. En el grupo experimental (n=44) se observa una mejoría significativa de la obstrucción tras dos semanas de tratamiento con corticoides orales respecto a la semana 0 (sin tratamiento). En el grupo control (n=10) no se observa mejoría del grado de ocupación tras dos semanas sin tratamiento. Prueba de los rangos de Wilcoxon Semana 2 respecto a semana 0 (*** $p < 0,001$). Prueba U de Mann Whitney para el grupo experimental vs el grupo control († $p < 0,05$).

4. Síntomas nasales. Estudiamos de forma conjunta los síntomas nasales de hidrorrea, estornudos y prurito. Esta valoración conjunta de síntomas subjetivos oscila de 0 a 9, donde 0 es la ausencia de síntomas y 9 su máxima presencia. Se evaluó el efecto de los corticoides orales (semana 2) e intranasales (semana 7 y 12) respecto a la semana 0 (sin tratamiento).

En la población total no apreciamos diferencias por pertenecer a uno u otro sexo en ninguna de las evaluaciones de los síntomas nasales (semanas 0, 2, 7 y 12). Los síntomas nasales mejoraron con valores estadísticamente significativos, tanto tras dos semanas de tratamiento con corticoides orales como después de 7 ó 12 semanas de tratamiento con corticoides intranasales (**Fig. 26, Tabla 34**). Esta mejoría se observó en todos los pacientes con poliposis nasosinusal, excepto en la semana 7 para los pacientes que asocian asma.

Finalmente no se observaron diferencias significativas en la mejoría de la obstrucción nasal entre la respuesta al tratamiento con corticoides orales o intranasales en cada uno de los grupos y en la población total.

Se compararon también los síntomas nasales subjetivos entre el grupo de estudio (n=48) y el grupo control (n=10). A diferencia del grupo experimental (con tratamiento) en el grupo control (sin tratamiento) no se observó mejoría significativa en el flujo aéreo en la semana 2 (**Fig. 27**).

Tabla 34. Puntuación de los síntomas nasales (de 0 a 9) en pacientes con poliposis nasosinusal.

	n	Semana 0	n	Semana 2	n	Semana 7	n	Semana 12
Población Total	49	4,7 ± 0,3	48	1,6 ± 0,3	45	2,5 ± 0,4	48	2,1 ± 0,3
PNS	17	4,6 ± 0,5	17	1,8 ± 0,4	15	1,5 ± 0,4	17	2,1 ± 0,3
PN + Asma	32	4,7 ± 0,4	31	1,5 ± 0,4	30	2,9 ± 0,6	31	2,1 ± 0,4
PN + ATA	18	4,3 ± 0,6	17	1,3 ± 0,4	17	2,1 ± 0,6	18	2,0 ± 0,5
PN + AIA	14	5,2 ± 0,7	14	1,7 ± 0,7	13	4,0 ± 1,0	13	2,2 ± 0,6
Controles	10	4,8 ± 1,0	10	4,8 ± 0,7				

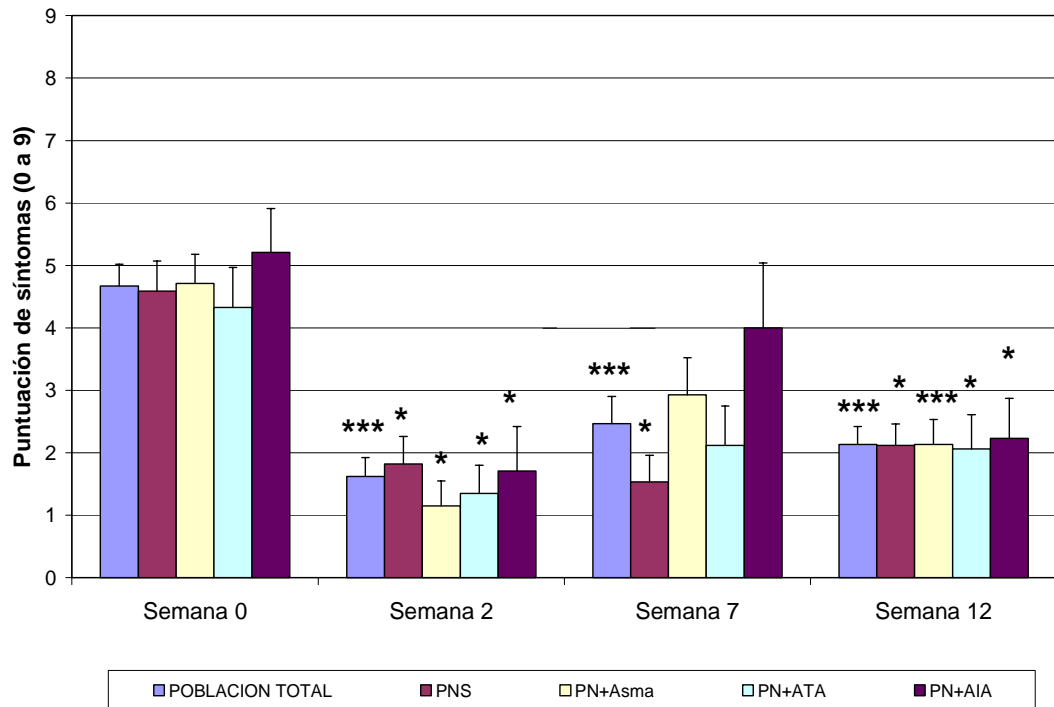


Figura 26. Síntomas nasales (de 0 a 9) evaluada por los pacientes con poliposis nasosinusal. Efecto de los corticoides orales (semana 2) e intranasales (semana 7 y 12) respecto a la semana 0 (sin tratamiento). PNS, poliposis nasosinusal simple (sin asma); PN+Asma, poliposis nasosinusal asociada a asma; PN+ATA, poliposis nasosinusal asociada a asma tolerante al AAS; y PN+AIA, poliposis nasosinusal asociada a asma intolerante el AAS.

Prueba t de Student para la población total y prueba de los rangos de Wilcoxon para los grupos (* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$).

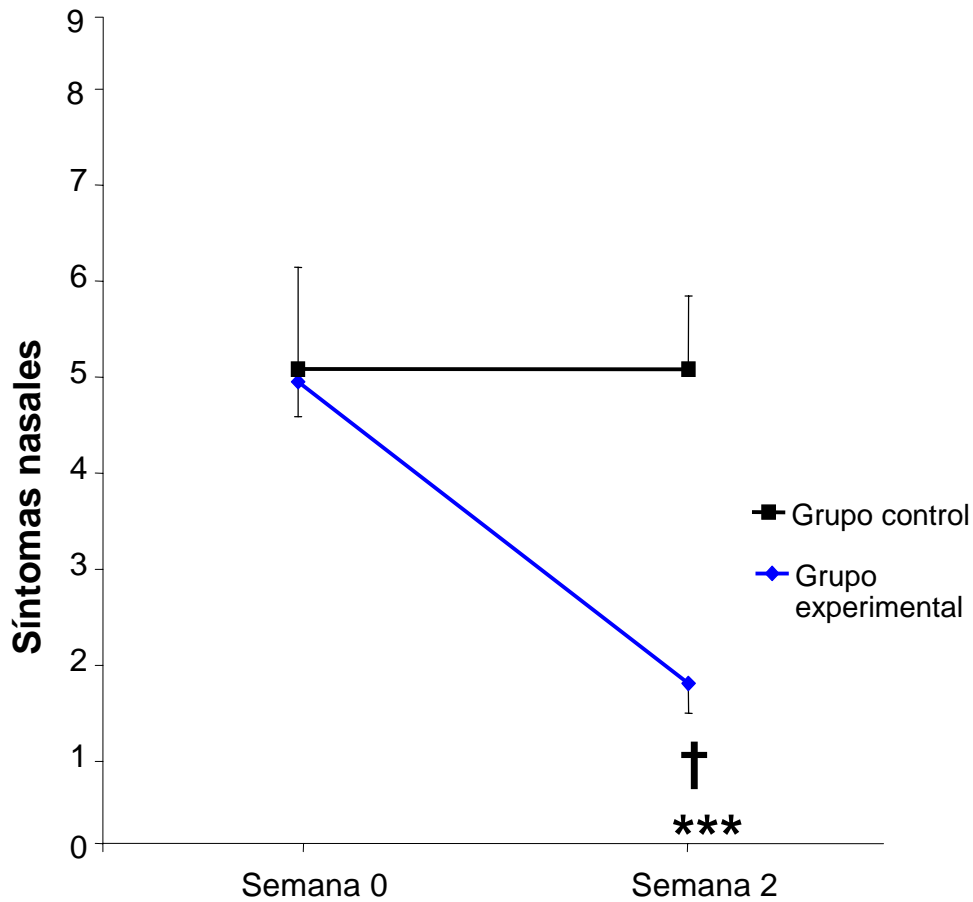


Figura 27. Síntomas nasales (de 0 a 9) evaluados por los pacientes con poliposis nasosinusal. En el grupo experimental (n=48) se observa una mejoría significativa de los síntomas nasales tras dos semanas de tratamiento con corticoides orales respecto a la semana 0 (sin tratamiento). En el grupo control (n=10) no se observa mejoría en la puntuación de los síntomas nasales tras dos semanas sin tratamiento.

Prueba de los rangos de Wilcoxon Semana 2 respecto a semana 0 (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Prueba U de Mann Whitney para el grupo experimental vs grupo control († $p < 0,05$).

5. Olfatometría (detección). Estudiamos la detección de 20 olores en pacientes con poliposis nasosinusal y sobre esta detección el efecto de los corticoides orales (semana 2) e intranasales (semana 12) respecto a la semana 0 (sin tratamiento). El 0% representa la incapacidad de detectar cualquiera de los 20 aromas testados y el 100% la detección de todos ellos. En todos los pacientes con poliposis nasosinusal, antes de empezar el tratamiento (semana 0) y a lo largo de todo el estudio (semanas 2 y 12) no se observan diferencias en la detección por el hecho de ser hombre o mujer.

En los pacientes con poliposis nasal (n=49), la detección mejoró significativamente tras 2 semanas de tratamiento con corticoides orales (**Fig. 28, Tabla 35**). Esta mejoría fue significativa en los pacientes con poliposis nasosinusal con asma, pero en los que no asocian asma no llegó a ser significativa. En los pacientes con asma la mejoría se observó en los tolerantes pero en los intolerantes al AAS no llegó a ser significativa.

Después de 12 semanas de tratamiento con corticoides intranasales se observó mejoría en la detección de olores en todos los pacientes (n=48), pero no en el análisis de los grupos con y sin asma.

La población total del estudio mejora su capacidad de detección tras el tratamiento con corticoides intranasales respecto a la situación previa al tratamiento. Esta mejoría es significativamente menor a los valores de detección después del tratamiento con corticoides orales.

Se comparó también la mejoría en la detección entre el grupo experimental (n=49) y el grupo control (n=10). A diferencia del grupo experimental (con tratamiento) en el grupo control (sin tratamiento) no se observó mejoría significativa en la detección de olores en la semana 2 (**Fig. 29**).

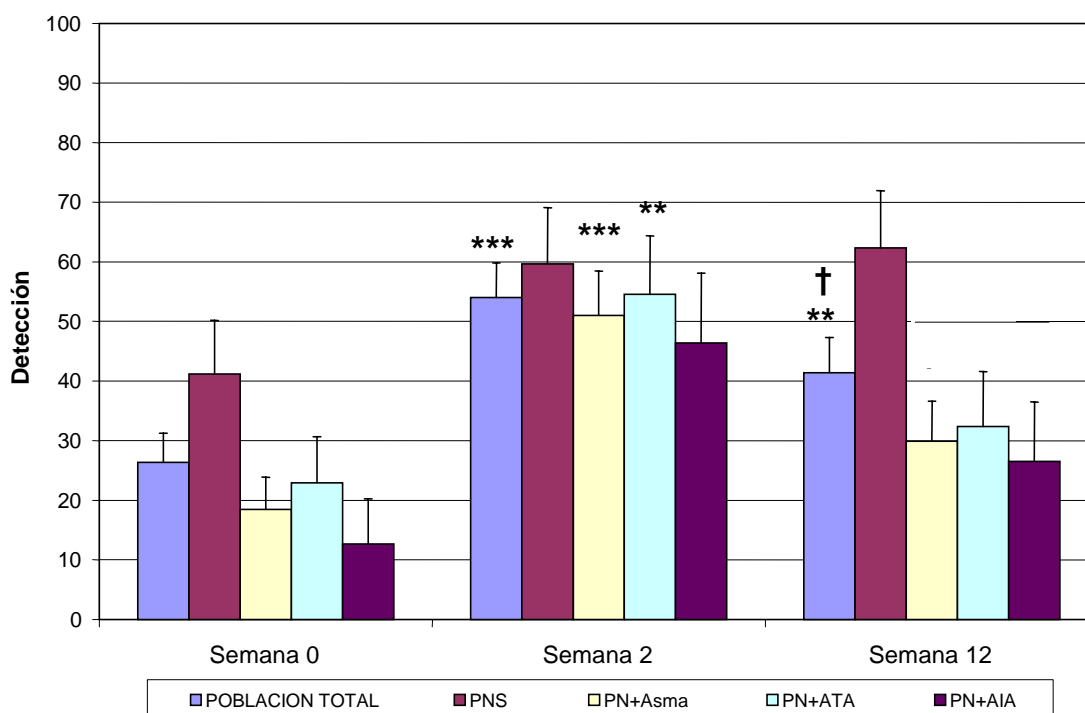


Figura 28. Detección (de 0% a 100%) en pacientes con poliposis nasosinusal. Efecto de los corticoides orales (semana 2) e intranasales (semana 12) respecto a la semana 0 (sin tratamiento). PNS, poliposis nasosinusal simple (sin asma); PN+Asma, poliposis nasosinusal asociada a asma; PN+ATA, poliposis nasosinusal asociada a asma tolerante al AAS; y PN+AIA, poliposis nasosinusal asociada a asma intolerante el AAS. Prueba t de Student para la población total y prueba de los rangos de Wilcoxon para los grupos (** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$), († $p < 0,05$, semana 12 vs semana 2).

Tabla 35. Valores de detección olfativa (de 0% a 100%) en los pacientes con poliposis nasosinusal.

	n	Semana 0	n	Semana 2	n	Semana 12
Población Total	49	26 ± 5	49	54 ± 6	48	41 ± 6
PNS	17	41 ± 9	17	60 ± 9	17	62 ± 10
PN + Asma	32	18 ± 5	32	51 ± 7	31	30 ± 7
PN + ATA	18	23 ± 8	18	55 ± 10	18	32 ± 9
PN + AIA	14	13 ± 8	14	46 ± 12	13	26 ± 10
Controles	10	27 ± 9	10	22 ± 6		

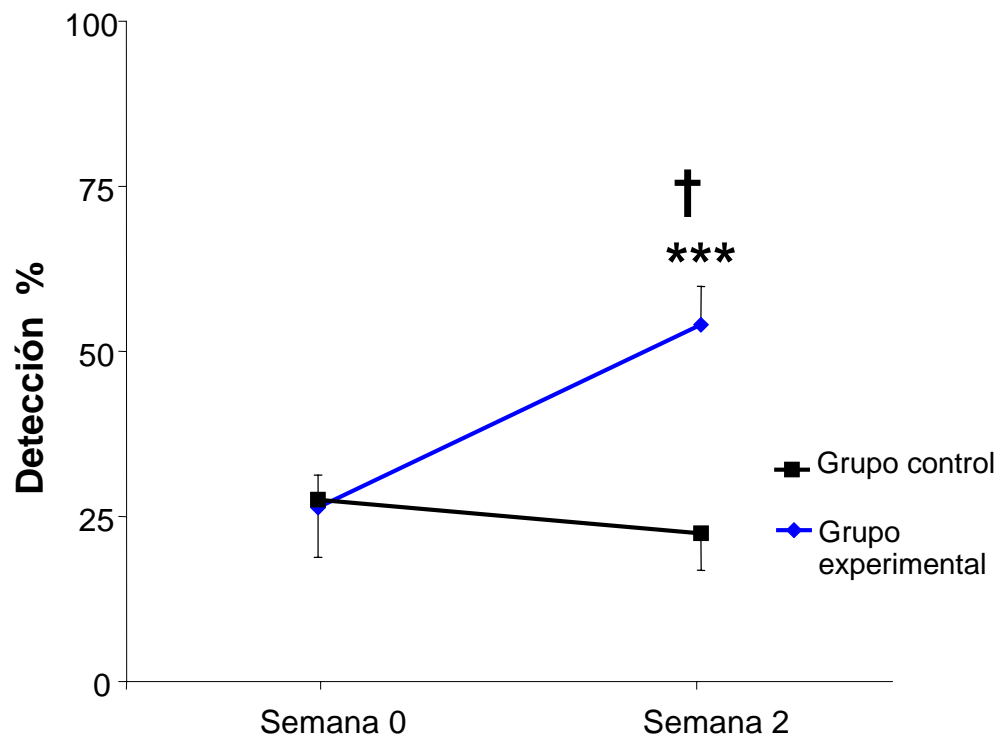


Figura 29. Detección de olores (de 0% a 100%) en pacientes con poliposis nasosinusal. En el grupo experimental (n=49) se observa una mejoría significativa de la detección olfativa tras dos semanas de tratamiento con corticoides orales respecto a la semana 0 (sin tratamiento). En el grupo control (n=10) no se observa mejoría de la detección de olores tras dos semanas sin tratamiento. Prueba de los rangos de Wilcoxon semana 2 respecto a semana 0 (** $p < 0,001$). Prueba U de Mann Whitney para el grupo experimental vs grupo control († $p < 0,05$).

6. Ocupación de los senos paranasales por tomografía computerizada (TC). Se evaluó según la puntuación de 0 (sin ocupación de los senos en la tomografía) a 24 (ocupación de todos los senos en la tomografía). Estudiamos el efecto del tratamiento con corticoides orales durante dos semanas y corticoides intranasales durante doce semanas en 23 pacientes. Antes de iniciar el tratamiento se estudiaron 30 pacientes. Antes de empezar el tratamiento (semana 0) y al finalizarlo (semana 12) no observamos diferencias en la ocupación tomográfica por el hecho de ser hombre o mujer.

En los pacientes con poliposis nasosinusal (n=23) la ocupación mejoró significativamente tras doce semanas de tratamiento con corticoides orales e intranasales (**Fig. 30, Tabla 36**). Esta mejoría también se observó en los pacientes con poliposis nasosinusal sin asma. Los pacientes que asocian poliposis y asma, ya sea tolerante o intolerante, presentaron valores muy cercanos a la significación.

Para la evaluación tomográfica no disponemos de grupo control dado que la TC se realizaba a las doce semanas de tratamiento.

Tabla 36. Valores de la puntuación tomográfica (de 0 a 24) en pacientes con poliposis nasosinusal.

	n	Semana 0	n	Semana 12
POBLACION TOTAL	30	18,0 ± 0,8	23	15,4 ± 1,0
PNS	11	17,4 ± 1,4	10	15,5 ± 1,7
PN + Asma	19	18,4 ± 0,9	13	15,4 ± 1,4
PN + ATA	11	17,1 ± 1,2	9	14,7 ± 1,7
PN + AIA	8	20,1 ± 1,2	4	17,0 ± 2,4

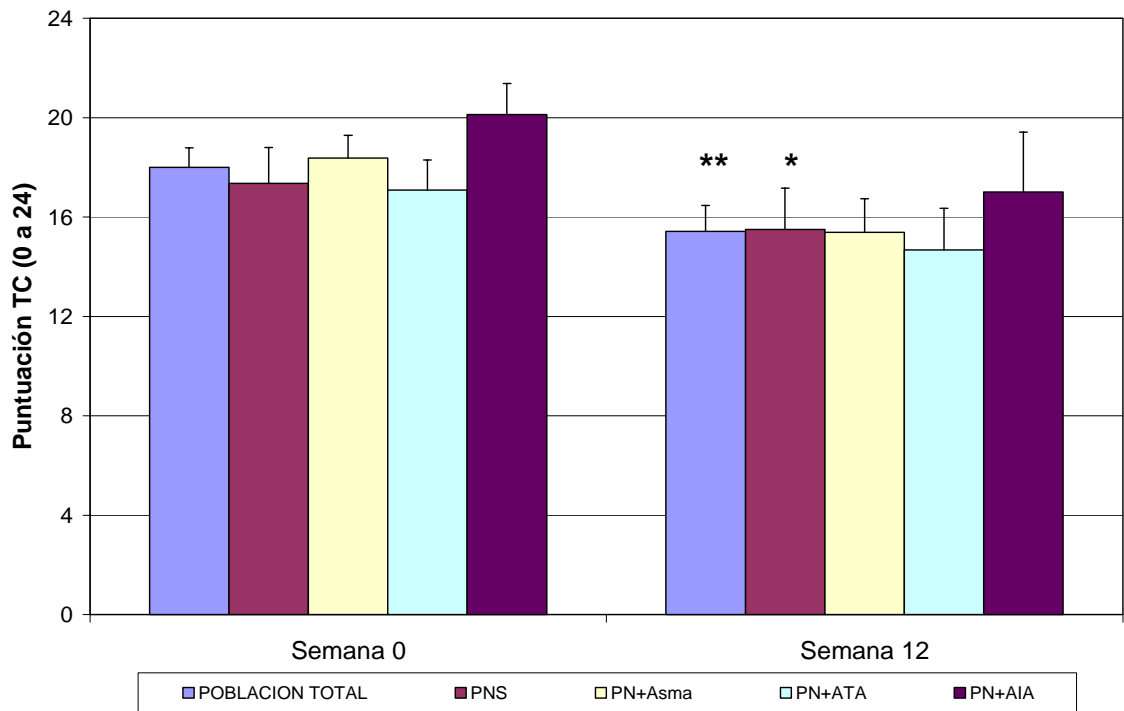


Figura 30. Valores de la puntuación tomográfica (de 0 a 24) en pacientes con poliposis nasosinusal. Efecto de los corticoides orales e intranasales (semana 12) respecto a la semana 0 (sin tratamiento). PNS, poliposis nasosinusal simple (sin asma); PN+Asma, poliposis nasosinusal asociada a asma; PN+ATA, poliposis nasosinusal asociada a asma tolerante al AAS; y PN+AIA, poliposis nasosinusal asociada a asma intolerante el AAS. Prueba t de Student para la población total y prueba de los rangos de Wilcoxon para los grupos (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

7. Expresión del gen de la ciclooxigenasa-1 (Cox-1). Se evaluó la expresión del gen en 10^6 moléculas de ADNc por cada microgramo de ARNtotal. Estudiamos el efecto de los corticoides orales (semana 2) e intranasales (semana 12) respecto a la semana 0 (sin tratamiento). En las semanas 0, 2 y 12 no se observan diferencias en la expresión del gen de Cox-1 por el hecho de ser hombre o mujer.

En los pacientes con poliposis nasal la expresión del gen de Cox-1 disminuyó pero no de forma significativa tras 2 semanas de tratamiento con corticoides orales y 12 semanas de tratamiento con corticoides intranasales (**Fig. 31, Tabla 37**). Esto se observó en todos los pacientes con poliposis nasosinusal, con y sin asma y con y sin intolerancia al AAS.

Se comparó también la variación en la expresión del gen de Cox-1 entre el grupo experimental (n=37) y el grupo control (n=9). Ni en el grupo experimental (con tratamiento) ni en el grupo control (sin tratamiento) se observaron diferencias significativas en los niveles de expresión de Cox-1 (**Fig. 32**).

Tabla 37. Valores de expresión del gen de Cox-1 en pacientes con poliposis nasosinusal.

	n	Semana 0	n	Semana 2	n	Semana 12
POBLACION TOTAL	39	4,2 ± 0,4	37	3,4 ± 0,3	36	3,3 ± 0,5
PNS	14	4,2 ± 0,7	14	3,4 ± 0,6	13	3,6 ± 1
PN + Asma	25	4,2 ± 0,5	23	3,5 ± 0,4	23	3,2 ± 0,6
PN + ATA	12	4,9 ± 0,6	11	3,5 ± 0,8	11	3,3 ± 0,8
PN + AIA	13	3,6 ± 0,8	12	3,5 ± 0,5	12	3,1 ± 0,9
Controles	8	4,7 ± 1,4	9	4,7 ± 0,9		

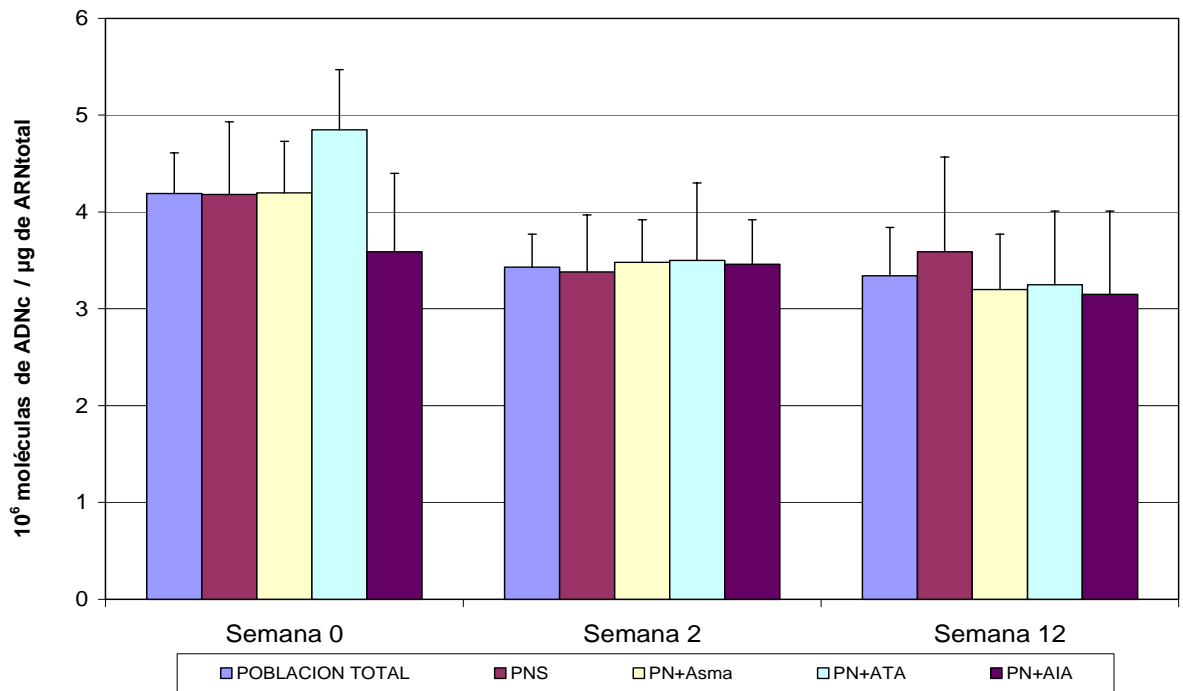


Figura 31. Expresión del gen de Cox-1 en pacientes con poliposis nasosinusal. Efecto de los corticoides orales (semana 2) e intranasales (semana 12) respecto a la semana 0 (sin tratamiento). PNS, poliposis nasosinusal simple (sin asma); PN+Asma, poliposis nasosinusal asociada a asma; PN+ATA, poliposis nasosinusal asociada a asma tolerante al AAS; y PN+AIA, poliposis nasosinusal asociada a asma intolerante el AAS. Prueba t de Student para la población total y prueba de los rangos de Wilcoxon para los grupos.

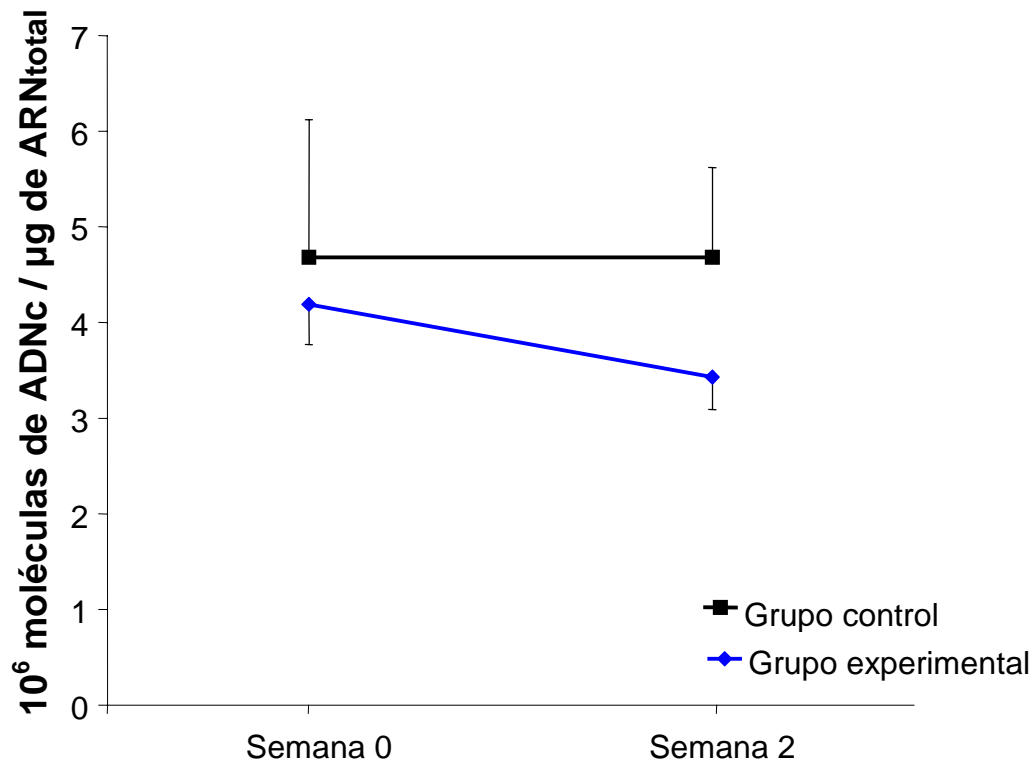


Figura 36. Expresión del gen de Cox-1 en pacientes con poliposis nasosinusal. En el grupo experimental (n=37) y en el grupo control (n=9) no se observan cambios significativos en la expresión del gen de Cox-1 tras dos semanas con y sin tratamiento respectivamente.

Prueba de los rangos de Wilcoxon, semana 2 respecto a semana 0.

Prueba U de Mann Whitney para el grupo experimental vs grupo control.

8. Expresión del gen de la ciclooxigenasa-2 (Cox-2). Se evaluó la expresión del gen en 10^6 moléculas de ADNc por cada microgramo de ARN_{total}. Estudiamos el efecto de los corticoides orales (semana 2) e intranasales (semana 12) respecto a la semana 0 (sin tratamiento). En las semanas 0, 2 y 12 no se observan diferencias en la expresión del gen de Cox-2 por el hecho de ser hombre o mujer.

En los pacientes con poliposis nasal (n=41), la expresión del gen de Cox-2 aumentó significativamente tras 2 semanas de tratamiento con corticoides orales (**Fig. 33, Tabla 38**). Este aumento se observó en todos los pacientes con poliposis nasosinusal, con y sin asma. En los asmáticos este aumento se observó en los pacientes tolerantes, pero no fue significativo en los intolerantes al AAS.

Después de 12 semanas de tratamiento con corticoides intranasales los valores de expresión del gen de Cox-2 volvieron a disminuir en los pacientes con poliposis nasosinusal (n= 38), con y sin asma.

En los pacientes que asocian poliposis nasosinusal y asma hay una disminución significativa en la expresión del gen de Cox-2 después del tratamiento con corticoides intranasales (semana 12) respecto a su expresión después del tratamiento con corticoides orales (semana 2).

Comparamos también la expresión del gen de Cox-2 entre el grupo experimental (n=41) y el grupo control (n=10). A diferencia del grupo experimental (con tratamiento) en el grupo control (sin tratamiento) no se observaron variaciones significativas en la semana 2 (**Fig. 34**).

Tabla 38. Valores de expresión del gen de Cox-2 en pacientes con poliposis nasosinusal.

	n	Semana 0	n	Semana 2	n	Semana 12
POBLACION TOTAL	42	0,28 ± 0,04	41	0,59 ± 0,09	38	0,41 ± 0,06
PNS	15	0,35 ± 0,07	15	0,78 ± 0,20	14	0,56 ± 0,11
PN + Asma	27	0,24 ± 0,43	26	0,49 ± 0,07	24	0,33 ± 0,07
PN + ATA	13	0,21 ± 0,04	12	0,53 ± 0,10	12	0,36 ± 0,09
PN + AIA	14	0,26 ± 0,07	14	0,45 ± 0,10	12	0,29 ± 0,10
Controles	9	0,46 ± 0,13	10	0,38 ± 0,10		

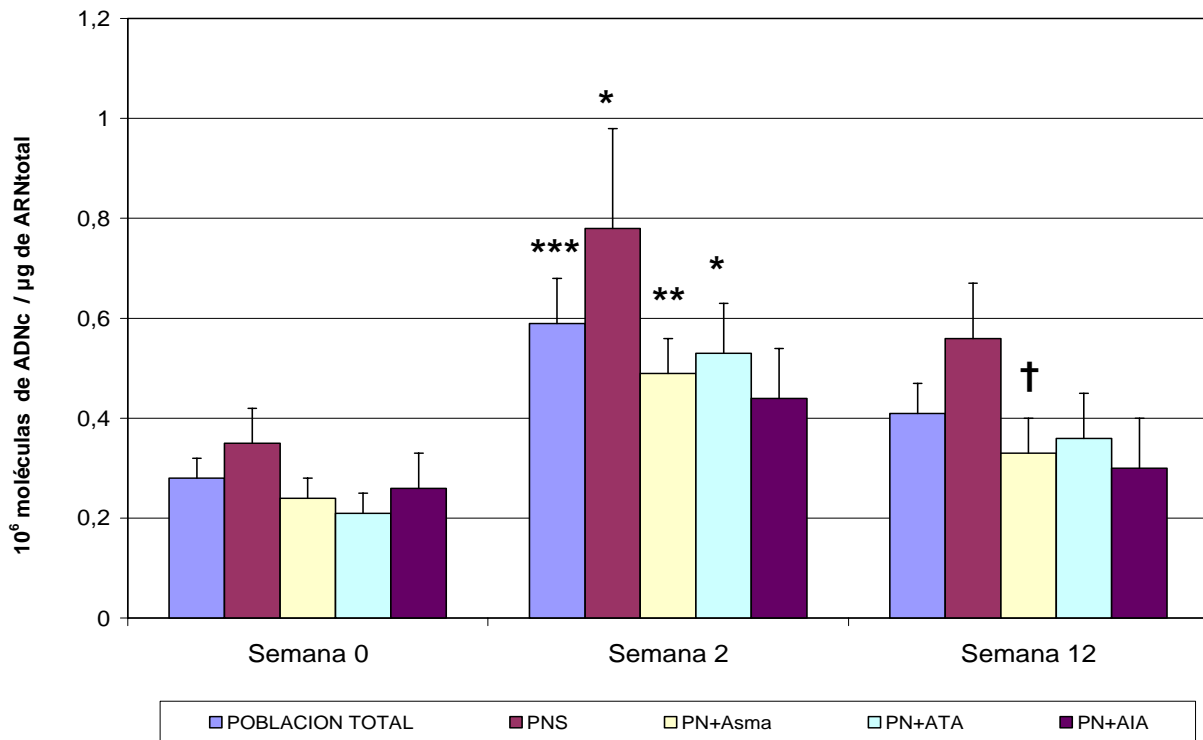


Figura 33. Expresión del gen de Cox-2 en pacientes con poliposis nasosinusal. Efecto de los corticoides orales (semana 2) e intranasales (semana 12) respecto a la semana 0 (sin tratamiento). PNS, poliposis nasosinusal simple (sin asma); PN+Asma, poliposis nasosinusal asociada a asma; PN+ATA, poliposis nasosinusal asociada a asma tolerante al AAS; y PN+AIA, poliposis nasosinusal asociada a asma intolerante el AAS. Prueba t de Student para la población total y prueba de los rangos de Wilcoxon para los grupos, (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$), († $p < 0,05$, semana 12 vs semana 2).

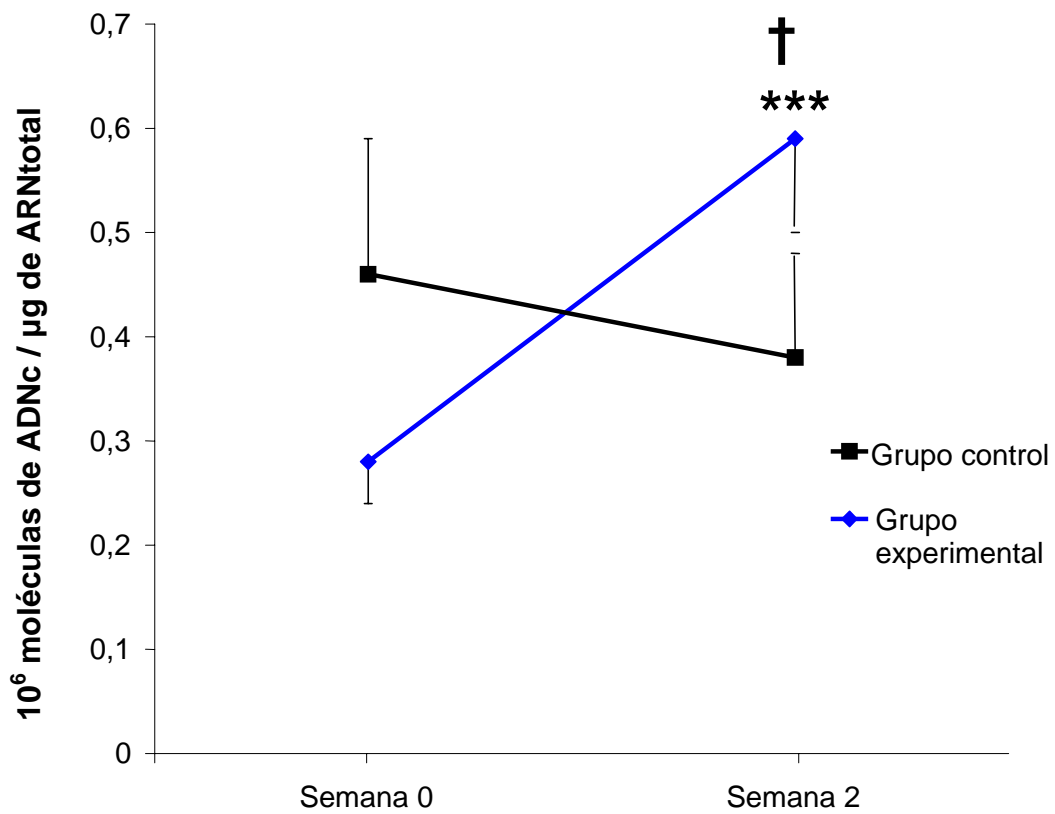


Figura 34. Expresión del gen de Cox-2 en pacientes con poliposis nasosinusal. En el grupo experimental (n=41) se observa un aumento significativo de la expresión del gen tras dos semanas de tratamiento con corticoides orales respecto a la semana 0 (sin tratamiento). En el grupo control (n=10) no se observan cambios en la expresión del gen tras dos semanas sin tratamiento.

Prueba de los rangos de Wilcoxon semana 2 respecto a semana 0 (**p<0,001).

Prueba U de Mann Whitney para el grupo experimental vs grupo control († p<0,05).

E. Comparación entre grupos.

1. Comparación entre poliposis nasosinusal con y sin asma. Los pacientes con poliposis nasosinusal sin asma (PNS), mantienen de manera estadísticamente significativa la mejoría de su olfato después de 12 semanas de tratamiento con corticoides orales e intranasales cuando lo comparamos con los pacientes que asocian asma ($p=0,019$) (**Fig. 35**) y con los pacientes que asocian asma intolerante al AAS ($p=0,04$) (**Fig. 36**).

También observamos en la semana 12 que los pacientes con poliposis nasosinusal sin asma tienen niveles de expresión para el gen de la Cox-2 significativamente superiores ($p=0,029$) respecto a los pacientes con poliposis nasosinusal y asma (**Fig. 37**).

Para el resto de variables (obstrucción nasal subjetiva, síntomas nasales, ocupación nasal por endoscopia, obstrucción al flujo aéreo por rinomanometría, puntuación del TC y expresión del gen de Cox-1) no observamos diferencias por asociarse o no asma a la poliposis nasal. Sin embargo para los valores de detección olfativa previos al tratamiento (semana 0) se aprecia una tendencia a la disminución de la detección cuando se asocia asma a la poliposis nasosinusal.

2. Comparación entre poliposis nasosinusal con asma tolerante e intolerante al AAS. No existen diferencias en ninguna de las variables estudiadas. Para los valores de detección olfativa previos al tratamiento (semana 0) se aprecia también en este caso una tendencia a la disminución de la detección cuando al asma se le asocia intolerancia a la AAS.

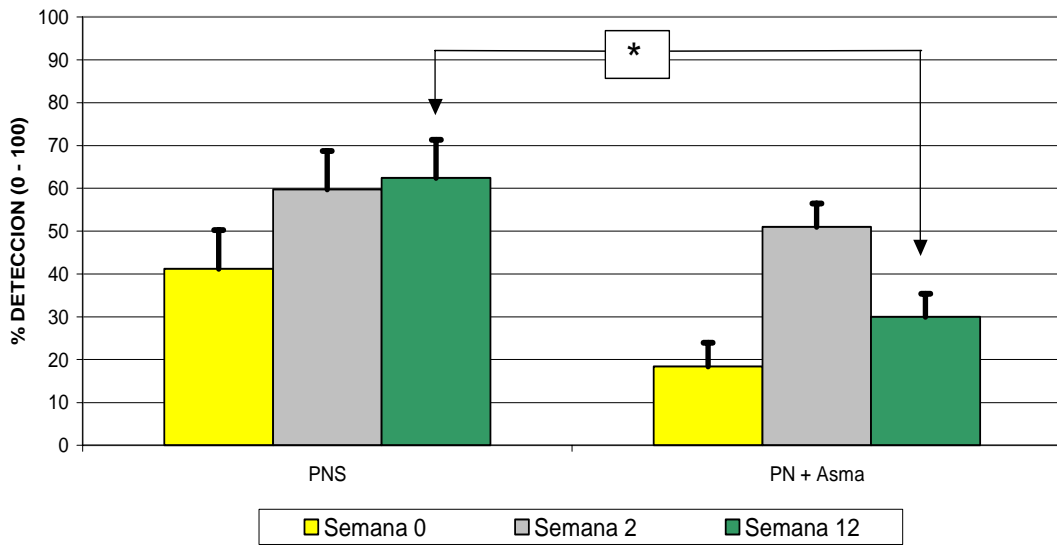


Figura 35. Detección (de 0% a 100%) en pacientes con poliposis nasal con y sin asma. Diferencias en la respuesta al tratamiento con corticoides orales (semana 2) e intranasales (semana 12). PNS, poliposis nasosinusal simple; PN+Asma, poliposis nasosinusal asociada a asma. Prueba U de Mann Whitney (* $p < 0,05$).

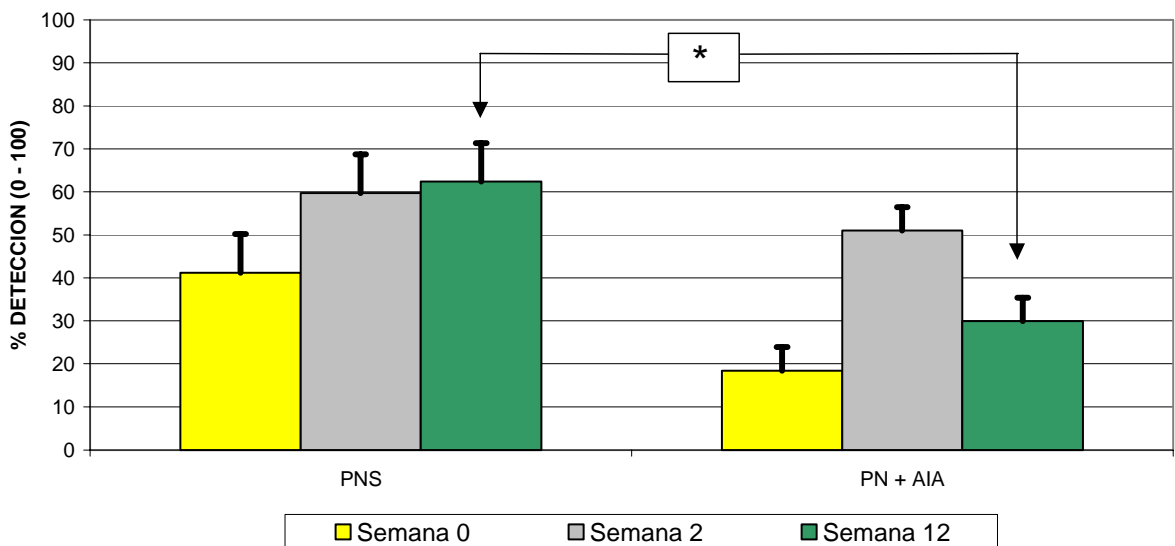


Figura 36. Detección (de 0% a 100%) en pacientes con poliposis nasal sin asma y con asma intolerante al AAS. Diferencias en la respuesta al tratamiento con corticoides orales (semana 2) e intranasales (semana 12). PNS, poliposis nasosinusal simple; PN+AIA, poliposis nasosinusal asociada a asma intolerante al AAS. Prueba U de Mann Whitney (* $p < 0,05$).

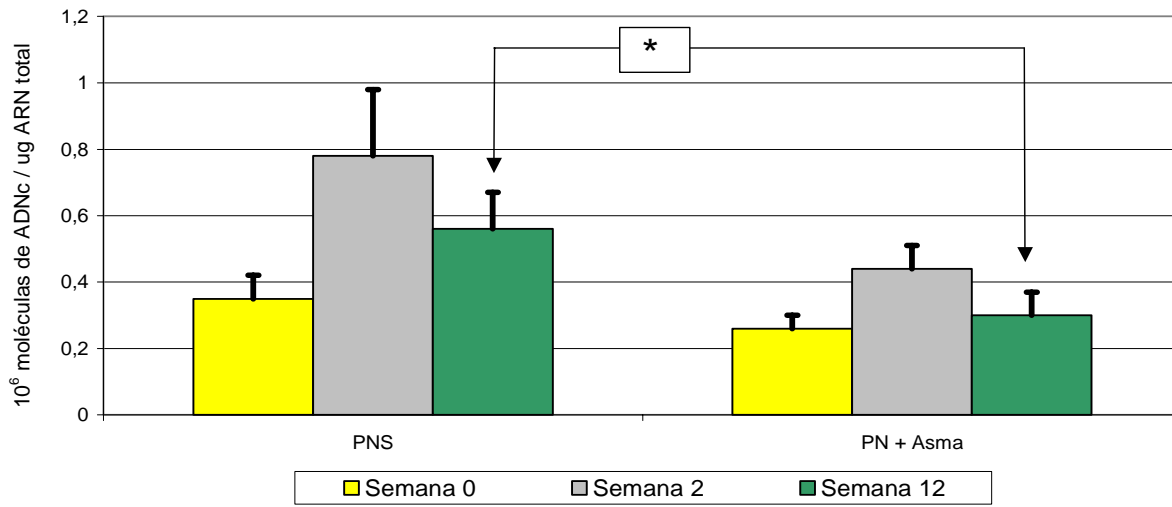


Figura 37. Expresión del gen de Cox-2 en pacientes con poliposis nasosinusal con y sin asma. Diferencias en la respuesta al tratamiento con corticoides orales (semana 2) e intranasales (semana 12). PNS, poliposis nasosinusal simple; PN+Asma, poliposis nasosinusal asociada a asma. Prueba U de Mann Whitney (* $p < 0,05$)

F. Correlación de variables.

Estudiamos la correlación entre las variables para toda la población (prueba de Pearson) y para cada uno de los grupos (prueba de Spearman) antes del tratamiento (semana 0), después del tratamiento con corticoides orales (semana 2) y después del tratamiento con corticoides intranasales (semana 7 y 12).

1. Correlaciones en pacientes con poliposis nasosinusal antes del tratamiento con corticoides (semana 0).

1.a. Correlaciones para todo el grupo experimental (Tabla 39). De todas ellas, destacan:

- A medida que aumenta la ocupación endoscópica, el valor de la rinomanometría disminuye (mayor obstrucción).
- A mayor ocupación endoscópica, mayor es la puntuación en la ocupación tomográfica.
- Conforme va disminuyendo el valor de la rinomanometría (menor obstrucción), la puntuación de la ocupación tomográfica es mayor.
- A menor detección por olfatometría, mayor es la puntuación de la ocupación tomográfica.
- A medida que aumenta la obstrucción nasal subjetiva, la expresión del gen de Cox-2 es mayor.

Todas ellas también están presentes, para la población general al final del tratamiento con corticoides orales e intranasales.

1.b. Correlaciones para cada uno de los grupos (Tabla 40). De todas ellas, destacan:

- En pacientes con PNS, cuando la detección por olfatometría empeora el valor de la rinomanometría disminuye (mayor obstrucción).
- En pacientes con PN+Asma, cuando la obstrucción nasal subjetiva aumenta, la ocupación endoscópica aumenta.

Tabla 39. Correlaciones significativas (Pearson) en la semana 0 para la población total.

Par de Variables	n	p	Valor r
Obstrucción nasal subjetiva / Ocupación por endoscopia nasal	49	0,001	r = 0,556
Ocupación por Endoscopia nasal / Valor de la Rinomanometría	44	0,001	r = - 0,470
Ocupación por Endoscopia nasal / Puntuación TC	30	0,004	r = 0,506
Rinomanometría / Puntuación TC	27	0,015	r = - 0,462
Detección olfativa / Puntuación TC	30	0,001	r = - 0,564
Expresión del gen de Cox-2 / obstrucción nasal subjetiva	42	0,01	r = - 0,391

Tabla 40. Correlaciones significativas (Spearman) de las variables en los diferentes grupos en la semana 0.

Grupo	Par de Variables	n	p	Valor rho
PNS	Valor de la Rinomanometría / Detección	15	0,006	0,672
PN + Asma	Ocupación por Endoscopia nasal /Obstrucción nasal subjetiva	32	0,001	0,679
	Ocupación por Endoscopia nasal / Valor de la Rinomanometría	29	0,014	-0,450
	Valor de la Rinomanometría / Obstrucción nasal subjetiva	29	0,021	-0,427
	Detección olfativa / Obstrucción nasal subjetiva	32	0,042	-0,361
	Detección olfativa / Puntuación TC	19	0,016	-0,544
	Expresión del gen de Cox-2 / Expresión del gen de Cox-1	25	0,038	0,418
PN + ATA	Ocupación por Endoscopia nasal /Obstrucción nasal subjetiva	18	0,002	0,679
	Ocupación por Endoscopia nasal / Puntuación TC	11	0,025	0,667
	Detección olfativa / Puntuación TC	11	0,027	-0,659
	Expresión del gen de Cox-1 / Obstrucción nasal subjetiva	12	0,046	0,585
	Expresión del gen de Cox-2 / Expresión del gen de Cox-1	12	0,031	0,622
PN + AIA	Expresión del gen de Cox-1 / síntomas nasales	13	0,033	-0,592
	Expresión del gen de Cox-2 / Obstrucción nasal subjetiva	14	0,025	0,595

2. Correlaciones tras el tratamiento con corticoides orales (semana 2).

2.a. Correlaciones para todo el grupo experimental (Tabla 41). Entre ellas destaca la detección por olfatometría, que aumenta cuando disminuyen los síntomas nasales, cuando disminuye la ocupación endoscópica y cuando aumentan los valores rinomanométricos.

2.b. Correlaciones para cada uno de los grupos (Tabla 42). Destacan:

- En los pacientes con PNS, la ocupación de las fosas nasales evaluada mediante endoscopia nasal disminuye a medida que el valor de la rinomanometría aumenta.

Tabla 41. Correlaciones significativas (Pearson) en la semana 2 para la población total.

Par de Variables	n	p	Valor r
Ocupación por endoscopia nasal / Valor de la Rinomanometría	44	0,001	r = - 0,488
Detección olfativa / síntomas nasales	48	0,036	r = - 0,303
Detección olfativa / Ocupación por endoscopia nasal	48	0,004	r = - 0,404
Detección olfativa / Valor de la Rinomanometría	44	0,031	r = 0,326
Síntomas nasales / Obstrucción nasal subjetiva	48	0,015	r = 0,350

Tabla 42. Correlaciones significativas (Spearman) en los diferentes grupos en la semana 2.

Grupo	Par de Variables	n	p	Valor rho
PNS	Obstrucción nasal subjetiva / Valor de la Rinomanometría	16	0,048	-0,502
	Obstrucción nasal subjetiva / Síntomas nasales	17	0,048	0,486
	Ocupación por endoscopia nasal / Valor de la Rinomanometría	16	0,001	-0,775
	Detección olfativa/ Valor de la Rinomanometría	16	0,035	0,529
PN+ ATA	Detección olfativa / Ocupación por endoscopia nasal	17	0,003	-0,670
PN + AIA	Obstrucción nasal subjetiva / Síntomas nasales	14	0,028	0,585
	Detección olfativa / Síntomas nasales	14	0,035	-0,567

3. Correlaciones tras el tratamiento con corticoides intranasales (semana 7).

3.a. Correlaciones para todo el grupo experimental (Tabla 43).

Destacamos que a medida que disminuye la obstrucción nasal subjetiva disminuyen los síntomas nasales y la ocupación endoscópica de las fosas nasales.

3.b. Correlaciones para cada uno de los grupos (Tabla 44). Destaca en los pacientes con poliposis y asma intolerante al AAS que cuando disminuye la obstrucción nasal subjetiva también lo hacen los síntomas nasales.

Tabla 43. Correlaciones significativas (Pearson) en la semana 7 para la población total.

Par de Variables	n	p	Valor r
Obstrucción nasal subjetiva / síntomas nasales	45	0,01	r = 0,379
Ocupación por endoscopia nasal / Obstrucción nasal subjetiva	45	0,027	r = 0,329

Tabla 44. Correlaciones significativas (Spearman) en los diferentes grupos en la semana 7.

Grupo	Par de Variables	n	p	Valor rho
PN+ Asma	Obstrucción nasal subjetiva / Ocupación por endoscopia nasal	30	0,029	0,399
PN + AIA	Obstrucción nasal subjetiva / síntomas nasales	13	0,011	0,675

4. Correlaciones tras el tratamiento con corticoides intranasales (semana 12).

4.a. Correlaciones para todo el grupo experimental (Tabla 45). Al igual que al inicio del estudio destacamos,

- A medida que disminuye la ocupación endoscópica, el valor de la rinomanometría aumenta (menor obstrucción).
- A menor ocupación endoscópica, la puntuación de la ocupación tomográfica disminuye.
- Conforme va aumentando el valor de la rinomanometría (menor obstrucción), la puntuación de la ocupación tomográfica es menor.
- A mayor detección por olfatometría, menor es la puntuación de la ocupación tomográfica.
- A medida que disminuye la obstrucción nasal subjetiva, la expresión del gen de Cox-2 es menor.

4.b. Correlaciones para cada uno de los grupos. (Tabla 46). De todos ellos destacan los buenos valores de correlación que obtiene la olfatometría,

- En pacientes con PNS, cuando aumenta la detección por olfatometría disminuye la obstrucción subjetiva de las fosas nasales.
- En pacientes con PN+ATA, cuando aumenta la detección por olfatometría la ocupación endoscópica es menor.
- En pacientes con PN+AIA, cuando aumenta la detección por olfatometría los síntomas nasales tienen puntuaciones cada vez más bajas.

Tabla 45. Correlaciones significativas (Pearson) en la semana 12 para la población total.

Par de Variables	n	p	Valor r
Obstrucción nasal subjetiva / síntomas nasales	48	0,014	r = 0,354
Endoscopia nasal / Valor de la Rinomanometría	45	0,001	r = - 0,483
Endoscopia nasal / Puntuación TC	23	0,002	r = 0,600
Valor de la Rinomanometría / Puntuación TC	21	0,007	r = - 0,574
Detección / Obstrucción nasal subjetiva	47	0,004	r = - 0,416
Detección / Puntuación TC	23	0,001	r = - 0,668
Expresión del gen de Cox-1 / Expresión del gen de Cox-2	35	0,005	r = 0,463
Expresión del gen de Cox-1 / Obstrucción nasal subjetiva	35	0,009	r = 0,436
Expresión del gen de Cox-2 / Obstrucción nasal subjetiva	38	0,046	r = 0,326
Expresión del gen de Cox-1 / síntomas nasales	35	0,007	r= 0,446

Tabla 46. Correlaciones significativas (Spearman) en los diferentes grupos en la semana 12.

Grupo	Par de Variables	n	p	Valor rho
PNS	Obstrucción nasal subjetiva / Detección olfativa	17	0,001	-0,736
	Valor de la Rinomanometría / Ocupación por endoscopia nasal	16	0,02	-0,576
	Puntuación TC / Valor de la Rinomanometría	9	0,004	-0,850
PN + Asma	Obstrucción nasal subjetiva/ Síntomas nasales	31	0,021	0,413
	Detección olfativa / Ocupación por endoscopia nasal	30	0,014	-0,446
	Puntuación TC / Ocupación por endoscopia nasal	13	0,035	0,585
	Puntuación TC / Síntomas nasales	13	0,036	0,585
	Puntuación TC / Detección olfativa	13	0,033	-0,591
	Expresión del gen de Cox1 / Síntomas nasales	24	0,046	0,429
	Expresión del gen de Cox-2 / Obstrucción nasal subjetiva	24	0,035	0,432
	Detección olfativa / Síntomas nasales	30	0,005	-0,503
	Expresión del gen de Cox 1 / Expresión del gen de Cox2	22	0,002	0,628
PN + ATA	Detección olfativa / Ocupación por endoscopia nasal	18	0,001	-0,696
PN + AIA	Obstrucción nasal subjetiva / Síntomas nasales	13	0,001	0,708
	Detección olfativa / Síntomas nasales	12	0,01	-0,708
	Expresión del gen de Cox 1 / Expresión del gen de Cox2	11	0,008	0,745

G. Resumen de los resultados.

I. Pacientes con poliposis nasosinusal sin tratamiento con corticoides.

1. El porcentaje de eosinófilos en sangre periférica, inmunoglobulina E y eosinofilia nasal aumenta progresivamente en la poliposis nasosinusal simple, asociada a asma tolerante y asma intolerante al AAS.

2. La ocupación de las fosas nasales evaluada endoscópicamente es similar en la poliposis nasosinusal simple a la asociada a asma tanto tolerante como intolerante al AAS.

3. El sentido del olfato es progresivamente menor cuando la poliposis nasosinusal asocia asma tolerante e intolerante al AAS, a pesar de una ocupación similar de las fosas nasales.

II. Respuesta al tratamiento.

1. Con corticoides orales.

1.a. Los síntomas nasales y la ocupación de las fosas nasales evaluada endoscópicamente mejoran en todos los pacientes con poliposis nasosinusal, tanto si asocian asma como si no.

1.b. El olfato mejora en todos los pacientes, pero en menor medida en los que asocian asma intolerante al AAS.

1.c. En la expresión del gen de Cox-1 no se aprecia ningún cambio.

1.d. Existe un aumento en la expresión del gen de Cox-2 en todos los pacientes con poliposis nasosinusal, con y sin asma, excepto en aquellos que asocian asma intolerante al AAS.

2. Con corticoides intranasales.

2.a. La mejoría de los síntomas nasales y la ocupación evaluada endoscópicamente se mantiene en todos los pacientes con poliposis nasosinusal, con y sin asma.

2.b. La mejoría de la olfacción no se mantiene con los corticoides intranasales. Después del tratamiento con corticoides intranasales los valores de detección disminuyen en los pacientes con poliposis nasosinusal que asocian asma tolerante e intolerante al AAS, con valores similares a los iniciales.

2.c. La ocupación de las fosas nasales y senos paranasales evaluada mediante tomografía computerizada mejora en los pacientes con pólipos, pero no cuando asocian asma.

2.d. En la expresión del gen de Cox-1 y Cox-2 no se aprecia ningún cambio respecto a la situación previa al tratamiento. En la expresión del gen de Cox-2 después del tratamiento con corticoides intranasales, los pacientes afectados de poliposis nasosinusal simple presentan valores significativamente superiores a los afectados de poliposis nasosinusal asociada a asma intolerante al AAS.

III. Resumen de las correlaciones.

1. En la población estudiada existe una correlación significativa y de signo positivo entre el porcentaje de eosinófilos en sangre periférica y el valor de la IgE total.

2. Para la población total existe una correlación significativa antes y después del tratamiento con corticoides para:

- Valor de la rinomanometría y ocupación por endoscopia nasal.
- Valor de la rinomanometría y puntuación de la ocupación por tomografía computerizada.
- Ocupación por endoscopia nasal y puntuación de la ocupación por tomografía computerizada.
- Pérdida de la capacidad de detección del olfato y puntuación de la ocupación por tomografía computerizada.

DISCUSIÓN

A. Población de estudio.

La población estudiada es de 59 pacientes con poliposis nasosinusal, de los cuales 49 forman el grupo experimental y 10 el grupo control. La edad del conjunto de los pacientes sigue una distribución normal con una media de edad de 52 años. En nuestra población la relación hombre : mujer es de 2,3 (41 hombres y 18 mujeres), en el caso de los pacientes que asocian poliposis nasosinusal y asma la relación hombre : mujer es de 1,9. En los pacientes que asocian asma intolerante al AAS esta relación es de 1,3.

En la revisión más extensa (Settipane GA. y Chafee FH., 1977), un estudio retrospectivo realizado sobre 6037 pacientes, de los cuales 4986 presentaban rinitis, se describe una mayor incidencia de poliposis nasal a medida que aumenta la edad, con un pico a partir de los 40 años, sin diferencias en la distribución hombre / mujer, con una relación de 1. Estos datos se han confirmado en estudios posteriores (Naclerio RM. et al., 1999). En los datos epidemiológicos más recientes de la poliposis nasosinusal (Larsen K. y Tos M., 2002) basados en el seguimiento de una población de más de 200.000 habitantes de Dinamarca, la edad media de los pacientes con poliposis nasosinusal fue de 50 años y la relación hombre : mujer, en los mayores de 40 años, fue de 2,9. En los pacientes asmáticos jóvenes existe una predominancia en el sexo femenino que va desapareciendo con los años. Cuando los asmáticos asocian pólipos nasales (6,7%) no se aprecian diferencias según el sexo (Settipane GA. y Chafee FH., 1977; Naclerio RM. et al., 1999). Respecto a la asociación de poliposis nasosinusal, asma e intolerancia al AAS el estudio más amplio (Szczeklik A. et al., 2002a) refleja una relación hombre : mujer de 1:2,3.

Nuestros datos epidemiológicos están, en general, de acuerdo con lo publicado en cuanto a la media de edad de los pacientes con poliposis nasosinusal, que está por encima de los 40 años y en nuestros pacientes es de 52 años. Sin embargo, existen diferencias respecto a la relación hombre : mujer para el conjunto de pacientes con poliposis nasosinusal cuando lo comparamos con los resultados de Settipane. El origen de la muestra puede ser importante ya que Settipane toma como muestra inicial a pacientes con rinitis alérgica en

tanto que Larsen lo hace sobre la población de referencia de un centro sanitario. Nuestros resultados (2,3 hombres por cada mujer) están más cercanos a los de Larsen (2,9 hombres por cada mujer) con quién compartimos un origen similar de la población en estudio.

En los pacientes con poliposis nasosinusal que asocian intolerancia al AAS obtenemos resultados diferentes al comparar la relación hombre : mujer de nuestro estudio (1,3 hombres por cada mujer) con Szczeklik (un hombre cada 2,3 mujeres). Probablemente esta diferencia tiene relación con el número pequeño de pacientes de nuestro estudio (n=14) en relación con la gran serie utilizada por Szczeklik (n=500).

B. Historia natural de la poliposis nasosinusal, asma e intolerancia al AAS.

La asociación de asma con intolerancia al AAS y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y pólipos nasales sigue una historia natural, con una aparición progresiva de sus componentes descrita por Samter en 1968 (Samter M. y Beers RF., 1968).

En nuestros pacientes con poliposis nasosinusal asociada a asma intolerante al AAS (n=14) la edad de aparición del asma es de 39 años, dos años después aparece la intolerancia a los AINEs y la poliposis nasosinusal (41 años). El asma se desencadenó coincidiendo con procesos definidos como infecciones víricas de las vías altas (71 %). El diagnóstico de la intolerancia al AAS se llevó a cabo, en el 100% de los casos, tras un episodio de asma grave como consecuencia de la ingesta de AAS por procesos banales. La causa más frecuente, en el 50% de nuestros pacientes, fueron los síntomas catarrales. Si bien no disponemos de datos con relación al inicio de síntomas compatibles con rinitis, la impresión clínica es que la mayoría de los pacientes refieren síntomas nasales de larga evolución, siempre de aparición previa al asma.

En la literatura médica hay varios estudios en grupos pequeños (Stevenson DD., 1984; Settupane GA. et al., 1997) y un estudio más amplio que incluye a 500 pacientes procedentes de 10 países Europeos (Szczeklik A. et al., 2002 a). En este estudio aparece inicialmente una rinitis persistente (30 años), aproximadamente a los dos años aparece el asma (32 años), mientras que la

intolerancia a los AINEs se hace evidente otros dos años después (35 años), casi al mismo tiempo que los pólipos nasales (35 años). En dicho estudio se observó que el asma se desencadena por una infección respiratoria en el 45% de los casos, por causa desconocida en el 30%, por ingesta de AINEs en el 14% y por exposición a alérgenos o polutantes en el 11%. En el 82% de los pacientes fue el AAS el que precipitó la aparición de la intolerancia al AAS.

La principal diferencia entre nuestra población y la de Szczeklik es el diagnóstico más tardío del asma, de la poliposis y de la intolerancia a los AINEs en nuestros pacientes. No obstante, la secuencia de aparición de las enfermedades que conforman la tríada de Widal o enfermedad de Samter es la misma: asma seguida de intolerancia al AAS y poliposis.

C. Evaluación de la situación inmunoalérgica.

1. Pruebas alérgicas cutáneas. En nuestra población el 35% (17 pacientes) presentó pruebas alérgicas cutáneas positivas. La mayoría de los pacientes presentó pruebas positivas frente a los ácaros del polvo (11 de los 17 pacientes) seguido de las gramíneas (7 de los 17 pacientes). En los pacientes con poliposis nasosinusal sin asma, un 37% (6 pacientes) presentó pruebas cutáneas positivas, siendo los ácaros y las gramíneas, los más frecuentes. Los pacientes con poliposis nasosinusal asociada a asma tolerante al AAS presentan positividad en casi un 38%, siendo también los ácaros los más frecuentes. Por último un 20% de los pacientes que asocian asma intolerante al AAS presenta pruebas de alergia positivas. Debemos destacar que entre los pacientes del grupo experimental con pruebas alérgicas cutáneas positivas un 41% (7 de los 17 pacientes) tiene positividad a mohos, en tanto que entre los pacientes del grupo control un 25% (uno de 4 pacientes) presentó positividad a mohos.

En la bibliografía revisada sobre 6037 pacientes con rinitis y/o asma la poliposis nasosinusal fue más frecuente en los pacientes con pruebas cutáneas negativas tal como se refleja en la tabla (**Tabla 47**) (Settipane GA. y Chafee FH., 1977).

Tabla 47. Relación porcentual de la positividad de las pruebas alérgicas cutáneas en el estudio de Settipane y Chaffe (Settipane GA. y Chafee FH., 1977).

	Total	Pruebas alérgicas cutáneas positivas			Pruebas alérgicas cutáneas negativas		
		Total	Sin poliposis	Con poliposis	Total	Sin poliposis	Con poliposis
Asma	2228	1717	1632	85 (5,0%)	511	447	64 (12,5%)
Rinitis	2758	2126	2094	32 (1,5%)	632	602	30 (4,7%)

(Total de pacientes tabulados por Settipane y Chaffe, n=4986)

Aproximadamente el 34% de los pacientes con poliposis nasosinusal son atópicos, siendo esta proporción similar a la manifestada por la población general (Demoly P. et al., 2000).

La intolerancia al AAS se asocia con más frecuencia a asma no alérgica con pruebas cutáneas negativas (Settipane GA. et al., 1977), según la serie de Szczeklik un tercio de los pacientes con intolerancia al AAS presentan pruebas cutáneas positivas (Szczeklik A. et al., 2002 a).

Nuestros resultados de positividad de las pruebas cutáneas se ajustan a las series presentadas y a otros metaanálisis (Naclerio RM. et al., 1999) realizados en pacientes con poliposis nasosinusal. Nuestro porcentaje de pruebas cutáneas positivas en los intolerantes al AAS es menor a la presentada por Szczeklik, pero también se observa una menor positividad del número de pruebas cutáneas en los asmáticos intolerantes que en los tolerantes al AAS.

Respecto al concepto reciente de la reacción de la mucosa nasal frente a los mohos como base etiológica de la poliposis nasosinusal, concepto definido como rinosinusitis fúngica alérgica (Bent JP. y Kuhn FA., 1996; Ponikau JU et al., 1999), el 14% de todos nuestros pacientes presentó pruebas alérgicas cutáneas positivas frente a mohos (8 de 56 pacientes a los que se les realizaron las pruebas alérgicas cutáneas, tanto del grupo experimental como del grupo control). Los agentes etiológicos primarios descritos son las especies de *Dematiaceous* y no de *Aspergillus* (Settipane GA. et al., 1999). En nuestra batería estándar de alérgenos el único *Dematiaceous* incluido fue la *alternaria*, que no fue positivo en ningún caso. Se considera que hasta un 15% de la población atópica presenta pruebas cutáneas positivas frente a mohos. Otros

autores han señalado la necesidad de utilizar extractos más purificados para obtener pruebas positivas frente a varias especies de hongos (Asero R. y Bottazzi G., 2001) en casi el 60 % de los pacientes con poliposis nasosinusal.

2. Eosinofilia en sangre periférica y eosinofilia nasal. Cuando evaluamos el porcentaje de eosinófilos en sangre periférica, el valor medio en el grupo experimental es del 6%. Este valor está muy cerca del límite superior de normalidad de nuestro laboratorio (5%). Cuando observamos cada uno de los grupos podemos apreciar un aumento progresivo y significativo del porcentaje de eosinófilos en sangre periférica en los pacientes con poliposis nasosinusal sin asma (3%), con asma tolerante al AAS (6,5%) y con asma intolerante al AAS (8,7%).

El eosinófilo infiltra la mucosa respiratoria y es la célula inflamatoria más abundante en enfermedades como la rinitis alérgica, el asma y la poliposis nasosinusal. Como señala Jordana (Jordana M. y Dolovich J., 1997) el infiltrado característico de eosinófilos en la poliposis nasosinusal es el resultado de varios fenómenos. Entre ellos destaca el aumento de la formación de eosinófilos en la médula ósea, además de los mecanismos inflamatorios como la liberación de citocinas y mediadores por las células inflamatorias que regulan su diferenciación, activación, supervivencia y migración al lugar de inflamación (Sehmi R. et al., 1997). Fenómenos similares ocurren en el asma y concretamente en los pacientes que asocian asma intolerante al AAS en los que esta infiltración observada en las biopsias bronquiales es mayor que en los pacientes tolerantes (Hellquist HB., 1996; Nasser SMS. et al., 1996).

El perfil parecido de infiltración de las células inflamatorias en los pólipos nasales y en la mucosa bronquial sugiere una respuesta similar a las señales inflamatorias, explicando el aumento progresivo del porcentaje de eosinófilos en sangre periférica en los pacientes que presentan poliposis nasosinusal simple, asociada a asma tolerante e intolerante al AAS, tal y como también observamos en nuestros pacientes.

En el estudio citológico de la secreción nasal, el 40% de nuestros pacientes con poliposis nasosinusal presentó eosinófilos. En el grupo de pacientes con poliposis nasosinusal y asma el 20% de los tolerantes al AAS y el 60% de los intolerantes al AAS presentaron eosinófilos.

En pacientes sanos la citología de la secreción nasal no demuestra la presencia de eosinófilos. Si bien se han descrito eosinófilos en la secreción nasal desde 1927, cuando su presencia se relacionaba sólo con la rinitis alérgica, actualmente se les relaciona con la presencia de varias rinosinopatías. Jankowski estudió 129 pacientes, 39 de ellos con poliposis nasal y 40 voluntarios sanos, encontrando que la mitad de los pacientes con poliposis nasosinusal presentaba eosinófilos en la secreción nasal encontrando además una correlación entre la eosinofilia nasal y tisular en los pacientes con poliposis nasosinusal (Jankowski R. et al., 2000).

No existe ninguna prueba estandarizada que pueda demostrar la inflamación en la mucosa nasal, sin embargo la infiltración de eosinófilos indica la inflamación de esta mucosa. Con este estudio de la citología y la eosinofilia periférica hemos intentado aproximarnos a una medición indirecta de la inflamación de la mucosa nasal.

Nuestros datos, tanto de eosinofilia nasal como periférica, son similares a los revisados en la literatura demostrando que el aumento de eosinófilos en sangre se refleja en la secreción nasal.

3. Inmunoglobulina E (IgE) sérica. La IgE se produce tras la conversión de los linfocitos B en células plasmáticas productoras de IgE y es la que inicia la cascada de degranulación mastocitaria. En nuestro estudio destacan unos valores de IgE más elevados en los pacientes con poliposis nasosinusal asociada a asma intolerante al AAS (254 KU/l) respecto a los pacientes con poliposis nasosinusal simple (141 KU/l) y poliposis nasosinusal asociada a asma tolerante al AAS (133 KU/l). En la población general el rango de valores de normalidad es menor a 100 KU/l. Varios autores han descrito valores superiores de IgE en los pacientes con poliposis nasosinusal (Drake-Lee AB. et al., 1996; Settipane GA, 1996b). Cuando la poliposis nasosinusal se asocia a asma intolerante al AAS estos valores son aún mayores. Así Kalyoncu (Kalyoncu AF. et al., 1999) estudia 132 asmáticos intolerantes a los AINEs y 103 asmáticos tolerantes y describe una diferencia significativamente superior en los niveles de IgE de los asmáticos intolerantes (77,6 IU/ml) respecto a los asmáticos tolerantes (53,7 IU/ml). Estudios recientes también señalan niveles altos de IgE, evaluados por inmunohistoquímica, en los pólipos nasales (Bachert C. et al.,

2001). No obstante, el papel de la IgE en la poliposis nasosinusal sigue siendo controvertido, existiendo publicaciones recientes que siguen sugiriendo una relación con la alergia (Sin A. et al., 1997; Pastorello EA. et al., 1994). El estudio de la determinación de los receptores de IgE de alta (FcεRI) y baja afinidad (FcεRII) en la poliposis nasosinusal podría explicar la relación entre las altas concentraciones de IgE, IL-5 y eosinofilia tisular que se observan en la poliposis nasosinusal.

Es interesante destacar la correlación positiva observada en nuestros pacientes entre el porcentaje de eosinófilos en sangre periférica y de IgE. El aumento de IgE inicia el proceso de degranulación de los mastocitos, produciéndose el aumento de varias citocinas que participan en el aumento de los eosinófilos, tanto a nivel de su producción en médula ósea como en sangre periférica y en la mucosa inflamada. De todas estas citocinas debemos destacar la IL-5 y el GM-CSF (Bachert C. y Geveart P., 1999), que aumentan la quimiotaxis, activación y supervivencia de los eosinófilos. Esta correlación apoyaría el concepto de una inflamación progresiva en los pacientes con poliposis nasosinusal sin asma y con asma, tanto en los asmáticos tolerantes como intolerantes al AAS.

D. Justificación a los estadijes y puntuaciones utilizados.

Tal como hemos visto en el apartado de *Diagnóstico-Sistemas de estadiaje de la poliposis nasal*, se han descrito varios sistemas para estadiar los síntomas clínicos, endoscópicos y tomográficos de pacientes con poliposis nasal o rinitis. Al plantear esta tesis debimos decidirnos por uno de ellos.

1. Estadiaje de los síntomas clínicos. Varios autores han descrito sistemas de estadiaje útiles para la poliposis nasosinusal (Rasp G. et al., 1996; Lund VJ. y Mackay I., 1993). Sin embargo estudios posteriores no han encontrado una correlación significativa entre los síntomas nasales y la gravedad de la enfermedad evaluada mediante escalas de valoración analógica de 0 a 100 milímetros (Johansson L. et al., 2000.; Stewart MG. et al., 2000). Para evaluar la obstrucción nasal subjetiva empleamos en nuestro estudio el sistema de Rasp

(Rasp G. et al., 1996) con pequeñas modificaciones. Este sistema parece ser más comprensible a los pacientes y más útil en las visitas del protocolo que, por la información clínica y pruebas realizadas, se caracterizaban por su larga duración.

2. Estadiaje de la ocupación endoscópica. Para el estadiaje endoscópico la mayoría de autores (Lund VJ. y Mackay I., 1993; Lildholdt T. et al., 1995; Rasp G. et al., 1996; Johanson L. et al., 2000) describen diferentes sistemas de puntuación, que van desde la ausencia de visualización de pólipos mediante el endoscopio hasta la ocupación total de la fosa nasal. Todos los autores clasifican por separado las fosas nasales derecha de la izquierda. Decidimos emplear la puntuación de Lildholdt, por ser la más parecida a la utilizada normalmente en nuestro centro. En todos nuestros pacientes la poliposis era bilateral y no se observaron diferencias significativas entre ambas fosas nasales al comparar la puntuación derecha e izquierda, ni en el grupo experimental, ni en el grupo control, ni en cada uno de los grupos por separado, por ello se valoró la suma del valor de ambas fosas nasales. La puntuación bilateral da una idea bastante aproximada del concepto de “ocupación de la cavidad nasal”, permitiendo asimilar el concepto de obstrucción nasal subjetiva con el de obstrucción nasal objetiva evaluada por endoscopia nasal y por rinomanometría.

3. Estadiaje de la tomografía computerizada (TC). Para evaluar la TC nos encontramos con un amplio abanico de sistemas de estadiaje, que pueden dividirse en:

(a) Según el patrón de afectación de los senos. Oscilan de 0 (normalidad) a 4 (máximo grado de enfermedad) (Friedman WH. et al., 1990; Kennedy DW. 1992; May M. et al., 1993; Gilklich R. y Metson R., 1994).

(b) Según un número que puntúa cada seno de cada lado en función de la afectación del mismo (Jorgensen RA, 1991; Lund VJ. y Mackay I., 1993).

(c) Otros sistemas más complejos. Uno de ellos mide en milímetros la inflamación de la mucosa sinusal de cada seno (Newman LF.

et al., 1994). Otro evalúa también la presencia patologías asociadas y el estado inmunitario de los pacientes (Gaskin RE., 1992).

Decidió emplearse la clasificación de Lund & Mackay, que puntúa cada seno de cada lado como 0, 1 ó 2 y el complejo ostiomeatal como 0 (libre) ó 2 (ocupado). La mínima puntuación posible es 0 en tanto que la máxima es de 24 (ocupación completa de todos los senos y del complejo ostiomeatal). Este sistema da una buena orientación de la extensión paranasal de la enfermedad. La evaluación de la tomografía siguiendo la clasificación de Lund & Mackay fue realizada para todos los pacientes por el mismo observador y de forma ciega. Previamente se evaluó la buena reproducibilidad de este sistema de puntuación en el mismo observador.

E. Evaluación de la situación previa al tratamiento con corticoides.

1. Síntomas nasales y ocupación de las fosas nasales. Los pacientes con poliposis nasosinusal que componen este estudio proceden del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínic i Universitari de Barcelona al que han sido remitidos desde sus áreas básicas de salud para evaluar la posibilidad de tratamiento quirúrgico.

Todos los pacientes presentaron puntuaciones iniciales altas de los síntomas nasales y valores importantes de ocupación de las fosas nasales en forma de obstrucción subjetiva y objetiva, esta última evaluada mediante endoscopia nasal y rinomanometría. Existe una correlación significativa entre las puntuaciones de obstrucción subjetiva y la puntuación endoscópica objetiva. Existe también una correlación significativa entre la puntuación endoscópica y la obstrucción medida por rinomanometría. Todos nuestros pacientes con poliposis nasosinusal, con y sin asma, y con y sin intolerancia al AAS, presentaron homogeneidad en cuanto a los síntomas nasales y a la ocupación nasal, subjetiva y objetiva.

La literatura revisada no demuestra con claridad esta triple correlación de obstrucción subjetiva – endoscopia nasal – rinomanometría. Respecto a los síntomas nasales y a las variables de ocupación de las fosas nasales no se

observaron diferencias entre los pacientes con poliposis nasosinusal con o sin asma en el metaanálisis realizado por Naclerio (Naclerio RM. et al., 1999).

2. Pérdida del sentido del olfato (detección por olfatometría). En nuestros pacientes con poliposis nasosinusal, con una media de edad de 52 años, los valores medios de detección de olores mediante olfatometría fueron del 26%. Según los datos olfatométricos del test más validado (UPSIT) los valores de detección varían según la edad. Así, los valores de normalidad en la población general son (Doty RL., 1983):

- De los 45 a los 49 años un 82,5% de detección olorosa.
- De los 50 a los 59 años un 80% de detección olorosa.
- A partir de los 65 años la detección cae progresivamente.

En un estudio paralelo realizado por nuestro grupo, con el fin de validar el test de olfatometría HMB-HCP diseñado por De Haro (De Haro J., 1999), sobre más de 140 voluntarios sin patología nasal o sistémica que pueda afectar al olfato y con un rango de edad que oscila de 14 a 80 años, se consideran valores de normosmia la detección de más de 18 sustancias (90%) de forma simultánea, ya que no se observaron en estudios estadísticos preliminares diferencias significativas en la detección por separado de fosa nasal derecha o izquierda.

Según estos hallazgos los pacientes del estudio quedarían incluidos entre los anósmicos, muy por debajo de estos límites de normalidad.

Cuando la hiposmia es grave puede estar ocultando una rinosinusitis o una poliposis nasosinusal subyacente (Cowart BJ et al., 1993). En la poliposis nasosinusal diagnosticada esta alteración del olfato es aún mayor (Apter AJ. et al., 1995). Algunos autores han definido de manera clara la anosmia en la enfermedad sinusal como un factor pronóstico de la severidad de la enfermedad (Apter AJ. et al., 1999).

No existen estudios similares que comparen la detección olfativa en pacientes con poliposis nasosinusal con y sin asma. En nuestros pacientes sin tratamiento, aún teniendo una ocupación nasal similar, hay una detección olfativa menor en los pacientes con poliposis nasosinusal y asma respecto a los pacientes que no tienen asma. Esta diferencia, cercana a la significación estadística, es aún mayor para los asmáticos intolerantes al AAS. La falta de

potencia estadística de estos resultados se debe al bajo número de pacientes de los diferentes grupos.

3. Ocupación nasosinusal por tomografía computerizada. La puntuación media de la ocupación de los senos paranasales en nuestros pacientes (18 sobre una puntuación máxima de 24) indica la presencia de una poliposis masiva en la mayoría de ellos. No se observaron diferencias entre los pacientes con o sin asma, tolerantes o intolerantes al AAS.

No existen estudios publicados que comparen el estadiaje tomográfico en la poliposis nasosinusal con asma tolerante e intolerante al AAS. Kowalski (Kowalski ML, 2000b) cita un estudio en preparación en el cual demuestra de manera estadísticamente significativa una mayor afectación tomográfica en pacientes con intolerancia al AAS.

Al inicio del estudio (sin tratamiento) existe una correlación significativa entre los valores de detección por olfatometría y la puntuación de la TC. No obstante los estudios que han intentado correlacionar la puntuación del TC con los síntomas no han sido concluyentes (Stewart MG. et al., 2000).

4. Expresión de los genes Cox-1 y Cox-2. La ciclooxigenasa (Cox) metaboliza el ácido araquidónico a prostaglandina H₂, origen común de prostaglandinas (PGs), prostaciclina y tromboxanos (Picot D. et al. 1994.). Existen dos isoformas de Cox, la Cox-1 responsable de la síntesis fisiológica de PGs y la Cox-2 inducida por estímulos proinflamatorios (lipopolisacárido, IL-1, EGF, actividad sináptica, TGF- α , IFN- γ , PAF, ácido retinoico, endotelina, etc.) que es la responsable de la síntesis de PGs en el lugar de la inflamación (Wu T. et al., 1992, Copeland RA. et al., 1994).

4.1. Expresión del gen de Cox-1. La Cox-1 realiza las funciones de mantenimiento de la síntesis de prostaglandinas a fin de regular la actividad celular normal. En general, su concentración se mantiene estable, aunque pequeños incrementos de su expresión pueden ocurrir como respuesta a la estimulación con hormonas o factores de crecimiento.

En nuestros pacientes, no apreciamos diferencias en la expresión del gen de Cox-1 en ninguno de los grupos de pacientes con poliposis nasosinusal con y sin asma, ni entre los asmáticos tolerantes o intolerantes al AAS.

En los procesos inflamatorios los niveles de Cox-1 permanecen casi invariables: ésto se ha descrito en la mucosa nasal sana y patológica (Demoly P. et al., 1998; Picado C. et al., 1999). Tampoco se han observado diferencias en la expresión del gen de Cox-1 antes y después de la exposición *in vitro* de explantes de mucosa nasal a diferentes citocinas (Fernández-Morata JC. et al., 2000). Otros autores, que han utilizado otras técnicas como la inmunohistoquímica (Demoly P. et al., 1998) o la RT-PCR (Yun CB. et al., 2002) para evaluar la expresión del gen de Cox-1, citan resultados similares. Publicaciones recientes sugieren una posible regulación fisiológica al alza de la Cox-1 como la observada previamente por nuestro grupo en explantes de mucosa nasal (Fernández-Morata JC. et al., 2000). Esta regulación al alza de la Cox-1 ha sido observada en los explantes de mucosa nasal hasta después de 96 h. de cultivo pero no en los explantes de pólipos nasales (Mullol J. et al., 2002).

4.2. Expresión del gen de Cox-2. En situaciones basales la Cox-2 se expresa mínimamente o no se detecta su expresión. No obstante, puede producirse un incremento de Cox-2 después de la exposición de las células a lipopolisacáridos bacterianos, ésteres de forbol, citocinas o a factores de crecimiento. Aún así se han detectado niveles “constitutivos” de Cox-2 en el cerebro, en el útero gestante y en la mucosa nasal (Picado C. et al., 1999). La expresión espontánea del gen de Cox-2 evaluada por RT-PCR en explantes de mucosa nasal se regula al alza, como ha demostrado nuestro grupo, a partir de las 24 h y de manera retardada ante la exposición a citocinas proinflamatorias (Fernández-Morata JC. et al., 2000). Se ha estudiado también la expresión espontánea en pólipos nasales, observando un aumento de la expresión del gen de Cox-2 en los explantes de pólipos nasales, en menor cantidad y más retardada que en los explantes de mucosa nasal (Mullol J. et al., 2002). Aunque esta tesis no compara la expresión de Cox-2 en los pólipos respecto a la mucosa nasal sana, sí que observamos una expresión basal del gen de la Cox-2 en los pólipos nasales, al igual que la mayoría de autores (Demoly P. et al., 1998, Grzegorzczak J. et al., 1999; Picado C. et al., 1999).

Existen estudios inmunohistoquímicos que no encuentran diferencias significativas entre la expresión del gen de Cox-2 entre los asmáticos tolerantes e intolerantes no tratados, aunque los valores más bajos sean para los intolerantes (Cowburn AS. et al., 1998). En las células epiteliales de pulmón de los

asmáticos existe un incremento de la expresión del ARNm de Cox-2 que también se ha observado en estas células frente a la hipoxia (Childa M. y Voelkel NF., 1996), y frente a la exposición de polutante de coche (Samet JM. et al., 1996). En los pacientes que asocian poliposis nasosinusal y asma intolerante al AAS nuestro grupo de trabajo ha observado recientemente que la Cox-2, evaluada mediante RT-PCR, en estos pacientes intolerantes está disminuida respecto a la poliposis nasosinusal asociada a asma tolerante y respecto a las mucosas nasales de voluntarios sanos (Picado C. et al., 1999). En nuestros pacientes esta observación no se demuestra. La hipótesis para explicar las diferencias entre el estudio de Picado et al. y el presente trabajo se basa en el tiempo de congelación de las muestras. En el estudio de Picado y cols. el tiempo que transcurría entre la extracción de las muestras (obtenidas en quirófano) y su congelación era de aproximadamente 60 minutos. En nuestros pacientes el tiempo de congelación era siempre inferior a 5 minutos, ya que las muestras se obtenían por biopsia. Debido a que la expresión de Cox-2 es muy lábil frente a la degradación tisular (Maier JAM. et al., 1990), el tiempo de congelación podría ser una fuente importante de variabilidad entre ambos estudios.

F. Evaluación del tratamiento con corticoides orales.

1. Síntomas nasales y ocupación de las fosas nasales. Después del tratamiento con corticoides orales existe en el grupo experimental una mejoría significativa de los síntomas nasales, obstrucción subjetiva y evaluación endoscópica y rinomanométrica de la ocupación nasal cuando lo comparamos con las puntuaciones previas al tratamiento (semana 0) o bien con el grupo control (semana 2). Cuando comparamos los resultados del grupo control, que no ha recibido tratamiento con corticoides, tras 2 semanas de tratamiento no observamos ninguna diferencia en la puntuación de los síntomas nasales y de la obstrucción nasal subjetiva, ni endoscópica, ni rinomanométrica respecto a la situación previa al inicio del tratamiento.

La eficacia clínica de los corticoides sistémicos en la poliposis nasosinusal está fuera de toda duda. Desde que en 1949 se empezó a utilizar la cortisona como fármaco (Hensch PS. et al., 1949) los estudios que evalúan la respuesta de la poliposis nasal a los corticoides sistémicos se han ido

sucediendo. Se han realizado diversos estudios randomizados, a doble ciego y frente a placebo (Mygind N. et al., 1975; Deutschl H. y Drettner B., 1977), pero de entre ellos destacaremos tres estudios recientes que describen el efecto de los corticoides sistémicos en los pólipos nasales. Lildholdt et al (Lildholdt T. et al., 1995) administraron 14 mg de betametasona a 53 pacientes con poliposis nasosinusal, apreciando una mejoría del pico nasal espiratorio, manteniéndose la mejoría al menos durante un año. En 1997, el mismo autor (Lildholdt T. et al., 1997) realizó un estudio similar en pacientes donde había fracasado el tratamiento tópico, obteniendo la misma eficacia durante un año de tratamiento sistémico con 14 mg de betametasona que con la polipectomía simple con asa. Por último, van Camp (van Camp P. y Clement PA., 1994) administró prednisolona oral (60 mg al día durante 4 días y luego disminución paulatina de 5 en 5 mg), demostrando que se reduce el tamaño de los pólipos y mejoran todos los síntomas asociados. No obstante, la mitad de estos pacientes acabó requiriendo cirugía.

En nuestros pacientes la mejoría obtenida en los síntomas nasales, obstrucción nasal subjetiva y rinomanométrica y evaluación endoscópica, está en la misma línea que la mayoría de estudios descritos en la literatura médica. Durante los 14 días de tratamiento no se informó de ningún efecto adverso ni de otras alteraciones atribuibles a los corticoides sistémicos.

Desde la introducción de los corticoides intranasales el uso de los corticoides sistémicos en el tratamiento de la poliposis nasosinusal ha declinado de manera considerable (Naclerio RM et al., 1999). La causa se encuentra probablemente en la relación beneficio / riesgo, más favorable para los corticoides intranasales que, además, permiten tratamientos de larga duración.

2. Pérdida del sentido del olfato (detección por olfatometría). En nuestros pacientes del grupo experimental observamos una clara mejoría en la detección de los olores tras dos semanas de tratamiento corticoideo oral. Esta mejoría es significativa, pero en ninguno de los casos llega a los valores normales de detección (Serby MJ. y Chobor KL., 1992; De Haro J., 2002). En el grupo control no se aprecia mejoría en la detección después de dos semanas sin

tratamiento, siendo su capacidad de detección significativamente menor a la de los pacientes tratados con corticoides sistémicos.

En la literatura no existen estudios placebo-control que analicen la respuesta de la olfacción al tratamiento corticoideo oral, aunque clásicamente se ha descrito esta mejoría en los tratados dedicados a la patología del olfato (Serby MJ. y Chobor KL., 1992). Varios estudios demuestran que esta mejoría desaparece al abandonar el tratamiento con corticoides sistémicos (Mygind N., 1999; Mygind N.,1996a, Mygind N.,1996b). En todos los estudios citados la evaluación de la olfacción fue subjetiva, interrogándose al paciente sobre su impresión subjetiva de mejoría o empeoramiento del olfato. La mejoría que se ha descrito con los corticoides sistémicos no excede, en general, de 3 meses. Esta mejoría es equiparable a la obtenida tras la intervención quirúrgica (Klimek L., 1997).

En nuestros pacientes la mejoría en la olfacción guarda correlación con la endoscopia nasal y con la rinomanometría, de forma que a medida que aumenta la detección de olores hay una menor ocupación de las fosas nasales de manera objetiva. Esta correlación podría sugerir que la hiposmia en la poliposis nasosinusal es de carácter transmisible donde, por una menor ocupación, hay una mayor captación de partículas odorantes. Debe tenerse en cuenta, no obstante, que los corticoides orales además de disminuir el tamaño de los pólipos nasales también disminuyen los mediadores inflamatorios de la mucosa nasal, incluyendo los de la zona de la rima olfatoria. En la literatura revisada no existen estudios que correlacionen el olfato con variables que expresen cambios en la respuesta inflamatoria local.

3. Expresión de los genes de Cox-1 y Cox-2.

3.1. Expresión del gen de Cox-1. Los corticoides orales no modifican la expresión del gen de Cox-1 ni en el total de la población con poliposis nasosinusal, ni en los pacientes con o sin asma tolerante o intolerante al AAS. En el grupo control, que no recibe tratamiento con corticoides, tampoco se modificó la expresión del gen de Cox-1.

Desde la descripción de la ciclooxygenasa en 1976 (Hemler M. et al., 1976) se intentó encontrar un nexo de unión con el efecto antiinflamatorio de los corticoides. Actualmente se cree que los corticoides actúan directamente sobre

la transcripción de los genes de la Cox-2 o la fosfolipasa A₂, pero no sobre la Cox-1 (Schalkwijk C. et al., 1991; O'Banian MK. et al., 1992). Nuestros resultados están en concordancia con los de otros autores: los corticoides no son capaces de variar la expresión del ARNm y proteína de la Cox-1 (Fernández-Morata JC. et al., 2000)

3.2. Expresión del gen de Cox-2. En nuestro estudio la expresión del gen de Cox-2 aumenta tras el tratamiento con corticoides orales en todos los pacientes con poliposis nasosinusal, con y sin asma. Este aumento no llega a ser estadísticamente significativo en el grupo que asocia asma intolerante al AAS. En el grupo control tampoco se observan diferencias en la expresión del gen de Cox-2 después de 2 semanas sin tratamiento. En los pacientes del grupo control, después de 2 semanas sin tratamiento, la expresión del gen de Cox-2 es significativamente menor a la del grupo experimental después de haber recibido 2 semanas de tratamiento con corticoides.

Los corticoides participan en la inhibición de la transcripción del gen de la Cox-2 (Schalkwijk C. et al., 1991; O'Banian MK. et al., 1992). Dworski demostró un aumento significativo en la expresión del ARNm y proteína de Cox-2 en monocitos sanguíneos y macrófagos alveolares de sujetos atópicos tratados con prednisona (Dworski RT. et al., 1997). Sin embargo, este mismo autor observó que la administración de dexametasona *in vitro* provoca un bloqueo del efecto estimulador de la endotoxina sobre la expresión de Cox-2 en los monocitos de los mismos pacientes, sugiriendo diferencias en la *respuesta in vivo / in vitro*. En 1999, Picado y cols. encontraron una tendencia al aumento en la expresión del ARNm de Cox-2 tras el tratamiento crónico con corticoides en pólipos nasales de pacientes con poliposis y asma (Picado C. et al., 1999). Estudios posteriores realizados por nuestro grupo en explantes de mucosa nasal, demuestran un efecto inhibitorio de la dexametasona *in vitro*, en la expresión de Cox-2 (Fernández-Morata JC. et al., 2000).

En conclusión, la regulación de la expresión del gen de Cox-2 es compleja y parece depender del tipo celular y de los métodos de estudio. Existe una clara dicotomía en los resultados de la expresión de Cox-2 cuando se estudia *in vitro* (regulación a la baja por parte de los corticoides) o *in vivo* (regulación al alza por parte de los corticoides). La diferencia más importante que podría explicar esta dicotomía entre los estudios *in vitro* e *in vivo* se

encuentra en la forma de administración de los corticoides: *in vitro* se administra de forma aguda y en dosis proporcionalmente elevadas, *in vivo* se administra de forma crónica, por vía oral y a dosis proporcionalmente menores. Probablemente en los pacientes que además asocian intolerancia al AAS la expresión de Cox-2 es menor que en los tolerantes al AAS (Picado C. et al., 1999), tal como ocurre en nuestros pacientes.

G. Evaluación del tratamiento con corticoides intranasales.

1. Síntomas nasales y ocupación de las fosas nasales. La mejoría observada con corticoides orales en la valoración subjetiva de los síntomas nasales y obstrucción nasal se mantiene sin diferencias al finalizar el tratamiento con corticoides intranasales. Asimismo, todos los parámetros de ocupación nasal objetiva, valoración endoscópica y rinomanometría mejoran significativamente después de doce semanas de tratamiento con corticoides intranasales respecto a la situación previa al tratamiento.

Igual que en nuestro estudio varios autores han descrito la mejoría de los síntomas nasales y medidas objetivas y subjetivas de la obstrucción nasal tras el tratamiento con corticoides intranasales. En el caso del dipropionato de beclometasona la reducción de los síntomas durante un año de tratamiento es significativamente superior a la del placebo. La reducción de la obstrucción nasal, rinorrea y estornudos es del orden del 50% con un incremento significativo del flujo nasal (Mygind N. et al., 1975; Lildholt T. et al., 1995; Mygind N. y Lildholt T., 1996; Mygind N., 1999). El tamaño de los pólipos se reduce significativamente respecto al placebo con el uso de budesonida intranasal (Ruhno J. et al., 1990) y fluticasona en gotas nasales (Li JT. et al., 1999). Esta eficacia se mantiene mientras dura el tratamiento, pero al abandonarse reaparecen los síntomas. Esta reaparición es lenta cuando la poliposis es leve y rápida cuando es grave.

De manera general podemos decir que observamos una respuesta menor a los corticoides intranasales en los pacientes que además de la poliposis nasosinusal asocian asma e intolerancia al AAS. En nuestro estudio la evolución de la obstrucción nasal, el estadiaje endoscópico, la rinomanometría

y los síntomas nasales tienden a presentar una respuesta decreciente al tratamiento intranasal, pero sin llegar a ser significativa.

2. Pérdida del sentido del olfato (detección por olfatometría). La mejoría en la detección de los olores observada tras el tratamiento con corticoides orales no se mantiene con los corticoides intranasales. En la literatura científica los corticoides intranasales tienen un efecto limitado en la recuperación de la hiposmia o anosmia en los pacientes con poliposis nasosinusal. Algunos estudios han demostrado una mejoría de la función olfativa al comparar los corticoides intranasales frente a un placebo, aunque esta mejoría no ha llegado a ser significativa (Lildholdt T. et al., 1995; El Naggar M. et al., 1995). Hay autores que incluso proponen dosis bajas de mantenimiento con corticoides orales con el fin de mantener el sentido del olfato (Jafek BW et al., 1987). Hasta ahora no existen estudios relativos a la respuesta de la hiposmia al tratamiento con corticoides intranasales en pacientes con poliposis nasosinusal simple asociada o no a asma tolerante e intolerante al AAS.

En nuestro estudio existe una tendencia clara, pero no significativa, en los pacientes con poliposis nasosinusal sin asma a presentar valores de detección mayores que los pacientes con poliposis nasosinusal y asma. Los pacientes con poliposis nasosinusal y asma tolerante al AAS presentan unos valores de detección significativamente mayores que los que asocian asma intolerante al AAS. El origen de estas diferencias podría deberse a una progresiva inflamación de la mucosa nasosinusal, presente también en la rima olfatoria. Los receptores olfativos, de manera mecánica o bien por la acumulación de mediadores inflamatorios y productos de degradación, podrían verse afectados por toxicidad local impidiendo el buen funcionamiento de la primera neurona de la vía olfativa. Apoyan esta hipótesis de inflamación local los valores de eosinofilia nasal y eosinofilia en sangre periférica, notablemente más elevados en los pacientes intolerantes al AAS, mientras que el nivel de ocupación nasosinusal no presenta diferencias.

3. Ocupación nasosinusal por tomografía computerizada. Después del tratamiento con corticoides orales e intranasales el estadiaje tomográfico

presenta una mejoría significativa de la ocupación nasosinusal en los pacientes con poliposis nasosinusal.

Van Camp (van Camp C y Clement PA., 1994), en un estudio de características similares al nuestro sobre 26 pacientes con poliposis nasosinusal tratados con 60 mg de prednisolona (dosis decreciente durante 14 días), realizó una tomografía computerizada antes y después del tratamiento no encontrando resultados significativos, aunque sí una tendencia a la mejoría en la ocupación de los senos.

En nuestro estudio destacan, a pesar de la mejoría, unas puntuaciones altas de ocupación sinusal después del tratamiento. Sin embargo, se observa una tendencia a tener una puntuación aún mayor y, por lo tanto, una mayor ocupación de los senos cuando los pacientes asocian asma, y aún más cuando asocian asma intolerante al AAS. Existe también una correlación significativa entre la ocupación nasal por endoscopia nasal y la puntuación de la ocupación nasosinusal por tomografía computerizada y entre ésta y la obstrucción evaluada por rinomanometría. Podemos decir que la evaluación de la patología endonasal mediante el uso de la endoscopia nasal o con la rinomanometría nos informa de manera fiable sobre la ocupación de los senos paranasales, que sólo puede confirmarse mediante tomografía computerizada. Esta correlación, existente al finalizar el tratamiento también ocurría antes de iniciarlo, aumentando por ello la importancia de la endoscopia nasal y de la rinomanometría para evaluar de una forma menos compleja y más económica el estado de la enfermedad en el interior de los senos paranasales.

De manera similar existe una correlación entre la detección por olfatometría y la puntuación de la tomografía computerizada. Podemos decir que en nuestros pacientes los valores de detección por olfatometría predicen significativamente la ocupación nasosinusal por tomografía computerizada, tanto antes como después del tratamiento con corticoides. No existen estudios similares en la literatura científica que correlacionen el sentido del olfato y tomografía computerizada.

4. Expresión de los genes de Cox-1 y Cox-2.

4.1. Expresión del gen de Cox-1. Los corticoides intranasales no modifican la expresión del gen de Cox-1 en los pacientes con poliposis nasosinusal, con y sin asma, y con y sin intolerancia al AAS.

En la literatura científica no existen estudios similares. Picado y cols., en 1999, en su estudio sobre 28 pacientes con poliposis nasosinusal, incluye a 14 que han recibido tratamiento con corticoides intranasales, sin encontrar diferencias en la expresión de Cox-1 en pólipos nasales al compararlo con los pólipos de pacientes que no recibieron tratamiento con corticoides

4.2 Expresión del gen de Cox-2. El aumento observado en la expresión del gen de la Cox-2 después del tratamiento con corticoides orales durante dos semanas no se mantiene con los corticoides intranasales, volviendo los valores de expresión de Cox-2 a los previos al tratamiento con corticoides intranasales. Debemos destacar una menor disminución de la Cox-2 en los pacientes con poliposis nasosinusal sin asma, que después del tratamiento con corticoides intranasales mantienen valores de expresión de Cox-2 significativamente superiores a los pacientes con poliposis nasosinusal y asma asociado.

No existe ningún estudio que evalúe la respuesta de la expresión del gen de la Cox-2 a los corticoides intranasales. Un estudio del grupo de Stierna (Henriksson G. et al., 2001), aunque no estudia específicamente la expresión de Cox-2, concluye que los corticoides intranasales no provocan la regulación a la baja de diferentes citocinas (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TNF α e IFN γ) ni alteraciones en la expresión del ARNm del receptor de glucocorticoides.

Nuestro hallazgo relativo a la ausencia del efecto de los corticoides intranasales sobre el metabolismo del ácido araquidónico a través de la ausencia de efecto sobre la expresión de Cox-1 y -2 sugiere la existencia potencial de otros mecanismos de mayor importancia que expliquen la mejoría mantenida en los aspectos clínicos y exploratorios (endoscopia, rinomanometría y TC) en los pacientes con poliposis nasosinusal.

La menor respuesta de los pacientes con poliposis nasosinusal y asma en la expresión del gen de Cox-2 después del tratamiento con corticoides intranasales podría explicarse, como apuntan varios autores, por una

inadecuada expresión de la Cox-2 en los pacientes con intolerancia al AAS. Dichos pacientes se quedarían sin el efecto protector de la PGE₂ haciéndolos más susceptibles al efecto del AAS y otros AINEs (Ferreri NR. et al., 1988; Christie PE. et al., 1991; Kumlin M. et al., 1992; Picado C. et al., 1992; Sladek K. et al., 1994; Fischer AR et al., 1994; Szczeklik A. et al., 1996 y 2002b; Picado C. et al.,1999; Kowalski ML, et al., 2000a).

H. Situación actual de los pacientes estudiados.

Si bien dentro de los objetivos de esta tesis no se plantea la evolución a largo plazo de estos pacientes señalaremos la situación actual del grupo experimental y del grupo control.

De los 59 pacientes incluidos en este protocolo, después de 10 meses de haber finalizado el estudio, y con una media de seguimiento de 27 meses todos ellos han repetido entre una y cinco pautas de tratamiento similares a la utilizada por nosotros, incluidos todos los controles.

Aún así 11 de ellos han recibido tratamiento quirúrgico mediante cirugía endoscópica nasosinusal. De estos pacientes 4 pertenecen al grupo de intolerantes al AAS, 5 a los tolerantes al AAS y los otros 2 son pacientes con poliposis nasosinusal sin asma (**Tabla 48**).

Tabla 48. Seguimiento después del protocolo.

	Pacientes intervenidos con CENS	Pacientes no operados
Grupo Experimental (n=49)	11 (22%)	38
PNS (n=17)	2 (11%)	15
PN + Asma (n=32)	9 (28%)	23
PN + ATA (n=18)	5 (27%)	13
PN + AIA (n=14)	4 (28%)	10
Grupo control (n=10)	1 (10%)	9

CONCLUSIONES

En respuesta a nuestro objetivo general,

Todos los pacientes con poliposis nasosinusal deben ser evaluados sobre la presencia de asma e intolerancia al AAS y otros AINEs dado que estos pacientes son los que tienen una menor respuesta al tratamiento médico con corticoides y por lo tanto un peor pronóstico.

En respuesta a nuestros objetivos concretos, ad

- 2.1. Los valores basales de eosinofilia nasal y periférica así como de IgE aumentan progresivamente en los pacientes con poliposis nasosinusal y asma tolerante e intolerante al AAS apoyando el concepto de gradación de la inflamación en la poliposis nasosinusal.
- 2.2. El tratamiento con corticoides orales e intranasales mejora todos los síntomas nasales y reduce el tamaño de los pólipos en los pacientes con poliposis nasosinusal.
- 2.3. a.- Aunque la ocupación de las fosas nasales sea similar, la pérdida del olfato es mayor en los pacientes con poliposis nasosinusal asociada a asma intolerante al AAS.
b.- El tratamiento con corticoides orales mejora la pérdida del olfato en todos los pacientes con poliposis nasosinusal excepto en los que asocian asma intolerante al AAS. El tratamiento con corticoides intranasales no es capaz de mantener esta mejoría.
- 2.4. El tratamiento con corticoides orales, pero no con intranasales, aumenta la expresión del gen de Cox-2 en la poliposis nasosinusal simple y en la poliposis asociada a asma tolerante al AAS, pero no en los intolerantes al AAS.

- 2.5. La endoscopia nasal y la evaluación de la pérdida del olfato son instrumentos tan útiles como la tomografía computerizada para el seguimiento de la respuesta al tratamiento con corticoides en los pacientes con poliposis nasosinusal.

AGRADECIMIENTOS

Llevar a cabo y finalizar esta tesis ha supuesto un esfuerzo enorme. Sin embargo ni el mayor de los esfuerzos habría servido sin la colaboración de todos aquellos a quienes agradezco su ayuda y dedico este trabajo.

En primer lugar a cada uno de mis pacientes que prestaron su consentimiento para participar en los grupos de estudio. Su paciencia, su resistencia y su buena disposición han sido una de las claves de este trabajo.

Como institución quiero agradecer la oportunidad de emprender y finalizar este proyecto que me ha dado la Fundació Clínic y el Hospital Clínic de Barcelona. Debo destacar la ayuda desinteresada del excelente equipo humano del Servicio de Otorrinolaringología y del Gabinet d'Al·lèrgia Respiratòria.

Al Profesor J. Traserra Parareda, que fue mi maestro en la otorrinolaringología en los primeros años de residencia. Al Dr. J.M. Fabra, que me introdujo en la Rinología. A los Profesores A. Cuchi y A. Morelló que me han ayudado y ayudan en mi formación como otorrinolaringólogo. A mis compañeros del servicio y a los residentes, todos en algún momento me han apoyado en esta tesis.

A mis codirectores, el Dr. Bernal y el Dr. Mullo, cada uno en su estilo, que han prestado su tiempo, ideas y consejos para planear, realizar y pulir el contenido de esta tesis. A ambos quiero agradecerles especialmente el apoyo prestado en estos años de doctorando. Apoyo no solo moral sino también laboral.

Al Dr. Isam Alobid con quién he trabajado codo con codo en este proyecto y quién además me ha obsequiado con su amistad.

A quienes han participado directamente en el proyecto experimental: Laura Pujols, Mireya Fuentes, Maite Carrión, Jordi Roca, María Pérez, Dr. Josep de Haro, Dr. Joan Berenguer, Dr. Antonio Valero, Dr. C. Picado y Dr. A. Torrego.

A mis padres, que siempre han comprendido la idea de sacar adelante este trabajo, a mi esposa Maivi, por su ayuda y paciencia en los momentos que esta tesis parecía una meta inalcanzable y a mis hijos Pere, Patricia y Pau, que con su luz son la estrella polar de mi vida.

A TODOS ELLOS, MUCHAS GRACIAS.

BIBLIOGRAFIA

REFERENCIAS.

- Adams RG, Crabtree N. Anosmia in alkaline battery workers. *Brit J. Indust. Med* 1961;18: 216-222.
- Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. Samuel Highley, London, 1855. Citado por Schimmer P y Parker KL. Adrenocorticotropic hormone: adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitor of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW y Goodman A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ed. McGraw-Hill, New York 1996: 1459-1485.
- Adcock IM, Peters MJ, Brown CR, Stevens DA, Barnes PJ. High concentration of beta adrenergic agonists inhibit DNA binding of glucocorticoids in human lung in vitro. *Biochem Soc Trans* 1995; 23:217.
- Adcock IM, Peters M, Gelder C, Shirasaki H, Brown CR, Barnes PJ. Increased tachykinin receptor gene expression in asthmatic lung and its modulation by steroids. *J Mol Endocrinol* 1993; 11: 1-7.
- Amanou L, Avan P, Valcke JC, Bonfils P. Evaluation of the hypothalamo-hypopituitary axis after long-term inhalation corticotherapy for nasal polyposis. *Presse Med* 2000; 29: 1214-1216.
- Amar YG, Frenkiel S, Sobol SE. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis in patients having Samter's triad. *J Otolaryngol* 2000; 29: 7-12.
- Apter AJ, Gent JF, Frank ME. Fluctuating olfactory sensitivity and distorted odor perception in allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol* 1999; 125:1005-1010.
- Asero R, Bottazzi G. Nasal polyposis: a study of its association with airborne allergen hypersensitivity. *Ann Allerg Asthma Immunol* 2001; 86: 283-285.
- Astwood EB, Raben MS, Payne RW. Chemistry of corticotrophin. *Recent Prog Horm Res* 1952, 7: 1-57.

- Bachert C, Wagenman M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is up regulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 837-842.
- Bachert C, Geveart P. Effect of intranasal corticosteroids on release of cytokines and inflammatory mediators. *Allergy* 1999; 54: 116-123.
- Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 607-614.
- Baraniuk JN, Wong G, Ali M, Sabol M, Troost T. Glucocorticoids decrease c-fos expression in human nasal polyps in vivo. *Thorax* 1998, 53: 577-582.
- Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1-26.
- Baughman G, Harrigan MT, Campbell NF, Nurrish SJ, Bourgeois S. Genes newly identified as regulated by glucocorticoids in murine thymocytes. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 637-644.
- Beck LA, Stellato C, Beall LD, Schall TJ, Leopold D, Bickel CA, Baroody F, Bochner BS, Schleimer RP. Detection of chemokine RANTES and endothelial adhesion molecules in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 766-780.
- Bell J. The principles of surgery. Collins and Perkins. New York 1989; 1810: 405-408. (Special Edition, The Classics of Surgery Library, Birmingham, Alabama).
- Bent JP, Kuhn FA. Allergic fungal sinusitis/polyposis. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 259-68.
- Bent JP, Kuhn FA. The diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck* 1994; 111: 580-588.
- (a) Berenguer J, Pujol T, Tomasello A. Radiología nasosinusal: anatomía. *Rev Rinol* 2002; 1: 18-22.
- (b) Berenguer J, Pujol T, Tomasello A. Radiología nasosinusal: patología. *Rev Rinol* 2002; 2: 58-64

- Berglund U, Lindwall T. Theory and methods for odor evaluation. *Experiencia*. Birkhäuser Verlag 1986; 42: 42-59.
- Bolger W. Gram negative sinusitis: an emerging clinical entity? *Am J Rhinol* 1994; 8: 279-284
- Borson DB, Jew S, Gruenert DC. Glucocorticoids induce neutral endopeptidase in transformed human tracheal epithelial cells. *Am J Physiol* 1991, 260: L83-89.
- Bourgeois H. A propós d'un cas de coryza spasmodique. *Progr med - Paris* 1925; 95-96.
- Cohen J. The agony of nasal polyps and the terror of their removal 200 years ago: one surgeon's description. *Laryngoscope* 1998; 108:1311-1313.
- Brewster CEP, Howarth PH, Djucanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3: 507-511.
- Briner HR, Simmen D. Smell diskettes as screening test of olfaction. *Rhinology* 1999; 37:145-8.
- Buck LB. The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals. *Cell* 2000; 100: 611-618.
- Caldwell GW. Disease of the accesory sinuses of the nose and an improved method of treatment of suppuration of the maxillary antrum. *New York Med J* 1893; 58: 526-528.
- Caplin I, Haynes TJ, Sphan J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy* 1971; 29: 631-634.
- Carnuccio R, Di Rosa M, Guerrasio B, Iuvone T, Satebin L. Vasocortin: a novel glucocorticoid-induced anti-inflammatory protein. *Br J Pharmacol* 1987; 90: 443-445.
- Casadevall J, Ventura PJ, Mullol J, Picado C. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirine-intolerant asthma. Evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. *Thorax* 2000, 55: 921-924.
- Castillo JA, Picado C. Prevalence of aspirin-intolerance in a hospital population. *Respiration* 1986; 50: 153-157.

- Childa M, Voelkel NF. Effects of acute and chronic hypoxia on rat lung cyclooxygenase. *Am J Physiol* 1996; 270: 872-878.
- Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem* 1987; 162:156-159.
- Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW, Charlesson S, Chee J, Arm JP, Lee TH. Urinary leukotriene E₄ concentrations increase after ASA challenge in ASA-sensitive subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1025-1029.
- Christodoulopoulos P, Cameron L, Durham S, Hamid Q. Molecular pathology of allergic disease II: Upper airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 211-223.
- Chung KF, Podgorski MR, Goulding NJ, Godolphin JL, Sharland PR, O'Connor B, Flower RJ, Barnes PJ. Circulating autoantibodies to recombinant lipocortin-1 in asthma. *Respir Med* 1991; 85: 121-124.
- Cidlowski JA, NB Cidlowski. Regulation of glucocorticoid receptors by glucocorticoids in cultured HeLa S3 cells. *Endocrinology* 1981; 109: 1975-1981.
- Copeland RA, Williams JM, Giannaras J, Nurnberg S, Covington M, Pinto D, Pick S, Trzaskos JM. Mechanism of selective inhibition of the inducible isoform of prostaglandin G/H synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91: 11202-11206.
- Constanzo RM and Becker DP. Smell and taste disorders in head injury and neurosurgery patients. En: HL Meiselman and RS Rivlin (eds.), *Clinical Measurement of taste and smell*. New York: Macmillan, 1986: 565-578.
- Corrigan CJ, Brown PH, Barnes NC, Szeffler SJ, Tsai JJ, Frew AJ, Kay AB. Glucocorticoid resistance in chronic asthma. Glucocorticoid pharmacokinetics, glucocorticoid receptor characteristics, and inhibition of peripheral blood T cell proliferation by glucocorticoids in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1016-1025.
- Cowart BJ, Flynn-Rodden K, McGeady SJ, Lowry LD. Hyposmia in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 747-51.

- Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, Lam BK, Penrose JF, Austen FK, Holgate ST, Sampson AP. Over-expression of leukotriene C₄ synthase in the bronchial biopsies of aspirin-intolerant asthmatics. *J Clin Invest* 1998; 101: 834-846.
- Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, Martiniuk F, Weissmann G. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 9991-9995.
- Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1932, 50: 137-195.
- Czamy D, Brostoff J. Effect of intranasal betamethasone-17-valerate on perennial rhinitis and adrenal function. *Lancet*. 1968;2:188-190.
- Dahlen B, Zetterstrom O. Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *Eur Respir J* 1990; 3: 527-534.
- Davidsson A Hellquist HB. The so-called 'allergic' nasal polyp. *J Oto Rhino Laryngol Relat Spec* 1993; 55: 30-35.
- Davidsson A, Anderson T, Hellquist HB. Apoptosis and phagocytosis of tissue-dwelling eosinophils in sinonasal polyps. *Laryngoscope* 2000; 110: 111-116.
- Davies AO, Lefkowitz RJ. Regulation of beta adrenergic receptors by steroid hormones. *Annu Rev Physiol* 1984; 46: 119-130.
- Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB Jr. Smell and Taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol* 1991; 117: 519-528.
- Dekker JW, Nisanowska E, Schmitz-Schumann M, Pile K, Bocheneck G., Dyczek A, Cookson WO, Szczeklik A. Aspirin induced asthma and HLA-DRB1 and HLA-BPB1 genotypes. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 574-577.
- Del Prete G, Maggi E, Parronchi P, Chretien I, Tiri A, Macchia D, Ricci M, Banchereau J, De Vries J, Romagnani S. IL-4 is an essential factor for the

IgE synthesis induced in vitro by human T cell clones and their supernatants. *J Immunol* 1988, 140: 4193-4198.

- Demoly P, Bencherioua AM, Crampette L, Dhivert-Donnadieu, Godard P, Michel FB. De la rhinite allergique aux pathologies sinusiennes (sinusite/polypose): les liens épidémiologiques et expérimentaux. *Rev Mal Respir* 2000; 17: 925-932.
- Denburg J. Cytokines and inflammatory cells. En: Nasal polyps. An inflammatory disease and its treatment. Mygind N, Lildholdt T, eds. Munksgaard, Copenhagen 1997: 78-87.
- De Haro J. Olfatometría en la clínica diaria. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1999; 50: 40-46.
- De Haro J. Comunicación personal 2002.
- Demoly P, Crampette L, Lebel B, Campbell AM, Mondain M, Bousquet J. Expression of cyclo-oxygenase 1 and 2 proteins in upper respiratory mucosa. *Clin Exp Allergy* 1998 ;28:278-283.
- Deutschl H, Drettner B. Nasal polyps treated by beclomethasone nasal aerosol. *Rhinology* 1977; 15: 159-164.
- Djukanovic R. Nasal polyps - a model of chronic respiratory mucosal inflammation. *Clin Exp Allergy* 1995, 25: 582-585.
- Dombi VH, Walt H. Primary ciliary dyskinesia, immotile cilia syndrome, and Kartagener syndrome: diagnostic criteria *Schweiz Med Wochenschr* 1996;126: 421-33.
- Doty RL, Snow jr JB. Olfaction. En: Goldmann J. *The Principles and Practice of Rhinology*. Ed. Wiley. New York 1987: 761-785.
- Drake-Lee A. Nasal polyps in identical twins. *J Laryngol Otol* 1992; 106: 1084-1085.
- Drake-Lee AB, Jones V, Lewin I, Nayyar S, Wells A, Stanworth D. Levels of substance P and IgE decapeptide in nasal polyp fluid and matching sera: a preliminary study. *J Laryngol Otol* 1996, 110: 225-227.
- Drake-Lee A, Price J. Mast cell ultrastructure in the inferior turbinate and stroma of nasal polyps. *J Laryngol Otol* 1997, 11: 340-345.

- Drake-Lee A. Nasal polyps. En Rhinitis. Mechanisms and Management. Mackay I (ed) London: Royal Society of Medicine Services Ltd., 1989, 141-152.
- Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, Kay AB, Hamid QA. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5 and Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J Immunol* 1992; 148: 2390-2394.
- Dworski RT, Funk CB, Oates JA, Sheller JR. Prednisone increases PGH-synthase 2 in atopic humans in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 351-357.
- Elbez M, De Pressigny M, Halimi P, Aidan D, Bonfils P, Trotoux J. Does the use of nasal vasoconstrictor agents change tomodesitometric images of nasosinus polyposis? *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1993 ;110:277-280.
- El Naggar M, Kale S, Aldren C, Martin F. Effect of beconase nasal spray on olfactory function in post-nasal polypectomy patients: a prospective controlled trial. *J Laryngol Otol* 1995; 109: 941-944.
- Enclo IJ, Detera-Wadleigh SD. The genomic structure of the human glucocorticoid receptor. *J Biol Chem* 1991, 266: 7182-7188.
- Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, Loriaux DL. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 72: 39-45.
- Fabra JM. Rinomanometria anterior activa informatizada: criteris de normalitat i fiabilitat de la prova. Tesis Doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona. Facultat de Medicina, 1988.
- Fernández Morata JC, Mulo J, Fuentes M, Pujols L, Roca-Ferrer J, Pérez M, Xaubet A, Picado C. Regulation of cyclooxygenase-1 and -2 expression in human nasal mucosa. Effects of cytokines and dexamethasone. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1275-1284.

- Ferreri NR, Howland WC, Stevenson DD, Spiegelberg HL. Release of leukotrienes, prostaglandins and histamine into nasal secretion of aspirin-sensitive asthmatics during reaction to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 847-854.
- Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Rubin P, Cohn J, White MV, Igarashi Y, Kaliner MA, Drazen JM, Israel E. Direct evidence for a role of mast cell in the nasal response to aspirin in aspirin-sensitive patients. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 1046-1056.
- Fokkens WJ, Godthelp T, Holm AF, Blom H, Klein-Jan A. Allergic rhinitis and inflammation: the effect of nasal corticosteroid therapy. *Eur J Allergy Clin Immunol* 1997; 52: 26-32.
- Friedman WH, Katsantonis GP, Sivore M, Kay S. Computed tomography staging of the paranasal sinuses in chronic hyperplastic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 1990; 100: 1161-1165.
- Fukami M, Norlander T, Stierna P, Westrin KM, Carlsoo B. Mucosal pathology of the nose and sinuses: A study in experimental maxillary sinusitis in rabbits induced by *Streptococcus pneumoniae*, *Bacteroides fragilis*, and *Staphylococcus aureus*. *Am J Rhinol* 1993; 7: 125-132.
- Gaskin RE. A surgical staging system for chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1992; 6: 5-12.
- Gliklich R, Metson R. A comparison of sinus computed tomography (CT) staging systems for outcomes research. *Am J Rhinol* 1994; 8: 291-297.
- Goodspeed RB. Corticosteroids in olfactory dysfunction. En: *Clinical Measurement of taste and smell*. HL Meiselman and RS Rivlin (eds.). Macmillan, New York 1987: 514-518.
- Grzegorzcyk J, Kowalski ML, Kornatowski T, Pawliczak R. Expression of cyclooxygenase in nasal polyps from atopic and nonatopic subjects. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1999; 9: 380-385.
- Guyre PM, Girard MT, Morganelli PM, Manginiello PD. Glucocorticoid effects on the production and action of immune cytokines. *J Steroid Biochem* 1988, 30: 89-93.

- Hamid QA, Minshall EM. Molecular pathology of allergic disease. I: Lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 20-36.
- Hamilos DL, Leung DYM, Wood R, Schotman E, Hamid Q. Chronic hyperplastic sinusitis: association of tissue eosinophilia with mRNA expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 39-48.
- Hamilos D, Leung DYM, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasruel Z, Schotman E, Hamid Q. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 537-544.
- Hamilos DL, Leung DYM, Huston DP, Kamil A, Wood R, Hamid Q. GM-SCF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Clin Exp Allergy* 1998, 28: 1145-1152.
- Hellquist HB. Nasal polyps update. *Histopathology. Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 237-42.
- Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyps and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Inter J Epidemiol* 1999; 28: 717-722.
- Hemler M, Lands WEM, Smith WL. Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins: demonstration of two forms of iron in the holoenzyme. *J Biol Chem* 1976; 251: 5575-5579.
- Henriksson G, Norlander T, Forsgren J, Stierna P. Effects of topical budesonide treatment on glucocorticoid receptor mRNA down-regulation and cytokine patterns in nasal polyps. *Am J Rhinol* 2001;15:1-8.
- Hensch PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clinic* 1949, 24: 181-197.
- Herberhold C. Physiologie und Pathophysiologie der Nasennebenhölen. *Arch Otorhinolaryngol* 1982, 235:1-40.

- Hollenberg SM, Weinberger C, Ong ES, Cerelli G, Oro A, Lebo R, Thompson EB, Rosenfeld MG, Evans RM. Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature* 1985, 318: 635-641.
- Holmberg K, Karlsson W. Nasal polyps: medical or surgical management ? *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 23-30.
- Horak F. Clinical advantages of dual activity in allergy rhinitis. *Eur J Allergy Clin Immunol* 2000; 55: 34-39.
- Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Shapiro J, Cohn J, Rubin P, Drazen JM. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148: 1447-1451.
- Jafek BW, Moran DT, Eller PM, Rowley JC, Jafek TB. Steroid-dependent anosmia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 547-549.
- Jankowski R, Persoons M, Foliguet B, Coffinet L, Thomas C, Verient-Montaut B. Eosinophil count in nasal secretions of subjects with and without nasal symptoms. *Rhinology* 2000; 38: 23-32.
- Jahnsen FL, Haraldsen G, Aanesen JP, Haye R, Brandtzaeg P. Eosinophil infiltration is related to increased expression of vascular cell adhesion molecule-1 in nasal polyps. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 12: 624-632.
- Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Stierna P, Bende M. Evaluation of methods for endoscopic staging of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 2000; 120: 72-76.
- Jordana M, Dolovich J, Ohno I, Finotto S, Denburg J. Nasal polyposis: a model for chronic inflammation. In: *Asthma and Rhinitis*. Bisse WW, Holgate ST, eds. Blackwell Scientific Publications, Boston 1995: 156-164.
- Jordana M, Dolovich J. Eosinophils in nasal polyps. En: *Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M (eds). Nasal polyps. Epidemiology, pathogenesis, and treatment*. OceanSide Publications Inc, Providence 1997: 49-56.
- Jorgensen RA. Endoscopic and computed tomographic findings in ostiomeatal sinus disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 279-287.

- Kalyoncu AF, Karakaya G, Sahin AA, Baris YI. Occurrence of allergic conditions in asthmatics with analgesic intolerance. *Allergy* 1999; 54: 428-35.
- Kartagener M. Zur Pathologie der Bronchiectasien bei Situs viscerum inversus. *Beitrag zur Klinik der Tuberkulose und Spezifischen* 1933; 83: 489-501.
- (a) Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA. Pathologic findings in allergic aspergillus sinusitis. A newly recognized form of sinusitis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 439-43.
- (b) Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA. Allergic Aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 89-93.
- Kawabori S, Denburg JA, Schwartz LB, Irani AA, Wong D, Jordana G, Evans S, Dolovich J. Histochemical and immunohistochemical characteristic of mast cells in nasal polyps. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 6: 37-43.
- Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope* 1992; 102: 1-18
- Kern JA, Lamb RJ, Reed JL, Daniele RP, Nowell PL. Dexamethasone inhibition of interleukin-1-beta production by human monocytes. Post-transcriptional mechanisms. *J Clin Invest* 1988; 81: 237-244.
- Killian G. The origin of choanal polyp. *Lancet* 1906; 2: 81-82.
- Kingdom T, Lee K, Cropp G. Chronic sinusitis and negative sweat test in patient with cystic fibrosis. *Am J Rhinol* 1995; 9: 225-228.
- Kishimoto T, Taga R, Akira S. Cytokine signal transduction. *Cell* 1994, 76: 253-262.
- Kodansky D, Adkinson F, Norman PS, Rosenthal RR. Asthma improved by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1978; 88: 508-511.
- (a) Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J, Siuda K, Poniatowska M, Iwaszkiewicz J, Kornatowski T, Kaliner MA. Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161: 391-398.

- (b) Kowalski ML. Rhinosinusitis and nasal polyposis in aspirin sensitive and aspirin tolerant patients: are they different? *Thorax* 2000; 55: S84-S86.
- Kumlin M, Dahlen B, Bjorck T, Zetterstrom O, Granstrom E, Dahlen SE. Urinary excretion of leukotriene E₄ and 11-dehydro-tromboxane B₂ in response to bronchial provocations with allergen, aspirin, leukotriene D₄ and histamine in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 96-103.
- Laitinen A, Haatela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993, 147: 697-704.
- Lamberts SW, Koper JW, de Jong FH. Familial and iatrogenic cortisol receptor resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 43: 385-388.
- Lang J. Bases anatómicas microscópicas de las fosas nasales y de los senos paranasales. En: Bernal-Sprekelsen M, Masegur H, Fabra JM, Ademà JM, Sprekelsen C, Moina M. *Cirugía endoscópica nasosinusal básica y avanzada*. 2ª Ed. Gráficas Alzamora. Girona, España 2001: 17-57.
- Larsen PL, Tos M. Polyp formation by experimental tubal occlusion in the rat. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1991; 111: 926-933.
- Larsen PL, Tingsgaard PK, Harcourt J, Sofsrud G, Tos M. Nasal polyps and their relation to polyps/hypertrophic polypoid mucosa in the paranasal sinuses: a macro-, endo-, and microscopic study of autopsy materials. *Am J Rhinol* 1998; 12: 45-51.
- Larsen K, Tos M. A long-term follow-up study of nasal polyp patients after simple polypectomies. *Eur Arch Oto-Rhino-L* 1997; 1: 85-88.
- Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic Nasal Polyps. *Acta Otolaryngol* 2002; 122: 179-182.
- Lascaratos JG, Segas JV, Assimakopoulos DA. Treatment of nasal polyposis in Byzantine times. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 871-876.
- Li JT, Ford LB, Chervinsky P, Weisberg SC, Kellerman DJ, Faulkner KG, Herje NE, Hamedani A, Harding SM, Shah T. Fluticasone propionate powder and lack of clinically significant effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bone mineral density over 2 years in adults with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1062-1068.

- Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebo-controlled study of budesonide. *Clin Otolaryngol* 1995; 20: 26-30.
- Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 595-600.
- Lockey RF, Rucknagel DL, Vanselow NA. Familial occurrence of asthma, nasal polyps, and aspirin intolerance. *Ann Intern Med* 1973; 78: 17-24.
- Loung C, Miller A, Barnett J, Chow J, Ramesha C, Browner MF. Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. *Nature Struct Biol* 1996; 3: 927-933.
- Lukacs NW, Strieter RM, Kunkel SL. Leucocytes infiltration in allergic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995, 13: 1-6.
- Lumry WR, Lurd JG, Zeiger RS, Pleskow WW, Stevenson DD. Aspirin-sensitive rhinosinusitis: the clinical syndrome and effects of aspirin administration. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 580-587.
- Lund VJ, Holmstrom M, Scadding GK. Functional endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis: an objective assessment. *J Laryngol Otol* 1991; 105: 832-835.
- Lund VJ, Mackay I. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993; 31: 183-184.
- Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: 35-40.
- Lund VJ. The effect of sinonasal surgery on asthma. *Allergy* 1999; 54:141-145.
- Lundgren JD, Hirata F, Marom Z, Logun C, Steel L, Kaliner M, Shelhamer J. Dexamethasone inhibits respiratory glycoconjugate secretion from feline airways in vitro by the induction of lipocortin (lipomodulin) synthesis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 353-357.
- Mabry RL. Visual loss after intranasal corticosteroid injection. Incidence, causes and prevention. *Arch Otolaryngol* 1981; 107: 484-486.

- Maier JA, Hla T, Maciag T. Cyclooxygenase in an immediate-early gene induced by interleukin-1 in human endothelial cells. *J Biol Chem* 1990; 265:10805-10808
- Mak JC, Nishikawa M, Barnes PJ. Glucocorticosteroids increase beta 2-adrenergic receptor transcription in human lung. *Am J Physiol* 1995, 268: 41-46.
- Masferrer JL, Zweifel BS, Manning PT, Hauser SD, Leahy KM, Smith WG, Isakson PC, Seibert K. Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is antiinflammatory and nonulcerogenic. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91: 3228-3232.
- Mellon SH. Neurosteroids: biochemistry, modes of action, and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1003-1008.
- Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90: 11693-11697.
- Mitchell JA, Belvisi MG, Akarasereenont P, Robbins RA, Kwon O-J, Croxtall J, Barnes PJ, Vane JR. Induction of cyclo-oxygenase-2 by cytokines in human pulmonary epithelial cells: regulation by dexamethasone. *Br J Pharmacol* 1994 ; 113: 1008-1014.
- Molnar-Gabor E, Endreffy E, Rozsasi A. HLA-DRB1, -DQA1 and DQB1 genotypes in patient with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000; 110: 422-425.
- Mombaerts P. Seven transmembrane proteins as odorant and chemosensory receptors. *Science* 1999; 286: 707-711.
- Mullarkey MF, Thomas PS, Hansen JA, Webb DR, Nisperos B. Association of aspirin-sensitive asthma with HLA-DQw2. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 261-263.
- (a) Mulla J, Xaubet A, Gaya A, Roca-Ferrer J, López E, Fernández JC, Fernández MD, Picado C. Cytokine gene expression and release from epithelial cells. A comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 607-615.

- (b) Mullol J, Xaubet A, López E, Roca-Ferrer J, Picado C. Comparative study of the effects of different glucocorticosteroids on eosinophil survival primed by cultured epithelial cell supernatants obtained from nasal mucosa and nasal polyps. *Thorax* 1995; 50: 270-274.
- (a) Mullol J, E López, J Roca-Ferrer, A Xaubet, L Pujols, JC Fernández-Morata, JM Fabra, C Picado. Effects of topical anti-inflammatory drugs on eosinophil survival primed by epithelial cells. Additive effect of glucocorticoids and nedocromil sodium. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1432-1441.
- (b) Mullol J, Xaubet A, López E, Roca-Ferrer J, Carrión T, Rosello-Catafau J, Picado C. Eosinophil activation by epithelial cells of the respiratory mucosa. Comparative study of normal mucosa and inflammatory mucosa. *Med Clin* 1997; 109: 6-11.
- Mullol J, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Traserra J, Picado C. Inhibition of GM-CSF secretion by topical corticosteroids and nedocromil sodium. A comparison study using nasal polyp epithelial cells. *Respir Med* 2000, 94: 428-431.
- Mullol J, Fernández-Morata JC, Roca-Ferrer J, Pujols L, Xaubet A, Benítez P, Picado C. Cyclooxygenase-1 and -2 expression is abnormally regulated in human nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 824-830.
- Mullol J, Picado C. Treatment of inflammatory diseases of the nose. En: B. Wallaert, P. Chanez, P. Godard (eds.). *The Nose and Lung Diseases. European Respiratory Monograph, N° 18. European Respiratory Society Journals Ltd* 2001; 165-183
- Mygind N, Pedersen CB, Prytz S, Sorensen H. Treatment of nasal polyps with intranasal beclomethasone nasal aerosol. *Clin Allergy* 1975; 5: 159-164.
- Mygind N. Glucocorticosteroids and rhinitis. *Allergy* 1993; 48: 476-490.
- (a) Mygind N, Lildholdt T. Nasal polyps treatment: medical management. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 275-82.

- (b) Mygind N. Effects of corticosteroid therapy in non-allergic rhinosinusitis. *Acta Oto-Laryngologica* 1996; 116: 164-166.
- Mygind N. Advances in the medical treatment of nasal polyps. *Allergy* 1999; 54:12-16.
- Mygind N, Dahl R, Bachert C. Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy. *Thorax* 2000; 55: 79-83.
- Nasser SMS, Pfister R, Chistie PE, Sousa AR, Barker J, Schmitz-Schumann M, Lee TH. Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 90-96.
- National Geographic Society. The human sense of smell and smell survey. 1986; 170: 324-360.
- National Geographic Society. The Smell survey: results. 1987; 172: 514-525.
- National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 83: 425-534.
- Neugebauer P, Thomas JP, Michel O. The “case” of Joseph Haydn: a rhinological patient during the eighteenth century. *Laryngoscope* 2000; 110: 1078-1081.
- Newman LJ, Platts-Mills TAE, Phillips DC, Hazen KC, Gross CW. Chronic sinusitis: relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma and eosinophilia. *JAMA* 1994; 271: 363-367.
- Nishioka GJ, Cook PR, Davis WE, Mc Kinsey JP. Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110:494-500.
- Norlander T, Bronnegard M, Stierna P. The relationship of nasal polyps, infection, and inflammation. *Am J Rhinol* 1999; 13: 349-355.
- Norlander T, Fukami M, Westrin KM, Stierna P, Carlsoo B. Formation of mucosal polyps in the nasal and maxillary sinus cavities by infection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 109: 522-9.

- O'Banian MK, Winn VD, Young DA. cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4888-4892.
- Oeri R. Bronchiectasis in situs inversus. *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie* 1901; 3: 393-398.
- Ohno I, Lea R, Finotto S, Marshall J, Denburg J, Dolovich J, Gauldie J, Jordana M. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) gene expression by eosinophils in nasal polyposis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 5: 505-510.
- O'Malley BW. Steroid hormone action in eucaryotic cells. *J Clin Invest* 1984; 74: 307.
- Pahor AL. Rhinology in Ancient Egypt. *J Laryngol Otol* 1992; 106: 863-73.
- Papón JF, Coste A, Gendron MC, Cordonnier C, Wingerstmann L, Peynegre R, Escudier E. HLA-DR and ICAM-1 expression and modulation in epithelial cells from nasal polyps. *Laryngoscope* 2002; 112: 2067-2075
- Pasargiklian M, Bianco S, Allegra L, Moavero NE, Petrigine G, Robuschi M, Grugni A. Aspects of bronchial reactivity to prostaglandins and aspirin in asthmatic patients. *Respiration* 1977; 34: 79-91.
- Pastorello EA, Incorvaia C, Riario SG, Codecasa L, Menghisi V, Bianchi C. Importance of allergic etiology in nasal polyposis. *Allergy Proc* 1994; 15: 151-155.
- Patriarca G, Nucera E, DiRienzo V, Schiavino D, Pellegrino S, Fais G. Nasal provocation test with lysine acetylsalicylate in aspirin-sensitive patients. *Ann Allergy* 1991; 67: 60-62.
- Pavord ID, Tattersfield AE. Bronchoprotective role for endogenous prostaglandin E2. *Lancet* 1995; 345: 436-438.
- Peers SH, Smillie F, Elderfield AJ, Flower RJ. Glucocorticoid-and non-glucocorticoid induction of lipocortins (annexins) 1 and 2 in rat peritoneal leucocytes in vivo. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 66-72.
- Picado C, Ramis I, Roselló J, Prat J, Bulbena O, Plaza V, Montserrat JM, Gelpi E. Release of peptide leukotriene into nasal secretions after local

instillation of aspirin in aspirin-sensitive asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 65-69.

- Picado C, Fernández-Morata JC, Juan M, Roca-Ferrer J, Fuentes M, Xaubet A, Mullol J. Cyclooxygenase-2 mRNA is downexpressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Resp Crit Care Medicine* 1999; 160: 291-296.
- Picado C, Mullol J. The Nose in Aspirin-Sensitive Asthma. En: Szczeklik A, Gryglewski RJ, Vane JR (eds.). *Eicosanoids, Aspirin, and Asthma. Lung Biology in Health and Disease*, vol 114. C Lenfant, series ed. Marcel Dekker, Inc, New York, 1998: 493-505.
- Picard D, Yamamoto KR. Two signals mediate hormone-dependent nuclear localization of the glucocorticoid receptor. *EMBO J* 1987; 6: 3333-3340.
- Picot D, Loll PJ, Garavito RM. The X-ray cristal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1. *Nature* 1994; 367: 243-249.
- Plaza V, Prat J, Roselló J, Ballester E, Ramis I, Mullol J, Gelpi E, Vives-Corrans J LI, Picado C. In vitro release of arachidonic acid metabolites, glutathione peroxidase and oxigen free radicals from platelets of asthmatic patients with and without aspirin intolerance. *Thorax* 1995; 50: 490-496.
- Ponath PD, Qin S, Ringler DJ, Clark-Lewis I, Wang J, Kassam N, Smith H, Shi X, Gonzalo JA, Newman W, Gutierrez-Ramos JC, Mackay CR. Cloning of the human eosinophil chemoattractant, eotaxin: expression, receptor binding, and functional properties suggest a mechanism for the selective recruitment of eosinophils. *J Clin Invest* 1996; 97: 604-612.
- Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, Roberts GD. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 877-884.
- Position statement on nasal polyposis. *Rhinology* 1994; 32: 126.
- Prat J, Mullol J, Ramis I, Roselló-Catafau J, Xaubet A, Nerln I, Piera C, Gelpi E, Picado C. Release of chemical mediators and inflammatory cell influx during early allergic reaction in the nose: effect of furosemide. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 248-254.

- Pujols L, Mullol J, Pérez M, Juan M, Xaubet A, Cidlowski JA, Picado C. Expression of the human glucocorticoid receptor α and β isoforms in human respiratory epithelial cells and their regulation by dexamethasone. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 49-57.
- Purnaropoulos G, Emmanuel C. Hippocrates. All his works. Vol 4. Athens, Greece: Martinos 1971; 198-201.
- Rak S, Jacobson MR, Sudderick RM, Masuyama K, Juliusson S, Kay AB, Hamid Q, Lowhagen O, Durham SR. Influence of prolonged treatment with topical corticosteroid (fluticasone propionate) on early and late phase nasal responses and cellular infiltration in the nasal mucosa after allergen challenge. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 930-939.
- Ramis I, Bioque G, Lorente J, Jares P, Quesada P, Rosello-Catafau J, Gelpi E, Bulbena O. Constitutive nuclear factor-kappa B activity in human upper airway tissues and nasal epithelial cells. *Eur Respir J* 2000; 15: 582-589.
- Rasp G, Schuk A, Kastenbauer ER. A new grading system for nasal polyps of the ethmoid bone. *HNO-on line* 1996.
(<http://www.link.springer.de/link/service/journals/00106/>)
- Rexin M, W Busch, U Gehring. Protein components of the nonactivated glucocorticoid receptor. *J Biol Chem* 1991; 266: 24601-24605.
- Ruhno J, Howie K, Anderson M, Andersson B, Vanzielegem M, Hitch D, Lapp P, Denburg J, Dolovich J. The increased number of epithelial mast cells in nasal polyps and adjacent turbinates is not allergy-dependent. *Allergy* 1990; 45: 370-374.
- Ruhno J, Andersson B, Denburg J, Hitch D, Lap P, Vanzielegem M, Dolovich J. A double-blind comparison of intranasal budesonide with placebo for nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 1990; 86: 946-953.
- Roca-Ferrer J, Mullol J, López E, Xaubet A, Pujols L, Fernández-Morata JC, Fabra JM, Picado C. Effect of topical anti-inflammatory drugs on epithelial cell-induced eosinophil survival and GM-CSF secretion. *Eur Respir J* 1997; 10: 1489-1495.
- Roca-Ferrer J, Mullol J, Pérez M, Xaubet A, Molins L, de Haro J, Shelhamer J, Picado C. Effects of topical glucocorticoids on in vitro lactoferrin glandular

secretion: comparison between human upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106: 1053-1062.

- Roca-Ferrer J, Mullol J, Xaubet A, Benítez P, Bernal-Sprekelsen M, Shelhamer J, Picado C. Proinflammatory cytokines and eosinophil cationic protein on glandular secretion from human nasal mucosa: regulation by corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 87-93.
- Salari H, Borgeat P, Steffenrud S, Richard J, Bedard PM, Hebert J, Pelletier G. Immunological and non-immunological release of leukotrienes and histamine from nasal polyps. *Clin Exp Immunol* 1986; 63: 711-717.
- Salido M, Abasolo L, Bañares A. Revisión de los antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2001; 25: 46-52.
- Samet JM, Reed W, Ghio AJ, Devlin RB, Carter DJ, Dailey LA, Bromberg PA, Madden MC. Induction of prostaglandin H synthases 2 in human airway epithelial cells exposed to residual oil fly ash. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 141: 159-168.
- Samter M, Beers RF. Concerning the nature of intolerance to aspirin. *J Allergy* 1967; 40: 281-293.
- Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 66: 975-983.
- Samuelsson B, Dahlen SE, Lindgren JA, Rouzer CA, Serhan CN. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis and biological effects. *Science* 1987; 237: 1171-1176.
- Schalkwijk C, Vervoordeldonk M, Pfeilschifter J, Marki F, van den Bosch H. Cytokine- and forskolin-induced synthesis of group II phospholipase A₂ and prostaglandin E₂ in rat mesangial cells is prevented by dexamethasone. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 180: 46-52.
- Schwartz HJ, Lowell FC, Melby JC. Steroid resistance in bronchial asthma. *Am J Int Med* 1968; 69: 493-499.
- Scott AE, Cain WS, Clavet G. Topical corticosteroids can alleviate olfactory dysfunction. *Chem Senses* 1988; 13: 735

- Sehmi R, Wood LJ, Watson R, Foley R, Hamid Q, O'Byrne PM, Denburg JA. Allergen-induced increases in IL-5 receptor alpha-subunit expression on bone marrow-derived CD34+ cells from asthmatic subjects. A novel marker of progenitor cell commitment towards eosinophilic differentiation. *J Clin Invest* 1997; 100: 2466-2475.
- Serby MJ, Chobor KL. *Science of olfaction*. Springer Verlag, Hamburg 1992; 31-50.
- Settipane GA. Nasal polyps: pathology, immunology and treatment. *Am J Rhinol* 1971; 1 : 119-126.
- Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis: a review of 6,037 patients, *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 17-21.
- (a) Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 231-236.
- (b) Settipane GA. Nasal polyps and immunoglobulin E (IgE). *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 269-273.
- Settipane GA. Complications of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20: 209-213.
- Shimura S, Sasaki T, Ikeda K, Yamauchi K, Sasaki H, Takishima T. Direct inhibitory action of glucocorticoids on glycoconjugate secretion from airway submucosal glands. *Am Rev Respir Dis* 1990, 141: 1044-1049.
- Simon HU. Molecular mechanisms of defective eosinophil apoptosis in diseases associated with eosinophilia. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 206-208.
- Sin A, Terzioglu E, Kokuludag A, Veral A, Sebik F, Karci B, Kabakci T. Allergy as an etiologic factor in nasal polyposis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997; 7: 234-237.
- Sladek K, Dworski J, Soja J, Sheller E, Nizankowska E, Oates JA, Szczeklik A. Eicosanoids in bronchoalveolar lavage fluid of aspirin-intolerant patients with asthma after aspirin challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 940-946.
- Slavin RG. Nasal polyps and sinusitis. *JAMA* 1997; 278: 1849-1854.

- Sleigh M. Primary ciliary dyskinesia (letter). *Lancet* 1981; 2: 476.
- Spahn JD, Leung DYM, Surs W, Harbeck RJ, Nimmagadda S, Szeffler SJ. Reduced glucocorticoid binding affinity in asthma is related to ongoing allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1709-1714.
- Sorensen H, Mygind N, Tygstrup I, Flensborg EW. Histology of nasal polyps of different etiology. *Rhinology* 1977; 15: 1121-128.
- Stammberger H. Surgical treatment of nasal polyps: past, present, and future. *Allergy*, 1999, 54: 7-11.
- Stevenson DD. Diagnosis, prevention and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 617-622.
- Stewart MG, Donovan DT, Parke RB Jr, Bautista MH. Does the severity of sinus computed tomography findings predict outcome in chronic sinusitis? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 81-84.
- Stankova J, Rola-Pleszczynski M. Leukotriene B4 stimulates c-fos and c-jun gene transcription and AP-1 binding activity in human monocytes. *Biochem J* 1992, 282: 625-629.
- Sweet JM, Stevenson DD, Simon RA, Mathinson DA. Long-term effects of aspirin desensitization. Treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 59-65.
- Szczeklik A. Aspirin-induced asthma. Pathogenesis and clinical presentation. *Allergy Proc* 1992; 13: 32-37.
- Szczeklik A. Mechanism of aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997, 52: 613-619.
- Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniaswka G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin sensitive patients. *Br Med J* 1975, 1: 67-69.
- Szczeklik A, Nizankowska E. Asthma improved by aspirin-like drugs. *Br J Dis Chest* 1983; 77: 153-158.
- Szczeklik A, Sladek K, Dworski R, Nizankowska E, Soja J, Sheller J, Oates J. Bronchial aspirin challenge causes specific eicosanoid response in

- aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1608-1614.
- (a) Szczeklik A, Nizankowska E, Mastalerz L, Szabo Z. Analgesics and asthma. *Am J Ther* 2002 ; 9: 233-243.
 - (b) Szczeklik A, Sanak M. The role of COX-1 and COX-2 in asthma pathogenesis and its significance in the use of selective inhibitors. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 339-342.
 - Szczeklik A, Gryglewski RJ, Vane JR. Eicosanoids, aspirin and asthma. Marcel Dekker, Inc. New York. 1998. p 317-336
 - Szeffler S. Glucocorticoid therapy for asthma: clinical pharmacology. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:147-165.
 - Terries MH, Davidson TM. Review of published results for endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J* 1994; 73: 574-580.
 - Tos M, Mogensen C. Pathogenesis of nasal polyps. *Rhinology* 1977; 15: 87-95.
 - Tos M, Mogensen C. Mucus production in chronic maxillary sinusitis. A quantitative histopathological study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1984; 97:151-159.
 - Uziel A. Present status of olfactometry. *Proc. XII O.R.L. World Congr. Budapest, Hungary; 19-24. L. Surján, Gy. Bodó (eds) 1981.*
 - Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and endorphin. *Science* 1981; 213: 1394-1397.
 - van Camp C, Clement PA. Results of oral steroid treatment in nasal polyposis. *Rhinology* 1994; 32: 5-9.
 - Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231: 232-235.
 - Vrabec DP. The inverted Schneiderian papilloma: a 25 year study. *Laryngoscope* 1994; 104: 582-605.
 - Widal MF, Abrami P, Lermoyez J. Anaphyaxie et idiosyncrasie. *Presse Med* 1922; 30: 189.

- Wikstrom AC, Bakke O, Okret S, Brunnegard M, Gustafsson JA. Intracellular localisation of the glucocorticoid receptor: evidence for cytoplasmic and nuclear localisation. *Endocrinology* 1987; 120: 1232-1242.
- Woakes E. The relation of necrosing ethmoiditis to nasal polyps. *Brit Med J* 1885; 50:701.
- Wu T, Mullol J, Rieves RD, Logun C, Hausfeld J, Kaliner MA, Shelhamer JH. Endothelin-1 stimulates eicosanoid production in cultured human nasal mucosa. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 6: 168-174.
- Xaubet A, Mullol J, López E, Roca-Ferrer J, Rozman M, Carrión M, Fabra JM, Picado C. Comparison of the role of nasal polyp and normal nasal mucosal epithelial cells on in vitro eosinophil survival. Mediation by GM-CSF and inhibition of dexamethasone. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 307-317.
- Xaubet A, Mullol J, Roca-Ferrer J, Pujols L, Fuentes M, Pérez M, Fabra JM, Picado C. Effect of budesonide and nedocromil sodium on IL-8 and IL-6 release from human nasal mucosa and polyp epithelial cells. *Respir Med* 2001; 95: 408-414.
- Xie W, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 2692-2696.
- Yun CB, Lee BH, Jang TJ. Expression of glucocorticoid receptors and cyclooxygenase-2 in nasal polyps from nonallergic patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111:61-66.
- Zeitz HJ . Bronchial asthma, nasal polyps, and aspirin sensitivity: Samter's syndrome. *Clin Chest Med* 1988; 9: 567-76.
- Zeiss CR, Lockey RF. Refractory period to aspirin in a patient with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 57: 440-448.
- Zuckerkandl E. A discussion on the aetiology of mucous polyp. *Brit Med J* 1892; 2: 476.

LIBROS DE CONSULTA.

- Abelló P. y Traserra J. (ed.). Otorrinolaringología. Editorial Doyma, Barcelona. 1992.
- American General Health Survey, 1980
- Avellaneda R. Las vías aerodigestivas superiores y el oído en la evolución de las especies. Glosa Ediciones, Barcelona. 2000.
- Bernal-Sprekelsen M, Masegur H, Fabra JM, Ademà JM, Sprekelsen C, Moina M. Cirugía endoscópica nasosinusal básica y avanzada. 2ª Ed. Gráficas Alzamora. Girona, España. 2001.
- Doty RL. The smell identification test administration manual. Sensonics, Inc. 15 S Haddon Av. Haddonfield. N.J., USA. 1983.
- Enciclopedia Medico - Chirurgical. Tomo III. Varios autores. Paris. 1976-93.
- Kaliner MA, Barnes PJ, Persson CGA. Asthma. Its Pathology and treatment. Marcel Dekker, Inc. New York. 1991.
- Kimmelman CP. In disorders of taste and smell. AAOHNS Foundation ed., Washington DC. 1986.
- Mygind N, Lildholdt T. Nasal polyposis. An inflammatory disease and its treatment. Munksgaard, Copenhagen. 1997.
- Naclerio R, Durham S, Mygind N, Rhinitis. Mechanisms and management. Marcel Dekker, Inc. New York. 1999.
- Orts Llorca F. Anatomía Humana Tomo III. Ed. Científico Médica, Barcelona. 1972.
- Parson DS. Sinusitis and cystic fibrosis. En: Pediatric Sinusitis. Raven Press, New York .1992.
- Romer P. Anatomía comparada. Ed. Interamericana. Madrid 5ª ed. 1978.
- Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M. Nasal polyps: epidemiology, Pathogenesis and Treatment. OceanSide Publications, Inc. Providence, Rhode Island. 1997.
- Stammberger H. Functional endoscopic sinus surgery. The Messerklinger Technique. B.C. Decker ed, Philadelphia. 1991.

- Suarez C y cols. Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Tomo I. Ed. Proyectos Médicos, Madrid. 1999.
- Testut L. Letarjet A. Compendio de anatomia descriptiva. Salvat, Barcelona. 1973.
- Valero AL. Manual de Rinomanometría. MRA médica, Barcelona. 2001.
- Van Toller C, Dodd GH, Billing A. Ageing and the sense of smell. Van Toller and Dood (eds.) Springfield, IL. 1985.