

Vía aérea unificada: asociación entre rinosinusitis crónica y asma bronquial

Unified airway: association between chronic rhinosinusitis and bronchial asthma

Galia Villarroel O.¹, Patricia Fernández V.², Paulina Trujillo M.², Paulina Barria P.^{3,4}, Constanza Valdés P.^{5,6,7}

¹Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Servicio de Enfermedades Respiratorias, Instituto Nacional del Tórax. Santiago, Chile.

³Servicio de Medicina Interna, Unidad de Respiratorio, Hospital FACH. Santiago, Chile.

⁴Centro Respiratorio y de Cirugía de Tórax, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

⁵Servicio de Otorrinolaringología, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

⁶Departamento Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago Chile.

⁷Departamento Otorrinolaringología, Clínica Las Condes. Santiago Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 31 de octubre de 2022.

Aceptado el 03 de junio de 2023.

Correspondencia:

Constanza Valdés P.
Av. Salvador 364, Providencia.
Santiago, Chile
constanzavaldes@uchile.cl

Resumen

Bajo la teoría de vía aérea unificada, se ha observado que el asma y la rinosinusitis crónica (RSC) tienen una estrecha relación, con efectos importantes de una enfermedad sobre el control de la otra. El objetivo de esta revisión bibliográfica es clarificar cómo ambas enfermedades se relacionan desde su origen, epidemiología, fisiopatología y tratamiento. Sabemos que la presencia de RSC se asocia con peores resultados del asma, mayor frecuencia de exacerbaciones, hospitalizaciones y mayor uso de corticoides sistémicos. Varios mecanismos parecen tener un rol en la disfunción de la vía aérea inferior en pacientes con RSC, dentro de los cuales se plantea que la respuesta inflamatoria en común de tipo Th2 juega un papel principal. Existe amplia literatura respecto al efecto que tiene el tratamiento de la RSC en el control del asma, en esta revisión se expondrá la evidencia disponible del tratamiento médico con corticoides nasales, montelukast y macrólidos, así como también del tratamiento quirúrgico de la RSC y el uso de biológicos.

Palabras clave: Vía aérea unificada, Sinusitis, Pólipos nasales, Asma, Inflamación Tipo 2.

Abstract

Under the unified airway theory, asthma and chronic rhinosinusitis (CRS) have a close relationship, with significant effects of one disease on the control of the other. This bibliographic review aims to clarify how both diseases relate to each other from their origin, epidemiology, pathophysiology, and treatment. CRS is associated with worse asthma outcomes, higher frequency of exacerbations, hospitalizations, and increased use of systemic corticosteroids. Several mechanisms play a role in lower airway dysfunction in patients with CRS, among which the common Th2-type inflammatory response plays a substantial role. There is extensive literature regarding the effect of the treatment of CRS in the control of asthma. We present the available evidence regarding the effect of medical treatment with nasal corticosteroids, montelukast, and macrolides, as well as the surgical treatment and use of biologics.

Keywords: Unified Airway, Sinusitis, Nasal Polyps, Asthma, Type 2 inflammation.

Introducción

La rinosinusitis crónica (RSC) es un síndrome clínico, que se caracteriza por la inflamación sintomática persistente de la cavidad nasal y los senos paranasales. De acuerdo al Consenso Europeo sobre Rinosinusitis y Pólipos

nasales (EPOS 2020)¹ se define, clínicamente, por la presencia de dos o más de los siguientes síntomas por más de 12 semanas: obstrucción nasal, descarga nasal anterior o posterior, dolor o presión facial y/o hiposmia. Para confirmar el diagnóstico se debe objetivar la inflamación crónica de la mucosa con una endoscopia nasal

o tomografía computada (TC). Su prevalencia reportada es de un 5,5% a un 11,9%^{2,3}.

Por otro lado, el asma es una afección inflamatoria de la vía aérea inferior que se caracteriza por síntomas variables y recurrentes, obstrucción reversible del flujo aéreo e hiperreactividad bronquial. Sintomáticamente, pueden presentar sibilancias, disnea, opresión torácica y tos de forma variable⁴. La prevalencia global del asma es de 4,3%, con una gran variabilidad geográfica desde 0,2% en China a 21,0% en Australia⁵.

Se ha demostrado que tanto la RSC como el asma tienen un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes^{6,7}, así como también un gran impacto económico, con un costo anual en Estados Unidos de \$22 mil millones de dólares para la RSC⁸ y \$81,9 mil millones de dólares para el asma⁹.

En esta revisión vamos a discutir como ambas enfermedades se relacionan desde su origen, epidemiología, fisiopatología y tratamiento.

Relación epidemiológica

El asma y la RSC, al ser ambos fenómenos inflamatorios de la mucosa de la vía aérea, frecuentemente se presentan de manera conjunta.

En pacientes con RSC, la prevalencia de asma es de aproximadamente un 25%, en comparación con el 4,3% de la población global¹⁰. Esta prevalencia aumenta considerablemente en pacientes con RSCcP, llegando a casi un 50%¹¹. La encuesta GA²LEN¹² estudió a más de 52.000 adultos en 12 países distintos de Europa y concluyó que existe una fuerte asociación entre asma y RSC, con un odds ratio de (OR) 3,47; la asociación con asma fue aún más fuerte en pacientes con RSC y rinitis alérgica (OR 11,85).

En pacientes asmáticos la prevalencia de RSC varía entre 18% y 42%^{13,14}, porcentajes considerablemente mayores que el 5% a 10% de la población general mencionado previamente. Además, la prevalencia de RSC aumenta con la severidad del asma, en un estudio realizado por el Programa de Investigación de Asma Severa (SARP)¹⁵, casi la mitad de los pacientes con la carga de enfermedad más severa tenían antecedentes de cirugía rinosinusal previa. En otro estudio por Bresciani y cols.¹⁶, el compromiso rinosinusal evaluado

por síntomas clínicos y TC fue, significativamente, mayor en los pacientes con asma severa dependiente de corticoides que en aquellos con asma leve a moderada. Del mismo modo, la presencia de RSCcP también aumenta con la severidad del asma, en una cohorte de 386 pacientes asmáticos la prevalencia de poliposis nasal fue del 4,8% en asma leve, 9,6% en moderada y 44,6% en asma severa¹⁷.

El momento exacto en que se desarrolla esta asociación sigue siendo poco claro. Algunos estudios han observado que la RSC sin rinitis alérgica se asocia, positivamente, con el asma de inicio en adultos y, negativamente, con el asma de inicio en la infancia¹², mientras otros no han encontrado diferencias significativas en el inicio de ambas enfermedades¹⁸. Se plantea que es más probable que el período en el que se desarrolla la RSC y el asma sea variable y dependa de una variedad de factores aún por identificar¹⁹.

Fenotipos y endotipos en RSC

Tanto el asma como la RSC se consideran un diagnóstico general para varias enfermedades con mecanismos inflamatorios distintos (endotipos) y presentaciones clínicas variables (fenotipos). El concepto de endotipos en RSC, fue tomado desde el asma bronquial.

La RSC es una enfermedad heterogénea y, clásicamente, la guía EPOS 2012 dividía los fenotipos en RSC con pólipos (RSCcP) y sin pólipos nasales (RSCsP)²⁰. La guía EPOS 2020¹ propone una nueva clasificación en RSC primaria y secundaria, y una división adicional en enfermedad localizada y difusa. En la RSC primaria, la enfermedad se clasifica según el endotipo inflamatorio dominante en tipo 2 o no tipo 2¹.

La enfermedad tipo 2 se caracteriza por una respuesta inflamatoria mediada por Linfocitos T-Helper de tipo 2 (Th2), con una expresión elevada de interleukina (IL)-4, IL-5 e IL-13 con reclutamiento y activación de eosinófilos y producción de IgE, siendo el endotipo principal en la RSCcP^{1,21-24}. En contraste con la poliposis nasal, la RSCsP se caracterizó como una inflamación mediada por Linfocitos T-Helper tipo 1 (Th1) con un aumento en los niveles de interferón gamma (IFN γ)^{25,26}. Esta dicotomía de RSCcP versus RSCsP se ha cuestionado en diversos estudios, mostrando la complejidad

ARTÍCULO DE REVISIÓN

de la enfermedad y la diversidad en los perfiles inflamatorios en los distintos tipos de RSC, y es por esto que en la última clasificación de la EPOS 2020¹ se ha abandonado esta subdivisión^{27,28}.

Fenotipos y endotipos en asma

Al igual que la RSC, el asma es una condición heterogénea y compleja, con presentaciones clínicas variables en severidad, historia natural, comorbilidades y respuesta a tratamiento.

Se han realizado diversos análisis de cluster dentro de los cuales se encuentra el estudio de Severe Asthma Research Program (SARP)¹⁵, de Airways Disease Endotyping for Personalized Therapeutics (ADEPT)²⁹, de British Thoracic Society Severe Refractory Asthma Registry³⁰, entre otros. Si bien existen diferencias sustanciales en las poblaciones de asma examinadas en estos estudios y los parámetros utilizados para agrupar a los pacientes, surgen varios grupos de asma que, probablemente, tienen un origen biológico en común. Con respecto a los endotipos, similar a la RSC, se han clasificado en tipo 2 (T2) alto y T2 bajo, según si prima o no una respuesta inflamatoria tipo Th2. Los fenotipos y endotipos del asma se resumen en la Tabla 1 (adaptada de Kuruvilla M y cols.³¹).

Relación fisiopatológica

A lo largo de la historia se ha reconocido una relación epidemiológica y fisiopatológica entre varios trastornos respiratorios de vía aérea superior e inferior y esto ha promovido el desarrollo de un modelo conceptual de función respiratoria integrada conocido como vía aérea unificada³².

Varios mecanismos parecen tener un rol en la disfunción de la vía aérea inferior en pacientes con RSC que detallaremos a continuación:

- Alteración del acondicionamiento del aire en la vía aérea superior
- Irritación e inflamación de la vía aérea inferior por descarga posterior de secreciones
- Propagación sistémica de la inflamación
- Reflejo naso-bronquial
- Respuesta inflamatoria en común de tipo Th2 tanto en RSC como en asma

El daño de la mucosa nasal afecta la capacidad de filtrar y acondicionar el aire inhalado, esto podría generar el ingreso a la vía aérea inferior de alérgenos, así como de aire frío y seco^{33,34}. Se ha demostrado que la respiración oral exclusiva en adultos con asma leve genera disminución del VEF1, mayor dificultad respiratoria y aumento de síntomas obstructivos³⁵.

Se plantea que la descarga posterior de secreciones nasales a la vía aérea inferior generaría irritación e inflamación de la vía aérea inferior. En un modelo animal de conejos con rinosinusitis inducida, se observó un aumento de la reactividad bronquial que revertía al separar las vías respiratorias superiores e inferiores con un tubo endotraqueal, concluyendo que el mecanismo más probable era la descarga posterior de secreciones nasales³⁶.

También hay evidencia que la inflamación alérgica de la mucosa respiratoria resulta en eventos inflamatorios sistémicos³⁷. La provocación nasal con alérgenos en pacientes con rinitis alérgica genera inflamación generalizada de la vía aérea mediante la expresión de moléculas de adhesión, con aumento de eosinófilos tanto en circulación periférica como en tejido nasal y bronquial³⁸.

La existencia de un reflejo nasobronquial con una vía aferente por el nervio trigémino y eferente a través del nervio vago generando broncoconstricción inmediata es algo controversial en la literatura³⁹. El estudio que a menudo ha sido citado como principal apoyo para este mecanismo fue realizado por Kaufman y Wright⁴⁰ en 1970, en el cual se aplicó partículas de sílice en la mucosa nasal, en sujetos sin asma, y se encontró un rápido aumento de la resistencia de la vía aérea inferior. La administración previa de atropina⁴⁰ o la sección del

Tabla 1. Endotipos y fenotipos del asma

Endotipo	Fenotipo
T2 alto	Asma alérgica de inicio precoz Asma de inicio tardío eosinofílica Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina
T2 bajo	Asma no alérgica (neutrofílica o paucigranulocítica) Relacionado a tabaquismo Relacionado a obesidad Inicio muy tardío

nervio trigémino³⁹ prevenían el aumento de la resistencia bronquial, postulando que el mecanismo más probable correspondía a una vía de reflejo neural. Sin embargo, en la actualidad no se han logrado replicar estos experimentos. Si bien luego de la exposición a un antígeno por nariz se pueden observar cambios en la reactividad bronquial a metacolina, no se han observado cambios en la resistencia al flujo aéreo de forma inmediata⁴¹. Estos hallazgos sugieren que el responsable de la relación observada no pareciera ser producto de un arco reflejo directo e inmediato⁴².

En cuanto a lo inmunológico, el asma y la RSCcP comparten una respuesta inflamatoria tipo Th2^{1,21-24}. En la RSC, esta vía inflamatoria se caracteriza por infiltración de eosinófilos en la lámina propia, engrosamiento de la membrana basal e hiperplasia de células caliciformes⁴³. Estos hallazgos son similares a los presentes en la mucosa bronquial de pacientes asmáticos⁴⁴. A largo plazo se genera una remodelación irreversible de la mucosa, tanto en la RSC como en el asma⁴⁵.

Un estudio comparó la expresión de citoquinas Th2 en tejido nasal de pacientes con RSC y asma y observó un aumento de éstas en asmáticos severos en comparación con asmáticos no severos⁴⁶. Luego de la cirugía endoscópica funcional se evidenció una mejoría significativa de la función pulmonar y del control del asma en pacientes con asma severa, pero no en pacientes con asma no severa, lo cual sugiere que las citoquinas derivadas de los tejidos nasales de la RSC pueden estar implicadas en la patogénesis del asma severa⁴⁶.

Como se mencionó previamente, se ha observado diversidad en los perfiles inflamatorios de la RSC. Un estudio que comparó a pacientes con RSCcP de Europa y de China demostró que los europeos presentan una mayor proporción de inflamación dominante eosinofílica tipo Th2, mientras que sus contrapartes de China a menudo presentan una polarización Th1/Th17 con inflamación neutrofílica²⁷. En Estados Unidos se analizó la expresión de diferentes mediadores inflamatorios en RSCsP y se evidenció que es una enfermedad heterogénea, con expresión predominante de inflamación tipo Th2 en un 36%, dominante tipo Th1 en un 23% y tipo Th17 en un 15%⁴⁷. La heterogeneidad y la presencia de inflamación tipo Th2 en

la RSCsP podría explicar la asociación presente pero más débil con el asma, en comparación con la RSCcP.

También se ha visto que en la RSC, la inflamación tipo 2 lleva a una respuesta eosinofílica que puede ser amplificada en la presencia de superantígenos de *Staphylococcus aureus*, induciendo una activación policlonal de células T y formación local de IgE⁴⁸. Se ha observado una asociación de este endotipo de RSC a la presencia de asma como comorbilidad⁴⁹. Tanto la colonización como la presencia de IgE específica contra la enterotoxina de *S. aureus* (SE-IgE) son más frecuentes en pacientes que tienen RSCcP y asma⁵⁰. Además, pacientes con presencia de SE-IgE tienen un aumento significativo del riesgo de asma y, específicamente, de asma severa, se asocia a peores parámetros de función pulmonar y una mayor reversibilidad de la vía aérea a la broncodilatación⁵¹.

Relación clínica

Efecto de la RSC en la historia natural del asma

Lo relevante de esta relación son sus implicancias clínicas. Según múltiples estudios, la presencia de RSC se asocia con peores resultados del asma¹⁴, mayor frecuencia de exacerbaciones, hospitalizaciones y mayor uso de corticoides sistémicos⁵². Además, la severidad sintomática de la RSC se asocia, negativamente, con el control del asma⁵³. Un estudio de cohorte por Ek y cols.⁵⁴ evidenció que la RSC como comorbilidad en pacientes asmáticos es un predictor negativo significativo e independiente de la calidad de vida y se asocia a peor función pulmonar que pacientes asmáticos sin RSC. Importante destacar el rol de la RSC en el grupo de pacientes con asma severa, donde aumenta, significativamente, el riesgo de exacerbaciones frecuentes⁵⁵, por lo que incluso se ha incluido en modelos predictivos de exacerbaciones en estos pacientes⁵⁶. En resumen, la RSC tiene un efecto negativo en el control del asma, y esto puede conducir a una disminución en la calidad de vida y un aumento indirecto en los costos en salud⁵⁷.

Efecto del asma en la RSC

Algunos trabajos han evidenciado que, en pacientes con RSC, la presencia de asma se

ARTÍCULO DE REVISIÓN

asocia a mayor severidad radiológica de la RSC (Lund-Mackay score) que en no asmáticos⁵⁸. En contraste con lo anterior, un trabajo japonés observó que los hallazgos tomográficos de RSC no se asociaron con la severidad del asma, sin embargo, sí se demostró una diferencia significativa en la tasa de severidad del asma entre sujetos con y sin rinosinusitis⁵⁹. Un estudio de cohorte transversal de pacientes con RSC y asma observó que la presencia de asma se asoció con peor calidad de vida, sin embargo, esta asociación estaba completamente influenciada por el nivel de control del asma⁶⁰. Los hallazgos previos sugieren que el diagnóstico de asma no es, necesariamente, predictivo de una peor gravedad de los síntomas de RSC, sino más bien es el control del asma lo relevante⁶⁰.

Efecto de la intervención de la RSC en el asma

Dado la fuerte asociación entre el asma y la RSC, se plantea la pregunta si el tratamiento de una enfermedad impacta en el control de la otra. Los principales resultados evaluados son: mejor control del asma; disminución de las exacerbaciones; mejorías en la espirometría, principalmente aumento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁), el flujo espiratorio forzado 25-75 % (FEF_{25-75%}), y el máximo flujo de espiración (PEF); y, por último, disminución de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), examen que se correlaciona con el nivel de inflamación de la vía aérea.

Corticoides nasales

El manejo médico de primera línea de la RSC incluye irrigación salina nasal y corticoides intranasales¹. Un estudio randomizado, controlado, doble ciego que comparó mometasona nasal versus placebo en niños y adultos con RSC y asma mal controlada, mostró una mejoría leve en los síntomas del asma en pacientes tratados con mometasona, sin embargo, no se observaron beneficios en la función pulmonar, control del asma ni en la calidad de vida, sugiriendo que, si bien la RSC puede contribuir a los síntomas respiratorios, su tratamiento en pacientes con asma debe determinarse por la necesidad de tratar la enfermedad rinosinusal en lugar de mejorar el control del asma⁶¹.

Montelukast (antagonista del receptor de leucotrienos)

El uso de Montelukast en pacientes con RSCcP y asma se ha estudiado en dos artículos^{62,63}. En ambos se observó mejoría en los síntomas nasales y pulmonares, también en los resultados endoscópicos y de TC de cavidades paranasales, y disminución del uso de broncodilatación para el asma. En general, no se observó mejoría en la función pulmonar. Schaper y cols.⁶² sólo encontraron una mejoría significativa del PEF. Cabe mencionar que en una revisión sistemática publicada el 2015⁶⁴, que incluyó estos dos estudios, se determinó un riesgo de sesgo medio⁶² y alto⁶³ para ellos, concluyendo que el nivel de evidencia que respalda estos resultados es bajo.

Macrólidos

Dado su efecto inmunomodulador, el uso de macrólidos a largo plazo ha sido estudiado para el manejo de RSC. En una revisión Cochrane⁶⁵ del año 2016 se encontró muy poca evidencia de que éstos sean efectivos en pacientes con rinosinusitis crónica, sí se encontró evidencia de calidad moderada de una mejoría modesta en la calidad de vida en adultos con RSCsP que recibieron tres meses de macrólidos vía oral. Investigaciones recientes han mostrado que los macrólidos son más efectivos en RSC con IgE baja, los cuales se asocian con menor frecuencia a asma⁶⁶.

Un estudio por Ragab y cols.⁶⁷ comparó tratamiento médico (eritromicina oral + corticoides intranasales + irrigación nasal alcalina) versus tratamiento quirúrgico en pacientes con RSC y asma. Se observó que el control del asma mejoró, significativamente, con ambas modalidades y que el tratamiento médico fue superior al quirúrgico con respecto a la disminución del FeNO y aumento del VEF₁ en los pacientes con RSCcP. Esta superioridad del tratamiento médico se podría deber al rol directo de los macrólidos en el tratamiento del asma, más que al efecto mediado por el manejo de la RSC, dado que como vimos previamente, los macrólidos no cuentan con evidencia significativa en la efectividad del manejo de la RSC.

Tratamiento quirúrgico

En pacientes con enfermedad rinosinusal sintomática, a pesar de tratamiento médico

óptimo, está indicada la cirugía¹. Una revisión sistemática del año 2013 que realizó un meta-análisis de 22 estudios prospectivos y retrospectivos concluyó que la cirugía endoscópica funcional nasal (CEF) tiene un efecto positivo en el asma: se observó mejoría en el control del asma, disminución de la frecuencia de exacerbaciones, del número de hospitalizaciones, del uso de corticoides sistémicos e inhalados, así como también del uso de broncodilatación⁶⁸. El beneficio de la CEF en el control del asma y calidad de vida es más evidente en pacientes que tienen un mal control del asma en el preoperatorio⁶⁹. Con respecto a las pruebas de función pulmonar, se encontraron mejorías menores en el VEF1 y PEF en estudios seleccionados, sin embargo, los efectos generales no fueron estadísticamente significativos⁶⁸. Posteriormente, una revisión sistemática del año 2019 sí encontró mejorías estadísticamente significativas en la función pulmonar medida en FEF 25-75%, VEF1 y PEF, pero con un número limitado de estudios y un bajo nivel de evidencia⁷⁰.

Al indicar una cirugía, es fundamental considerar los factores de riesgo de recidiva de enfermedad y de necesidad de cirugía de revisión. Un meta-análisis de los factores de riesgo para cirugía de revisión en RSCcP evidenció que los factores asociados con mayores tasas de revisión se encontraba el asma y la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina⁷¹.

Tratamiento biológico

Bajo el concepto de vía aérea unificada y de una inmunopatología en común entre RSC y asma, es que surgen diversos agentes biológicos dirigidos a tratar la inflamación tipo 2. Actualmente, la guía EPOS 2020¹ sugiere el uso de tratamiento biológico en pacientes con RSCcP con CEF previa que cumplan con al menos 3 de los siguientes criterios: evidencia de inflamación tipo 2, necesidad de corticoides sistémicos (≥ 2 pulsos al año o uso crónico > 3 meses), calidad de vida alterada, hiposmia significativa y diagnóstico de asma.¹

En una revisión sistemática y metaanálisis de la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales y la desensibilización con aspirina en RSCcP se analizaron 29 ensayos clínicos randomizados y un total de 3.461 pacientes, brindando evidencia sólida que el Dupilumab,

Omalizumab, Mepolizumab, Benralizumab y la desensibilización con aspirina generan una mejoría significativa en diversos outcomes⁷².

En resumen, se ha observado que los corticoides nasales y el montelukast pueden mejorar los síntomas del asma, aunque no se han encontrado beneficios significativos en la función pulmonar. Por otro lado, el uso prolongado de macrólidos tiene un efecto directo en el tratamiento del asma debido a su capacidad de modular el sistema inmunológico, y este efecto parece no depender del control de la enfermedad rinosinusal. En cuanto al tratamiento quirúrgico de la enfermedad rinosinusal crónica, se ha demostrado que tiene beneficios en el control del asma y en la calidad de vida, si bien hay mejoras en la función pulmonar, éstas son leves y cuentan con un nivel de evidencia limitado. Por último, la terapia biológica dirigida a la inflamación tipo 2 ha mostrado resultados prometedores en el tratamiento de la RSCcP.

Conclusiones

La relación epidemiológica, fisiopatológica y clínica de la RSC y el asma son evidencia del vínculo entre la vía aérea superior e inferior. La asociación entre asma bronquial y RSC parece ser más fuerte en aquellos endotipos asociados a inflamación Th2, teniendo en consideración el abanico sindromático de ambas enfermedades. Si bien existen diversas teorías del cómo una enfermedad afecta a la otra, se tiene claro que la función respiratoria de la vía aérea superior e inferior funciona de forma integrada, bajo el concepto de vía aérea unificada, y es bajo este mismo concepto que es crucial el control de la inflamación de la vía aérea como un conjunto para lograr mejorar la calidad de vida en pacientes con coexistencia de asma y RSC.

Bibliografía

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;Suppl 29:1-464.
2. Pílan RR, Pinna F de R, Bezerra TF, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in São Paulo. *Rhinology*. 2012;50:129-138. doi:10.4193/Rhino11.256.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

3. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2017;72(2):274-281. doi: 10.1111/all.13042.
4. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention.*; 2022. www.ginasthma.org.
5. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: Findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health.* 2012;12(1):1-8. doi: 10.1186/1471-2458-12-204
6. Remenschneider AK, Scangas G, Meier JC, et al. EQ-5D-derived health utility values in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis. In: *Laryngoscope.* Vol 125. John Wiley and Sons Inc.; 2015:1056-1061. doi:10.1002/lary.25054.
7. Alobid I, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J. Chronic rhinosinusitis and nasal polyps: The role of generic and specific questionnaires on assessing its impact on patient's quality of life. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2008;63(10):1267-1279. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01828.x.
8. Smith KA, Orlandi RR, Rudmik L. Cost of adult chronic rhinosinusitis: A systematic review. *Laryngoscope.* 2015;125(7):1547-1556. doi: 10.1002/lary.25180
9. Nurmagambetov T, Kuwahara R, Garbe P. The economic burden of asthma in the United States, 2008-2013. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(3):348-356. doi: 10.1513/AnnalsATS.201703-259OC.
10. Seybt MW, McMains KC, Kountakis SE. The Prevalence and Effect of Asthma on Adults with Chronic Rhinosinusitis. *Ear, Nose Throat J.* 2007;86(7):409-411. doi: 10.1177/014556130708600719.
11. Promsopa C, Kansara S, Citardi MJ, Fakhri S, Porter P, Luong A. Prevalence of confirmed asthma varies in chronic rhinosinusitis subtypes. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(4):373-377. doi: 10.1002/alr.21674.
12. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: The GA 2LEN survey in Europe. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2012;67(1):91-98. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02709.x.
13. Chandra RK, Lin D, Tan B, et al. Chronic rhinosinusitis in the setting of other chronic inflammatory diseases. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg.* 2011;32(5):388-391. doi:10.1016/j.amjoto.2010.07.013.
14. Liou A, Grubb JR, Schechtman KB, Hamilos DL. Causative and Contributive Factors to Asthma Severity and Patterns of Medication Use in Patients Seeking Specialized Asthma Care. *Chest.* 2003;124(5):1781-1788. doi:10.1378/chest.124.5.1781.
15. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(4):315-323. doi: 10.1164/rccm.200906-0896OC.
16. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(1):73-80. doi: 10.1067/mai.2001.111593.
17. Micheletto C, Visconti M, Trevisan F, Tognella S, Bertacco S, Dal Negro RWW. The prevalence of nasal polyps and the corresponding urinary LTE4 levels in severe compared to mild and moderate asthma. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2010;42(3):120-124. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20648775>. Accessed June 27, 2020.
18. Yoshimura K, Kawata R, Haruna S, et al. Clinical epidemiological study of 553 patients with chronic rhinosinusitis in Japan. *Allergol Int.* 2011;60(4):491-496. doi: 10.2332/allergolint.10-OA-0234.
19. Staudacher AG, Stevens WW. Sinus Infections, Inflammation, and Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(3):403-415. doi: 10.1016/j.iac.2019.03.008.
20. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012.*
21. Pakdaman MN, Luong A. The links between chronic rhinosinusitis and asthma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;19(3):218-223. doi:10.1097/MOO.0b013e32834500a8.
22. Caminati M, Pham D Le, Bagnasco D, Canonica GW. Type 2 immunity in asthma. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1). doi:10.1186/s40413-018-0192-5.
23. Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. *Immunol Rev.* 2017;278(1):162-172. doi:10.1111/imr.12557.
24. Håkansson K, Bachert C, Konge L, et al. Airway inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: The united airways concept further supported. *PLoS One.* 2015;10(7):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0127228.
25. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2006;61(11):1280-1289. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01225.x.
26. Van Bruaene N, Pérez-Novo CA, Basinski TM, et al. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6). doi:10.1016/j.jaci.2008.02.018.
27. Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(5):961-968. doi: 10.1016/j.jaci.2008.07.008.
28. Wang X, Zhang N, Bo M, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe,

- Asia, and Oceania. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1344-1353. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.041.
29. Loza MJ, Djukanovic R, Chung KF, et al. Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study. *Respir Res*. 2016;17(1). doi: 10.1186/S12931-016-0482-9.
30. Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A, et al. Statistical Cluster Analysis of the British Thoracic Society Severe Refractory Asthma Registry: Clinical Outcomes and Phenotype Stability. doi: 10.1371/journal.pone.0102987.
31. Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219-233. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1.
32. Krouse JH. The Unified Airway. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2012;20(1):55-60. doi: 10.1016/j.fsc.2011.10.006.
33. Braunstahl GJ, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2003;58(12):1235-1243. doi: 10.1046/j.0105-4538.2003.00354.x.
34. Braunstahl GJ. The unified immune system: Respiratory tract-nasobronchial interaction mechanisms in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):142-148. doi: 10.1016/j.jaci.2004.10.041.
35. Hallani M, Wheatley JR, Amis TC. Enforced mouth breathing decreases lung function in mild asthmatics. *Respirology*. 2008;13(4):553-558. doi: 10.1111/J.1440-1843.2008.01300.X.
36. Brugman SM, Larsen GL, Henson PM, Honor J, Irvin CG. Increased lower airways responsiveness associated with sinusitis in a rabbit model. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(2):314-320. doi: 10.1164/AJRCCM/147.2.314.
37. Togias A. Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy*. 1999;54 Suppl 57(57):94-105. doi: 10.1111/J.1398-9995.1999.TB04410.X.
38. Braunstahl GJ, Overbeek SE, KleinJan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(3):469-476. doi: 10.1067/mai.2001.113046.
39. Kaufman J, Chen JC, Wright GW. The effect of trigeminal resection on reflex bronchoconstriction after nasal and nasopharyngeal irritation in man. *Am Rev Respir Dis*. 1970;101(5):768-769. doi: 10.1164/ARRD.1970.101.5.768.
40. Kaufman J, Wright GW. The effect of nasal and nasopharyngeal irritation on airway resistance in man. *Am Rev Respir Dis*. 1969;100(5):626-630. doi: 10.1164/ARRD.1969.100.5.626.
41. Corren J, Adinoff AD, Irvin CG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89(2):611-618. doi: 10.1016/0091-6749(92)90329-Z.
42. Krouse JH. The Unified Airway-Conceptual Framework. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41(2):257-266. doi: 10.1016/j.otc.2007.11.002.
43. Ishitoya J, Sakuma Y, Tsukuda M. Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis in Japan. *Allergol Int*. 2010;59(3):239-245. doi: 10.2332/allergolint.10-RAI-0231.
44. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: Is the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(5):877-882. doi: 10.1016/j.jaci.2003.08.009.
45. Samitas K, Carter A, Kariyawasam HH, Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73(5):993-1002. doi: 10.1111/all.13373.
46. Lee TJ, Fu CH, Wang CH, et al. Impact of chronic rhinosinusitis on severe asthma patients. *PLoS One*. 2017;12(2):1-16. doi: 10.1371/journal.pone.0171047.
47. Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, et al. Heterogeneous inflammatory patterns in chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chicago, Illinois. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):699-703.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.063.
48. Tomassen P, Van Zele T, Zhang N, et al. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis. In: *Proceedings of the American Thoracic Society*. Vol 8. Proc Am Thorac Soc; 2011:115-120. doi:10.1513/pats.201005-036RN
49. Bachert C, Zhang N, Holtappels G, et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5). doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.007.
50. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis [6]. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):981-983. doi: 10.1016/j.jaci.2004.07.013.
51. Kowalski ML, Cieślak M, Pérez-Novo CA, Makowska JS, Bachert C. Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): Association with Staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2011;66(1):32-38. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02379.x.
52. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AAM, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2005;26(5):812-818. doi: 10.1183/09031936.05.00037905.
53. Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Association of severity of chronic rhinosinusitis with degree of comorbid

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- asthma control. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2016;117(6):651-654. doi: 10.1016/j.anai.2016.09.439.
54. Ek A, Middelveldt RJM, Bertilsson H, et al. Chronic rhinosinusitis in asthma is a negative predictor of quality of life: Results from the Swedish GA2LEN survey. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2013;68(10):1314-1321. doi: 10.1111/all.12222.
 55. Tay TR, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, et al. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life. *Respirology.* 2016;21(8):1384-1390. doi: 10.1111/resp.12838.
 56. Loymans RJB, Honkoop PJ, Termeer EH, et al. Identifying patients at risk for severe exacerbations of asthma: development and external validation of a multivariable prediction model. *Thorax.* 2016;71(9):838-846. doi: 10.1136/THORAXJNL-2015-208138.
 57. Phillips KM, Talat R, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Quality of life impairment due to chronic rhinosinusitis in asthmatics is mediated by asthma control. *Rhinology.* 2019;57(6):430-435. doi:10.4193/Rhin19.207.
 58. Lin DC, Chandra RK, Tan BK, et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2011;25(4):205-208. doi:10.2500/ajra.2011.25.3613.
 59. Matsuno O, Ono E, Takenaka R, et al. Asthma and sinusitis: Association and implication. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;147(1):52-58. doi:10.1159/000128659.
 60. Campbell AP, Phillips KM, Hoehle LP, et al. Association between Asthma and Chronic Rhinosinusitis Severity in the Context of Asthma Control. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States).* 2018;158(2):386-390. doi:10.1177/0194599817728920.
 61. Dixon AE, Castro M, Cohen RI, et al. Efficacy of nasal mometasone for the treatment of chronic sinonasal disease in patients with inadequately controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):701-709. e5. doi:10.1016/j.jaci.2014.06.038.
 62. Schäper C, Noga O, Koch B, et al. *Anti-Infl Ammatory Properties of Montelukast, a Leukotriene Receptor Antagonist in Patients With Asthma and Nasal Polyposis.* Vol 21.; 2011.
 63. Ragab S, Parikh A, Darby YC, Scadding GK. An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(9):1385-1391. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01160.x
 64. Rix I, Håkansson K, Larsen CG, Frendø M, Von Buchwald C. Management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and coexisting asthma: A systematic review. *Am J Rhinol Allergy.* 2015;29(3):193-201. doi:10.2500/ajra.2015.29.4178.
 65. Head K, Chong LY, Piroomchai P, et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(4). doi: 10.1002/14651858.CD011994.pub2.
 66. Bezerra TFP, Pezato R, de Barros PM, et al. Prospective evaluation of clarithromycin in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2021;87(3):298-304. doi: 10.1016/j.bjorl.2019.09.008.
 67. Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur Respir J.* 2006;28(1):68-74. doi: 10.1183/09031936.06.00043305.
 68. Vashishta R, Soler ZM, Nguyen SA, Schlosser RJ. A systematic review and meta-analysis of asthma outcomes following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(10):788-794. doi: 10.1002/alr.21182.
 69. Schlosser RJ, Smith TL, Mace J, Soler ZM. Asthma quality of life and control after sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2017;72(3):483-491. doi: 10.1111/all.13048.
 70. Cao Y, Hong H, Sun Y, et al. The effects of endoscopic sinus surgery on pulmonary function in chronic rhinosinusitis patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2019;276(5):1405-1411. doi: 10.1007/s00405-019-05337-4.
 71. Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(2):199-207. doi: 10.1002/alr.22487.
 72. Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, Chu DK. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1286-1295. doi: 10.1016/J.JACI.2021.09.009.